## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

ТОМАШЕВСЬКА Олександра Яремівна

УДК 616.379–008.64+616.1):616–056.52]–073–078

ЗВ’ЯЗОК МІЖ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА
ВИНИКНЕННЯМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І
СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ХВОРОБ: КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

**Львів** – **2008**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті

імені Данила Галицького МОЗ України.

**Науковий консультант:**

 доктор медичних наук, професор

 **ПАНЧИШИН Марія Володимирівна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри факультетської терапії

**Офіційні опоненти:**

 доктор медичних наук, професор, академік АМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН **КОРКУШКО Олег Васильович,** Державна установа “Інститут геронтології АМН України”, керівник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів

доктор медичних наук, професор

 **ЗАРЕМБА Євгенія Хомівна,** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, професор кафедри сімейної медицини

доктор медичних наук, професор **МАНЬКОВСЬКИЙ Борис Микитович,** Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, завідувач відділу профілактики та лікування цукрового діабету

Захист дисертації відбудеться «27» травня 2008 р. о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий «25» квітня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Г.В. Світлик

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та серцево-судинні хвороби (ССХ), зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), є провідними причинами інвалідності та смертності в розвинених країнах. Не дивлячись на проведення численних профілактичних заходів, захворюваність на ЦД і ССХ зростає, що розцінюється як епідемія (S.H. Wild et al., 2004). Ці хвороби у значній мірі пов’язані між собою, бо мають спільні етіологічні чинники, як генетичні, так і набуті, зумовлені урбанізацією, шкідливими звичками, зниженням фізичної активності. Крім того, вони нерідко поєднуються та мають низку однакових ускладнень (M. Stern, 1995; ATP III NCEP, 2002).

Особливо часто ЦД 2-го типу та асоційовані з атеросклерозом ССХ виникають на фоні метаболічного синдрому (МС), який поєднує у собі такі фактори ризику їх розвитку, як ожиріння, артеріальна гіпертензія (АГ), інсулінорезистентність (ІР), гіперглікемія, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, прозапальний та протромботичний стан (A. Festa et al., 2000; N. Sattar et al., 2003; Є.Х. Заремба та ін., 2003; О.В. Коркушко та ін., 2003; О.І. Мітченко, 2007). МС також асоціюється з іншими хворобами, зокрема з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) (S. Chitturi, G.C. Farrell, 2001; G. Pagano еt al., 2002). Частота випадків ожиріння та МС постійно зростає в світі (А.С. Аметов и др., 2001; S.H. Wild et al., 2004). Тому опрацювання методів раннього виявлення МС та асоційованих з ним розладів і хвороб має важливе медичне та соціальне значення.

Багато питань стосовно механізмів розвитку і прогресування МС та його зв’язків із ССХ та ЦД достатньо не вивчено. У науковій медичний літературі дискутується питання про те, чи доцільно МС вважати самостійною хворобою, чи лише сукупністю симптомів (R. Kahn et al., 2005; Б.М. Маньковський, 2007), і яке значення мають окремі компоненти МС та їх поєднання для розвитку ССХ (D.A. Lawlor et al., 2006). Тому визначення суті МС та його впливу на виникнення ЦД і ССХ, а також пошук певних клініко-лабораторних предикторів вказаних хвороб має велике значення як для клінічної, так і для профілактичної медицини. Все це є підставою для поглибленого вивчення МС, включаючи расові та етнічні аспекти цієї проблеми (N.G. Forouhi, 2005; T. Tillin et al. 2005). З огляду на значну поширеність і високу захворюваність населення на АГ, ожиріння, ЦД та ССХ, проблема МС є актуальною і для України (П.Г. Прудіус, 2000; І.М. Горбась, 2005; Е.А. Кваша, 2005; О.Й. Бакалюк та ін., 2006; Ю.О. Гайдаєв, М.М. Корнацький, 2007).

На даний час запропоновано декілька варіантів ідентифікації МС (B. Balkau, M.A. Charles, 1999; WHO, 1999; ATP III NCEP, 2001; IDF, 2005), з урахуванням його специфіки в окремих країнах (K.G. Alberti K.G., 2005). В Україні переважно застосовуються критерії NCEP ATP III (Є.П. Свіщенко та ін., 2004), відповідно до яких одна з провідних патогенетичних ланок МС – абдомінальне ожиріння має таке ж діагностичне значення, як і інші ознаки цього синдрому. Проте МС без ожиріння зустрічається рідко – лише в окремих осіб та в деяких етнічних групах (P.Z. Zimmet, G. Alberti, 2005). Тому важливим є вивчення доцільності застосування в Україні критеріїв діагностики МС Міжнародної федерації з вивчення діабету (IDF, 2005), за якими наявність абдомінального ожиріння визначається як його обов’язковий компонент. Потрібно також з’ясувати зв’язок між МС, діагностованим за цією системою, та ризиком його трансформації в ЦД чи виникнення ССХ.

До діагностичних критеріїв МС належить, поряд з підвищеним рівнем глюкози натще, наявність ЦД 2-го типу. Проте, в наукових дослідженнях МС часто вивчають, відокремлюючи хворих на ЦД (N. Sattar et al., 2003; G. Jermendy et al., 2004; D.B. Panagiotakos et al., 2004), а деякі автори виключають також і хворих на ССХ (J.L. Anderson et al., 2004; D.B. Panagiotakos et al., 2004). Для цього, очевидно, є серйозні підстави, зокрема – проблема з неоднорідністю груп пацієнтів (B. Goldfarb, 2005; R. Kahn et al., 2005; Ю.М. Сіренко та ін., 2006; D.A. Lawlor et al., 2006), яку намагаються нівелювати. Тому виникає потреба в науковому обґрунтуванні уніфікації діагностичних критеріїв МС.

У наукових дослідженнях для діагностики та вивчення МС часто застосовуються складні методи виявлення ІР, розладів гемостазу, системного запалення та ендотеліальної дисфункції (R.A. DeFronzo et al., 1979; J.C. Chan et al., 2002; A. Mavri et al., 2004; P.M. Ridker et al., 2004). Вони є малодоступними для широкого застосування. Тому важливим є опрацювання простих, але інформативних діагностичних тестів, які б дозволяли ефективно та стандартизовано оцінювати розлади обміну речовин, а також функції різних органів і систем у пацієнтів з МС та асоційованою з ним патологією. Зокрема, це стосується клінічних критеріїв ІР, а також виявлення протромботичного стану, характерного для МС.

Таким чином, проблема МС вимагає подальшого вивчення для уточнення його патогенезу, оптимізації діагностики, а також з’ясування питань, що стосуються прогнозу його перебігу.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Вона є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри факультетської терапії «Клінічний перебіг, якість життя і особливості метаболізму ліпідів і системи згортання крові у пацієнтів з внутрішньою патологією на фоні гіпохолестеролемії» (№ державної реєстрації 0101U009234), співвиконавцем якої є здобувач.

**Мета роботи.** Вдосконалити діагностику МС і поєднаної з ним патології, а також з’ясувати передумови розвитку ЦД 2-го типу та ССХ у пацієнтів з МС.

**Завдання дослідження:**

1. У людей молодого віку встановити особливості анамнезу і фізикальних показників, взаємозв’язки між ними, а також поширеність спадкових та набутих факторів ризику розвитку МС, ЦД 2-го типу й ІХС.
2. На основі клініко-лабораторних показників та структурно-функціональних параметрів серця проаналізувати передумови виникнення ЦД 2-го типу та ІХС у пацієнтів з однією-двома ознаками МС.
3. З’ясувати особливості клініки, антропометричних показників, вуглеводного, ліпідного та пуринового обміну, системного запалення, розладів гемостазу, структури й функції серця в пацієнтів з МС (за виключенням ЦД та ССХ). Встановити прогностичне значення МС у виникненні гострих серцево-судинних ускладнень.
4. Визначити стан метаболізму, гемостазу та активності системного запалення, структурно-функціональні показники серця при поєднанні МС з ЦД 2-го типу або ССХ, зокрема з ІХС, а також з НАЖХП. Виявити відмінності цих показників у порівнянні з наявністю лише МС та з’ясувати їх зв'язок з ризиком ішемічного інсульту.
5. Встановити, які клініко-лабораторні показники найбільше пов’язані з ІР у пацієнтів з МС і відповідальні за виникнення ЦД 2-го типу.
6. Визначити, які чинники, характерні для МС, асоціюються з патологією серця та розвитком ССХ.
7. Розкрити ключові патогенетичні механізми МС, відповідальні за виникнення ЦД та ССХ, простеживши взаємозв’язок між ознаками МС та іншими показниками антропометрії, метаболічного статусу, системного запалення, гемостазу й ехокардіографії.
8. Розробити критерії та комплекс діагностики МС і асоційованих з ним розладів.

**Об’єкт дослідження:** фактори ризику виникнення МС та ССХ у молодих людей; стан метаболізму, гемостазу, ехоструктури та функції серця і печінки в пацієнтів з МС із різною кількістю ознак, а також з МС у поєднанні з ЦД 2-го типу і/або ССХ.

**Предмет дослідження.** Клінічні, лабораторні та функціональні ознаки МС та предиктори виникнення на його фоні ЦД 2-го типу та ССХ.

**Методи дослідження.** Загальноклінічні, антропометричні, метод біоелектричного імпедансу, лабораторні дослідження: ферментні, імуноферментні, гемостазіологічні, біохімічні, імунорадіометричні; ультрасонографічні, прогностичні, епідеміологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше в Україні на основі проведеного епідеміологічного обстеження студентів-медиків встановлено частоту чинників ризику МС, ССХ та ЦД 2-го типу в людей молодого віку та їх відмінності в залежності від статевої приналежності.

Окреслено важливість виділення групи пацієнтів з 1-2 критеріями МС на основі наявності підвищеного ризику виникнення в них ЦД 2-го типу та ІХС для активного проведення лікувально-профілактичних заходів.

Отримано нові дані стосовно механізмів розвитку МС, виявлено численні патогенетичні зв’язки між різними видами обміну та системами органів, які свідчать про цілісність МС. Обґрунтовано визначальну роль абдомінального та вісцерального ожиріння в патогенезі та діагностиці МС.

Конкретизовано клінічну неоднорідність (гетерогенність) МС, яка полягає в суттєвих відмінностях у метаболічному та функціональному статусі між пацієнтами з МС без ЦД, ССХ і НАЖХП та пацієнтами з МС у поєднанні з цими хворобами. Це відображається в істотно вищому ризику серцево-судинних хвороб та ускладнень у хворих на ЦД та ІХС, а в пацієнтів з НАЖХП – у більшому ризику виникнення ЦД 2-го типу.

Вперше простежено зв'язок між кількістю критеріїв МС та ступенем порушень різних видів обміну та систем організму, на основі чого сформульовано та обґрунтовано поступовий розвиток МС від чинників ризику (початкова фаза) та 1-2 ознак МС (фаза формування) до МС з 3-5 компонентами (розгорнута фаза), а відтак до виникнення діабету та ІХС (пізня фаза).

Вперше встановлено U-подібний зв'язок між ІР та рівнем загального холестерину (ЗХС) і обернену залежність між нею та активністю піруватдегідрогенази (ПДГ) капілярної крові. Доведено, що в пацієнтів з МС у поєднанні з НАЖХП значно частіше виявляється ІР. На основі виявлених асоціацій опрацьовано предиктори виникнення ЦД у пацієнтів з МС.

Вперше при МС вивчено маркери гіперкоагуляції. Виявлено обернений зв'язок між концентраціями РФМК та холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС-ЛПВГ), який свідчить про те, що серцево-судинний ризик, асоційований з характерною для МС атерогенною дисліпідемією, частково опосередкований гіперкоагуляцією та протромботичним станом. Встановлені асоціації між активацією системи зсідання крові та метаболічними розладами, гіпертензією, порушенням функції серця, а також ризиком гострих серцево-судинних ускладнень дозволили виділити предиктори виникнення ССХ, пов’язані з МС.

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі епідеміологічного обстеження та комплексного різнобічного вивчення метаболічного статусу організму, гемостазу, функціональних показників серця у пацієнтів з абдомінальним ожирінням, МС, діабетом та ІХС опрацьовано класифікацію МС із виділенням його послідовних фаз. Встановлення ранніх проявів МС має велике значення для своєчасного проведення відповідних профілактичних заходів. Опрацьовано і впроваджено в практичну медицину методи виявлення та оцінки факторів ризику МС, ЦД та ІХС в осіб молодого віку.

Отримані результати дозволяють зрозуміти гетерогенність групи пацієнтів з МС та важливість розмежування МС і ЦД 2-го типу. Запропоновано модифікувати діагностичні критерії МС із виключенням ЦД як ознаки МС. Базуючись на даних вивчення МС, діагностованого за рекомендаціями IDF, і встановивши провідне значення абдомінального ожиріння у зв’язку з ІР та іншими ознаками МС, запропоновано впровадити модифіковані діагностичні критерії IDF у практику.

Результати роботи обґрунтовують доцільність включення МС і фази його перебігу в клінічний діагноз ожиріння, відповідно до запропонованої класифікації.

Опрацьовано схему обстеження пацієнтів з МС. Розроблено методику діагностики ІР, використовуючи антропометричні, метаболічні та клінічні показники. Опрацьовано оптимальний об’єм гемостазіологічного обстеження пацієнтів з МС та пов’язаними з ним хворобами.

Визначено предиктори виникнення ЦД 2-го типу та ІХС, які дозволяють оцінити ризик цих хвороб у пацієнтів з МС, що важливо для проведення лікувально-профілактичних заходів.

За матеріалами дисертаційної роботи видано в співавторстві навчальний посібник з грифом МОЗ України «Основи гемостазіології» (Київ, 2006).

Основні положення дисертації впроваджено в практику Інституту патології крові та трансфузійної медицини АМН України, Військово-медичного клінічного центру Західного регіону, Львівського обласного клінічного ендокринологічного диспансеру, Рівненського обласного ендокринологічного диспансеру, Львівського обласного лікарсько-фізкультурного диспансеру, Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, лікарні з поліклінікою ВМЗ ГУМВС України у Львівській області, 1-ої міської клінічної лікарні імені князя Лева м. Львова, 5-ої міської клінічної лікарні м. Львова, Ужгородської центральної міської клінічної лікарні, 1-ої міської клінічної лікарні м. Полтави, Горохівської центральної районної лікарні Волинської області, Дрогобицької міської лікарні № 1, санаторію «Рубін» ЗАТ «Трускавецькурорт», що підтверджується відповідними актами впровадження.

Отримані дані використовуються в навчальному процесі Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Харківського національного медичного університету, Івано-Франківського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Ужгородського національного університету, вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), Донецького національного медичного університету імені М. Горького, Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

**Особистий внесок здобувача.** Автор особисто провела аналіз наукової літератури за темою дослідження, розробила план і методи вирішення поставлених завдань, проаналізувала та інтерпретувала отримані результати. Діагностика хвороб, включаючи антропометричні вимірювання, ультрасонографічні дослідження серця та органів черевної порожнини, оцінка стану хворого та вибір тактики лікування проводилися здобувачем самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень доповідались і обговорені на: 14-му з’їзді терапевтів України (Київ, 1998), міжнародному симпозіумі «Гемостаз – проблеми та перспективи» (Київ, 2002), 15-му з'їзді терапевтів України (Київ, 2004), 1-ій Українській конференції з міжнародною участю «Тромбози в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування» (Київ, 2004), 7-му національному конгресі кардіологів України (Дніпропетровськ, 2004), сателітному симпозіумі «Метаболічний синдром – постпрандіальна хвороба» 1-го Міжнародного конгресу «Предіабет і метаболічний синдром» (Дрезден, Німеччина, 2005), ювілейному 8-му з’їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Івано-Франківськ, 2005), 1-му Національному Конгресі лікарів внутрішньої медицини (Київ, 2005), конференції «Метаболічні хвороби і реабілітація» (Замосць, Польща, 2005), 4-му Національному конгресі геронтологів і геріатрів України (Київ, 2005), 11-му Конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Полтава, 2006), конференції «Неврологічна реабілітація і геріатрія» (Замосць, Польща, 2006), 1-му світовому конгресі із спірних питань ожиріння, діабету й гіпертензії (CODHY) (Берлін, Німеччина, 2006), 2-му міжнародному симпозіумі «Гемостаз – проблеми та перспективи» (Київ, 2006), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Метаболічний синдром в практиці кардіолога» (Харків, 2006), науково-практичній конференції «Хвороби цивілізації та медична практика» (Одеса, 2007), 7-му з’їзді ендокринологів України (Київ, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 51 наукову працю: 35 статей, з них 22 – у фахових наукових журналах і збірниках наукових праць, одна монографія, 14 тез у матеріалах конгресів, з’їздів і конференцій та один навчальний посібник.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису методів досліджень, 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел із 390 найменувань (74 – кирилицею, 316 – латиницею). Робота викладена на 305 сторінках тексту, з яких 228 сторінок займає основний зміст, ілюстрована 90 таблицями та 45 рисунками.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Проведено повне клінічне обстеження 197 хворих, які лікувалися на клінічних базах кафедри факультетської терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та в терапевтичному відділі Обласного державного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру (м. Львів).

Вивчено клініку, антропометричні показники, стан вуглеводного, ліпідного обміну, гемостазу, маркери системного запалення та 10-річний ризик гострих серцево-судинних ускладнень у 180 пацієнтів (79 чоловіків та 101 жінка, 75 з них у менопаузі) з абдомінальним типом надмірної маси тіла та ожиріння – окружністю талії (ОТ) ≥80 см у жінок та ≥94 см у чоловіків, індексом маси тіла (ІМТ) 25,9 – 50,0 кг/м². Вік обстежених пацієнтів складав від 21 до 75 років (медіана 55 років). Основними нозологічними формами були есенціальна АГ – в 158 хворих (87,8%), ІХС – у 57 хворих (31,7%), цереброваскулярна хвороба (ЦВХ) – у 17 хворих (9,4%), ЦД 2-го типу – в 32 пацієнтів (17,8%). Клінічними формами ІХС були стабільна стенокардія – в 51 хворого (28,3%), постінфарктний кардіосклероз – у 19 осіб (10,6%), в тому числі в 15 – поєднання цих форм, дифузний кардіосклероз із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) – у 2 пацієнтів (1,1%). Обстежено 17 хворих на хронічну ІХС без ожиріння – (ІМТ 20,6-26,5 кг/м²) віком 54-72 роки (медіана 61 рік), 14 чоловіків і 3 жінок, для порівняльного вивчення 10-річного ризику ішемічного інсульту.

Контролем служили 18 практично здорових осіб без ожиріння (ІМТ 21,5 -26,2 кг/м²) та з нормальною ОТ: 8 чоловіків і 10 жінок віком 33-62 роки (медіана 51 рік).

Для вивчення факторів ризику ССХ в людей молодого віку обстежені студенти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького – 1271 особа: 442 чоловіки та 829 жінок віком 18-34 роки (медіана 21 рік), включаючи анкетування щодо звичок (дієта, фізична активність, куріння, вживання алкоголю) та спадкових чинників (дані про ожиріння, ССХ та ЦД у близьких родичів).

Пацієнтам та студентам проводили антропометричні вимірювання: ІМТ, ОТ, окружність стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, сагітальний діаметр живота (СДЖ) (U. Riserus et al., 2004). Відсоток жиру в тілі (ВЖТ) визначали методом біоелектричного імпедансу за допомогою апарата Body Fat Monitor BF 306 фірми OMRON (P. Deurenberg et al., 1998). Товщина вісцерального жиру (ТВЖ) вимірювалась ультразвуковим методом (F.F. Ribeiro-Filho et al.,2003) на апараті Aloka SSD-500 (Японія). Одночасно проводили ультразвукове дослідження печінки та інших органів черевної порожнини й нирок.

Забір венозної крові для лабораторних досліджень проводили зранку натще. У сироватці крові визначали концентрацію глюкозиглюкозооксидазним методом та інсулін імунорадіометричним методом набором Insulin(e) IRMA KIT фірми Immunotech (Чеська Республіка). Вираховувався індекс ІР HOMA-IR за формулою HOMA-IR = (глюкоза натще, ммоль/л × інсулін натще, мкМО/мл / 22,5 (D.R. Matthews et al., 1985). Проводився оральний глюкозотолерантний тест (ОГТТ) із визначенням рівня глюкози та активності піруватдегідрогенази (ПДГ) натще та на 120-й хвилині тесту. Активність ПДГ визначали фериціанідним методом (Ю.М. Островский, 1979) у нашій модифікації. Концентрацію лактату визначали спектрофотометрично новим ферментативним методом із використанням L-лактат:цитохром *с*-оксидоредуктази (флавоцитохром *b2*, КФ 1.1.2.3), виділеної з клітин метилотрофних дріжджів *Hansenula polymorpha* (О. Smutok et al., 2005; Г.С. Осьмак та співав., 2006; О.В. Смуток та співав., 2006).

Рівень ЗХС визначали ензиматичним пероксидазним методом C.C. Allain et al. (1974), P. Roeschlau (1974), ХС-ЛПВГ – за методикою M.F. Lopes-Virella et al. (1977) та H. Parra et al. (1982), ТГ – за G. Bucolo, H. David (1973) в модифікації P. Fossati, L. Prencipe (1980). Вираховували концентрацію холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС-ЛПНГ) за формулою W.T. Friedewald et al. (1972), концентрацію холестерину не ліпопротеїнів високої густини (ХС-не-ЛПВГ), як різницю між ЗХС і ХС-ЛПВГ(A.M. Wagner et al., 2003). Вираховувались співвідношення ЗХС/ХС-ЛПВГ – атерогенний індекс (А.Н. Климов, 1977; W.H. Ettinger et al., 1992), ТГ/ХС-ЛПВГ (A.M. Wagner et al., 2005) і ТГ/ХС-не-ЛПВГ. Визначали рівень сечової кислоти у сироватці крові уриказно-пероксидазним методом (D. Barham, P. Trinder, 1972; P. Fossati et al., 1980). Визначення глюкози, сечової кислоти та ліпідів крові проводили за допомогою стандартних наборів реагентів фірми Pointe Scientific (США) та біохімічного аналізатора BTS-370 plus фірми Biosystems (Іспанія).

Визначали рівень С-реактивного протеїну (СРП) імуноферментним тестом UBI MAGIWEL CRP Quantitative фірми United Biotech Inc. (США) на апараті Labsystem Multiskan EX (Фінляндія). Оцінювали кількість тромбоцитів у периферичній крові та їх агрегаційну здатність з аденозиндифосфатом (АДФ) на основі візуальної оцінки за А.С.Шитиковою (1984). Коагуляційний гемостаз вивчали за концентрацією фібриногену гравіметричним методом за Р.А. Рутберг (1961), розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) фенантроліновим РФМК-тестом набором реагентів фірми Технология-Стандарт (Росія) (З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2001), D-димерів фібрину імуноферментним методом за допомогою набору фірми Technoclone GmbH (Австрія) (W. Nieuwenhuizen, 1997), за етаноловим тестом (H.C. Godal et al. 1971), протромбіновим часом та індексом за методом Quick.

Ехокардіографію проводили у В- і М-режимі за допомогою апарата Aloka SSD-500 (Японія).

Визначення 10-річного ризику розвитку важкої ІХС (інфаркту міокарда й коронарної смерті) та 10-річного ризику ішемічного інсульту (першого) проводилось за Фремінгемським профілем ризику (R.B. D'Agostino et al., 1994; NCEP ATP III, 2001; L.B. [Goldstein](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Goldstein%20LB%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) et al., 2006).

Діагностику МС проводили на основі рекомендацій Міжнародної федерації з вивчення діабету (K.G. Alberti et al., 2005; O.I. Мітченко, 2007). Діагноз НАЖХП базувався на рекомендаціях МОЗ України (Ю.М. Степанов, Ф.Ю. Филиппова, 2004) та A. Lonardo et al. (2006).

Для статистичного опрацювання результатіввикористовували пакет програм “Statistica for Windows 5.0” (Statsoft, USA). Параметричні та рангові показники порівнювали за допомогою U-критерію Манн-Вітні, оскільки, як засвідчила перевірка з допомогою критерію Шапіро-Вілкса, їх розподіл у вибірках не відповідав закону нормальності. Ці показники описано за медіаною [нижній – верхній квартилі]. Для визначення зв’язку між якісними характеристиками застосовували критерій χ2 Пірсона та точний критерій Фішера. Для з’ясування корелятивних зв’язків визначали критерій τ Кендалла. Проводили аналіз Вальда та багатофакторний дискримінантний покроковий аналіз.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проаналізувавши результати обстеження студентів, було виявлено, що в них часто зустрічаються такі чинники ризику розвитку МС, ЦД та ССХ, як надмірна маса тіла та ожиріння 1 ступеня (12%), підвищений ВЖТ (40,2%), знижена фізична активність (59,4%), незбалансована дієта (56,9%), куріння (20,8%) та вживання алкоголю (55%), підвищення АТ ≥130/85 мм рт. ст. (31,9%), обтяжений родинний анамнез щодо ожиріння (в 34%), АГ (у 60%), інсульту (в 29%), ІХС (у 27%) та ЦД (у 20%). Частота основної ознаки МС – збільшеної ОТ – складала 11,1%, а поєднання двох компонентів МС (збільшена ОТ та АТ ≥130/85 мм рт. ст.) – 6,6%.

У чоловіків суттєво частіше спостерігалися надмірна маса тіла (НМТ) та ожиріння, підвищений ВЖТ, АТ понад 130/85 мм рт. ст., дієтичний дисбаланс, куріння, вживання алкоголю (рис. 1) та обтяжена щодо ССХ спадковість (у 37% порівняно з 19% у жінок, р<0,0001), а в жінок – дефіцит маси тіла (в 15,4% порівняно з 2,1% в чоловіків) і мала фізична активність. Внаслідок гіподинамії відзначалося не тільки відносне (зростання ВЖТ), але й абсолютне зниження маси м’язової тканини, про що свідчив підвищений ВЖТ у худих осіб. Так, у 33,6% студентів з ІМТ <25 кг/м² відзначено надмірний ВЖТ, як у жінок (35,0%), так і в чоловіків (30,7%).

В осіб молодого віку простежувався прямий кореляційний зв’язок між ІМТ та АТ – систолічним і діастолічним (τ=0,21, р<0,0001 та τ=0,13, р<0,0001, відповідно). Крім того, виявлено вірогідні позитивні кореляції між курінням/кількістю викурюваних на день цигарок та АТ, ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/ОС, кількістю випитого алкоголю на тиждень, що відображає часте поєднання чинників ризику та взаємозв’язки між ними. Отже, вже в молодому віці, особливо в чоловіків, визначається підвищений ризик виникнення ССХ та ЦД 2-го типу, що потребує опрацювання та впровадження відповідної програми ранньої профілактики цих хвороб.



Рис. 1. Частота факторів ризику цукрового діабету та ішемічної хвороби серця в людей молодого віку

У студентів з обтяженою спадковістю щодо ССХ і ЦД набуті чинники ризику виявлялися загалом з такою ж частотою, як і в студентів без спадкових факторів. Однак у студентів із поєднанням спадковості щодо ожиріння і ЦД (n=36) ІМТ понад 25 кг/м² зустрічався частіше (в 19,4%), ніж у групі без цих чинників – у 6,8% (p=0,024). Отже, в цих випадках слід надавати особливого значення контролю за масою тіла.

Виходячи з отриманих результатів, можна виділити початкову фазу розвитку МС, коли ще немає його ознак, але наявні спадкові та/або набуті чинники ризику розвитку МС: гіподинамія, дієтичний дисбаланс, надмірна маса тіла, підвищення ВЖТ, шкідливі звички, обтяжена спадковість щодо ожиріння, ЦД 2-го типу та ССХ.

Послідовність подальшого розвитку МС нами було досліджено на основі аналізу клініко-лабораторних показників у сформованих групах пацієнтів. Усіх обстежених з абдомінальним ожирінням було розподілено за кількістю критеріїв МС на три групи: 1 група – 28 пацієнтів із однією-двома ознаками МС, 2 група – 68 пацієнтів із трьома-п’ятьма ознаками МС, без ЦД чи ССХ, 3 група – 84 хворих із МС у поєднанні з хворобами, що з ним асоціюються: ЦД 2-го типу і/або ССХ. Групи суттєво не різнились між собою та з контролем за гендерним складом. Порівняно з контрольною групою здорових осіб лише хворі 3 групи були вірогідно старшими. Вік хворих був істотно більший у 2 та 3 групах порівняно з 1 групою та в 3 групі порівняно з 2 групою (p<0,001). Групи не відрізнялися між собою за ІМТ. АГ 1-3 ступеня зустрічалася в 1 групі в 12 пацієнтів (43%), в 2 групі – у 63 (93%) і в 3 групі – у 83 (99%), р<0,001. Враховуючи принцип розподілу пацієнтів на групи та вікові відмінності, такий розподіл, на нашу думку, можна вважати моделлю розвитку МС з прогресуванням метаболічних порушень та виникненням ЦД та ССХ.

Серед критеріїв МС, поряд із збільшенням ОТ, найчастіше виявлявся АТ ≥130/85 мм рт. ст. (57,1%, 95,6% і 100% відповідно в 1, 2 і 3 групах, р<0,0001).

Пацієнти 1 групи відзначалися вірогідно вищими показниками ожиріння (крім ТВЖ), ніж у контролі. У 94,4% осіб спостерігався високий і дуже високий ВЖТ. Підвищений рівень глюкози натще виявлено в 3,6% випадків. У пацієнтів були вищими порівняно з контролем рівень інсуліну (6,3 [6,0-6,5] мкМО/мл проти 4,9 [4,8-6,0] мкМО/мл, р<0,01) та HOMA-IR (1,34 [1,31-1,44] од. проти 1,16 [1,00-1,37] од., р<0,05), частота ІР складала 16,7%. За літературними джерелами, порогові значення HOMA-IR для діагностики ІР відрізняються в різних дослідженнях та базуються на даних обстеження практично здорових осіб (E. Bonora et al., 1998; A. Lonardo et al., 2006). У нашій роботі для констатації ІР ми обрали значення HOMA-IR, вище від максимального значенні в контрольній групі – ≥1,45 од.

Характеризуючи ліпідний обмін у пацієнтів 1 групи, слід відзначити, що в 10,7% з них була зниженою концентрація ХС-ЛПВГ, у 7,1% − підвищений рівень ТГ ≥1,7 ммоль/л, але не виявлено гіпертригліцеридемії (понад 2,3 ммоль/л). У них спостерігалися вищі концентрації ЗХС (5,41 [4,74-5,69] ммоль/л) та холестерину апоВ-вмісних ліпопротеїнів – ХС-ЛПНГ (3,14 [2,88-3,64] ммоль/л), ХС-не-ЛПВГ (3,67 [3,26-4,13] ммоль/л), ніж у контролі (відповідно, 4,75 [4,58-4,99] ммоль/л, р<0,05; 2,72 [2,48-2,88] ммоль/л, р=0,012 та 3,13 [2,91-3,30] ммоль/л, р<0,05); сумарна частота дисліпідемій складала 21,4%. Гіперурикемію виявлено в 17,9% пацієнтів.

У 41,7% хворих 1 групи концентрація СРП перевищувала рівень 3 мг/л, який асоціюється з високим ризиком серцево-судинних ускладнень (P.M. Ridker et al., 2004). Пацієнти характеризувалися значущо вищими агрегаційною активністю тромбоцитів, рівнями РФМК та етанолового тесту порівняно з контролем. У 15,4% випадків була підвищеною концентрація фібриногену, у 11,5% – РФМК (маркер тромбінемії – гіперкоагуляції), у 20,8% – позитивний етаноловий тест. У 14,3% випадків рівень D-димера перевищував 120 мкг/л, що розцінюється як ознака підвищеного ризику виникнення тромбозу (M. Cushman et al., 1999; M. [Cushman](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Cushman%20M%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) et al., 2003). У 58,3% пацієнтів 1 групи не було виявлено відхилень у вивчених показниках коагуляційного гемостазу.

У 20% пацієнтів 1 групи спостерігалося концентричне ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), у 10% − його гіпертрофія (рис. 2), у 10% – дилатація ЛП, у 5% – дилатація ЛШ. Середню та високу категорію 10-річного ризику (≥10%) важкої ІХС встановлено в 14,3% пацієнтів 1 групи (рис. 3).

Таким чином, у пацієнтів 1 групи виявлено підвищений серцево-судинний ризик, про що можна судити, виходячи з структурних змін серця, рівня в крові прозапальних та протромботичних маркерів, а також 10-річного ризику ІХС. Про зростання ризику діабету свідчать вищі рівні інсуліну та HOMA-IR, ніж у контролі. Отже, наявність у пацієнтів з 1-2 ознаками МС предикторів ЦД 2-го типу та ССХ обґрунтовує потребу виділити цю фазу формування МС.



Рис. 2. Геометрія лівого шлуночка в пацієнтів з метаболічним синдромом

Аналізуючи клініко-лабораторні дані в пацієнтів з МС 2 групи, встановлено, що 95,3% з них мали підвищений ВЖТ. Виявлено більш виражений абдомінальний тип ожиріння за вірогідно вищим співвідношенням ОТ/ОС, ніж у 1 групі. Рівні глюкози та інсуліну натще істотно не відрізнялися від даних у 1 групі, але значущо більшим було значення HOMA IR – 2,26 [1,41-3,44] од. (р<0,05) і концентрація глюкози на 120-й хвилині ОГТТ (5,45 [4,85-6,30] ммоль/л проти 4,40 [4,30-6,00] ммоль/л, р<0,05). Підвищену концентрацію глюкози натще виявлено в 33,8%, ІР – у 72,2% випадків.

У 2 групі порівняно з 1 групою вірогідно вищою була концентрація ТГ та нижчим рівень ХС-ЛПВГ. Хоча рівень ЗХС суттєво не відрізнявся, в них істотно вищим виявився рівень ХС-не-ЛПВГ – 4,3 [3,6-5,2] ммоль/л проти 3,7 [3,3-4,1] ммоль/л (р<0,05), що відображає зростання холестерину апоВ-вмісних ліпопротеїнів. У пацієнтів з МС найчастішим порушенням ліпідного обміну був підвищений рівень ТГ ≥1,7 ммоль/л – у 75% випадків (у 51,5% виявлено гіпертригліцеридемію). Інша ознака дисліпідемії при МС – зниження рівня ХС-ЛПВГ – зустрічалася в 44,1% пацієнтів. Частота гіперхолестеринемії складала 26,5%. Сумарна частота дисліпідемій у цих хворих – 75%. Гіперурикемію виявлено в 33,8% пацієнтів.



Рис. 3. Частота категорій 10-річного ризику важкої ІХС та ішемічного інсульту в групах пацієнтів з метаболічним синдромом

Щодо маркерів системного запалення та гіперкоагуляції, то, хоч пацієнти 2 групи істотно не різнилися за їх концентраціями від 1 групи, але вони мали вірогідно частіше підвищений рівень фібриногену – в 38,4% випадків. Рівень СРБ >3 мг/л зустрічався в 54,6% хворих. У 21,2% випадків виявлялася гіперкоагуляція (за підвищеним рівнем РФМК), у 27,7% був позитивним етаноловий тест. Рівень D-димера не перевищував 120 мкг/л. Показники коагуляційного гемостазу були в межах норми в 43,1% хворих.

У 52,7% пацієнтів 2 групи виявлено порушену геометрію ЛШ у вигляді концентричного ремоделювання (29,1%) та гіпертрофії (23,6%) (рис. 2). Високий і дуже високий 10-річний ризик (≥10%) важкої ІХС визначено в 26,9% хворих, ішемічного інсульту – в 30,0% обстежених (рис. 3). 10-річний ризик ІХС суттєво вищий порівняно з 1 групою.

У 3 групі підвищений ВЖТ зустрічався в 85,7% пацієнтів. У них виявлено вірогідно вищі показники ОТ/ОС та ТВЖ порівняно з 1 групою. Частота такої ознаки МС, як підвищена глюкоза натще і/або ЦД 2-го типу складала 48,8%. Істотно вищими (p<0,05) виявилися значення HOMA-IR (2,27 [1,45-3,36] од.) та концентрація глюкози натще (5,4 [4,9-7,2] ммоль/л), ніж у 1 групі (рівень глюкози 5,0 [4,9-5,4] ммоль/л), а також вищий рівень глюкози на 120-й хвилині ОГТТ (8,1 [6,3-8,8] ммоль/л) порівняно з 1 і 2 групами. Частота ІР досягала в них 76,5%. Хворі 3 групи відзначалися значущо нижчою активністю ПДГ (7,9 [2,7-8,1] мккат/л), ніж у 1 групі (16,2 [10,81-20] мккат/л, р<0,05) та 2 групі (12,2 [8,11-13,51] мккат/л, р<0,05).

За більшістю показників ліпідного обміну хворі 3 групи не відрізнялися від пацієнтів 2 групи, частота підвищеного рівня ТГ становила 69%, а зниженого ХС-ЛПВГ – 40,5%. Але співвідношення ТГ/ХС-не-ЛПВГ виявилося значущо нижчим порівняно з таким у 2 групі (відповідно, 0,46 [0,31-0,66] та 0,55 [0,40-0,79], р<0,05). Використовуючи послідовний аналіз Вальда, було знайдено, що показник ТГ/ХС-не-ЛПВГ <0,40 є характерним для хворих з ІХС та ЦД та свідчить, очевидно, про підвищення концентрації апоВ-вмісних ліпопротеїнів. Частота гіпертригліцеридемії та високого рівня ЗХС складала в 3 групі, відповідно, 45,2% і 34,5%, що істотно вище, ніж у 1 групі. Гіперурикемію виявлено в 35,7% пацієнтів.

Пацієнти 3 групи характеризувалися вірогідно вищою концентрацією СРП та частотою рівня СРП >3 мг/л (90,6%), вищими рівнями РФМК та етанолового тесту, порівняно з 1 та 2 групами. Значення фібриногену, РФМК та етанолового тесту залишалися в межах норми лише в 31,7% осіб (p=0,03 порівняно з 1 групою). Позитивний етаноловий тест зустрічався в 46,3% випадків – значущо частіше, ніж у 1 та 2 групах. Підвищений рівень РФМК знайдено в 35,4% хворих, така ж частота і гіперфібриногенемії. Концентрація D-димера перевищувала 120 мкг/л у 37,5% хворих, що значущо різниться з даними в 2 групі (p=0,02), де такі значення не виявлялися.

У 79% хворих 3 групи виявлено зміни в геометрії ЛШ. Це була переважно гіпертрофія (в 62,8%) (рис. 2) та діастолічна дисфункція (в 85%). 10-річний ризик ішемічного інсульту в 3 групі був вищим порівняно з 2 групою. Високий або дуже високий ризик виявлено в 74,3% хворих, що значущо більше, ніж у 2 групі (30%, p=0,0001) (рис. 3).

Отже, хворі з МС та ССХ/ЦД відрізняються від пацієнтів з МС, у яких не діагностовано цих хвороб, тим, що в них, поряд з більш вираженими вісцеральним ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну, значно вищим виявляється атеротромботичний серцево-судинний ризик.

Пацієнтів 3 групи було поділено на підгрупи залежно від нозологічних форм. Порівнюючи дві підгрупи – хворих на ІХС (n=44) та на ЦД (n=19), встановлено, що рівень глюкози натще в пацієнтів з ЦД був вищим, а концентрація інсуліну – нижчою. Тому індекс HOMA-IR суттєво не відрізнявся. У хворих на ЦД істотно частіше виявлявся підвищений рівень ТГ (89,5% порівняно з 54,5%, р=0,01). У них спостерігалися значущо вищі рівні маркерів системного запалення: СРП (24,7 [18,8-25,6] мг/л проти 6,3 [4,0-11,5] мг/л) і фібриногену (4,3 [4,0-5,0] г/л проти 3,5 [3,3-4,0] г/л). Вищою була й частота гіперфібриногенемії (53% порівняно з 25%, р<0,05). Пацієнти з ІХС характеризувалися вірогідно більш вираженими структурно-функціональними змінами ЛШ.

В обстежених пацієнтів із ЦД та з ІХС виявлено більш виражену активацію системного запалення за рівнем СРП порівняно з пацієнтами 2 групи – з МС без ЦД/ІХС (3,3 [1,6-6,7] мг/л, р<0,05), а також фібриногену (4,0 [3,3-4,5] г/л, р<0,05 порівняно з хворими на ЦД), а в хворих на ІХС – вищі концентрації D-димера (68 [58-213] мкг/л порівняно з 38 [30-70] мкг/л у 2 групі, р<0,05), що свідчить про активацію коагуляційного гемостазу.

Із викладених результатів випливає, що МС за відсутності ССХ та ЦД характеризується низкою суттєвих порушень у вуглеводному, ліпідному обміні, активацією системного запалення та коагуляційного гемостазу, розвитком структурно-функціональних порушень серця, отже, є станом підвищеного ризику ЦД 2-го типу та ССХ. За наявності наслідків (ускладнень) МС, таких як ЦД 2-го типу та ІХС, стан організму суттєво різниться від такого при неускладненому МС. Передусім це стосується більш вираженої активації запалення (особливо в хворих на ЦД) та гемостазу (особливо в пацієнтів з ІХС), що, очевидно, свідчить про ендотеліальну дисфункцію та протромботичний стан (J.A. [Vita](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Vita%20JA%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) et al., 2004).

Отримані результати обґрунтовують доцільність конкретизації критеріїв МС шляхом вилучення з ознак неускладненого МС наявність ЦД і чітко окресливши його як стан предіабету та високого ризику ССХ. Поєднання МС з ЦД і/або ІХС слід вважати наступною, пізньою фазою розвитку МС після його прогресування від наявності 1-2 ознак до синдрому з 3-5 компонентами.

Таким чином, формування та перебіг МС доцільно розглядати як динамічний процес, з певними закономірностями розладів метаболізму та високим ризиком розвитку ССХ та ЦД 2-го типу. Тому для оптимізації діагностики, профілактики і лікування пацієнтів з МС було запропоновано класифікацію МС за фазами його перебігу (табл. 1).

Таблиця 1

**Класифікація метаболічного синдрому за фазами перебігу**

|  |  |
| --- | --- |
| Фаза | Клінічні прояви |
| 0. Початкова | Наявні спадкові та/або набуті чинники ризику МС |
| 1. Формування  | Наявні одна або дві ознаки МС: абдомінальне ожиріння або його поєднання з одним з інших чотирьох критеріїв, без діагностованих ЦД та ССХ. |
| 2. Розгорнута  | МС з трьома-п’ятьма ознаками, але без ЦД та ССХ. |
| 3. Пізня | МС у поєднанні з ЦД 2-го типу та/або ССХ |

Для конкретизування патогенезу та опрацювання критеріїв діагностики МС було вивчено взаємозв’язки між його ознаками. Встановлено, що абдомінальне ожиріння є найвагомішою клінічною ознакою МС. Показники, що характеризують ожиріння, корелювали з ІР за HOMA-IR (рис. 4). Відповідно, майже з усіма показниками ожиріння (крім ВЖТ) була пов’язана й концентрація глюкози натще. Найбільш значущо корелювала ТВЖ з HOMA-IR. Це відповідає даним B.H. [Goodpaster et al.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Goodpaster+BH%22%5BAuthor%5D) (2005), за якими маса вісцеральної жирової тканини найбільше співвідноситься з ознаками МС. Встановлено, що ОТ та СДЖ тісніше корелюють з ІР, ніж ОТ/ОС (лише тенденція). Рівень ВЖТ також з великою ймовірністю позитивно корелював з HOMA-IR, відображаючи зв’язок ІР з усією масою жирової тканини в організмі та з відносним зниженням маси периферичних м’язів. Таким чином, доповнювати критерії МС можуть такі показними як СДЖ, ТВЖ та рівень ВЖТ.



Рис. 4. Зв’язки ожиріння з HOMA-IR, ліпідами крові та гіпертензією

Показники ОТ та ТВЖ істотно прямо корелювали з концентрацією ТГ. Це є підтвердженням того, що збільшене депо вісцерального жиру є джерелом підвищеного рівня ТГ при МС (D. Nieves et al., 2003). Виявлено обернену кореляцію рівня ХС-ЛПВГ з ОТ/ОС та пряму – з ОС, що свідчить про зв'язок між двома протективними щодо атеросклерозу факторами – ХС-ЛПВГ і периферичним жиром. З усіма параметрами ожиріння асоціювалася АГ, найбільш істотно – з ТВЖ (τ=0,32, p<0,000001) та ОТ (τ=0,20, p=0,0003).

Таким чином, ожиріння, особливо абдомінальне й вісцеральне, пов’язане з усіма ознаками МС: з ІР, гіпертензією, дисліпідемією. Показники ОТ, ОТ/ОС та ТВЖ корелюють з числом компонентів синдрому (відповідно, τ=0,18, p=0,001; τ=0,24, p<0,0001 та τ=0,26, p<0,0001). Отримані результати підтверджують домінуючу роль ожиріння у патогенезі МС.

Для того, щоб конкретизувати клініко-лабораторні ознаки ІР, ми порівняли метаболічні та структурно-функціональні показники в пацієнтів, у яких не констатовано ІР (n=23), та в осіб з ІР (n=53). Підтверджено, що найбільш значущо асоціюються з ІР показники абдомінального і вісцерального ожиріння. За дапомогою аналізу Вальда нами знайдено їх значення, що відповідають інсулінорезистентному стану: СДЖ >26 см, ТВЖ ≥40 мм та дуже високий рівень ВЖТ. Багатофакторний аналіз показав, що перші два показники є незалежними предикторами ІР.

Пов’язане з ІР також зниження активності ПДГ – 12,5 [10,0-17,5] мккат/л порівняно з 20,0 [13,5-17,5] мккат/л в осіб без ІР (р=0,046). З найбільшими значеннями HOMA-IR (у межах верхнього 4-го квартилю) асоціюються найвищі концентрації лактату (5,6 [4,8-7,0] ммоль/л, р<0,0001 порівняно із рівнями в межах 1-го, 2-го та 3-го квартилів HOMA-IR, відповідно 3,0 [2,7-10,1] ммоль/л, 5,0 [2,8-8,3] ммоль/л та 3,5 [2,3-5,3] ммоль/л). Індекс HOMA-IR значущо обернено корелював з активністю ПДГ (τ=-0,16, p=0,044). Це підтверджує зв'язок між резистентністю до інсуліну та зниженням активності ПДГ, що призводить до нагромадження пірувату й, відповідно, лактату (J. Lovejoy et al., 1992; M. Curto et al., 1997). Виявлення зниженої активності ПДГ може використовуватися як маркер інсулінорезистентного стану.

Стосовно асоціацій характерної для МС дисліпідемії з іншими компонентами МС, то в літературі вказується на ІР як на причину підвищеного рівня ТГ та зниженого – ХС-ЛПВГ (M. Adiels et al., 2005; K.G. Parhofer, P.H. Barrett, 2006). Результати нашого дослідження підтверджують лише взаємозв’язок між HOMA-IR та рівнем ТГ, хоча і не на рівні прямої кореляції. Так, у хворих з ТГ ≥1,7 ммоль/л 58% осіб мали індекс HOMA-IR у межах третього-четвертого квартилів, а серед пацієнтів з рівнем ТГ <1,7 ммоль/л – лише 26% (p=0,014). Рівень ТГ прямо корелював з концентрацією глюкози натще (τ=0,10, p=0,047) та, особливо, на 120-й хвилині ОГТТ (τ=0,49, p=0,002). На основі багатофакторного аналізу виявлено, що підвищений рівень ТГ є незалежним предиктором ІР. Отримані дані свідчать про те, що ІР є провідним, хоча й не єдиним механізмом зростання концентрації ТГ.

Виявлено прямий зв'язок між концентрацією ТГ та рівнем сечової кислоти в крові (τ=0,17, p=0,002). Рівень останньої прямо пов'язаний з абдомінальним ожирінням за показником СДЖ (τ=0,16, p=0,041). Підвищений рівень сечової кислоти вважається характерним для МС та асоціюється з ІР, ожирінням, АГ і дисліпідемією (H.J. Milionis et al., 2004; Y. Iwashima et al., 2006; S.D. [Lin](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Lin+SD%22%5BAuthor%5D) et al. 2006). В обстежених пацієнтів з МС спостерігався вищий рівень сечової кислоти порівняно з контролем, у 32% з них виявлено гіперурикемію. Однак концентрація сечової кислоти не корелювала з показниками ІР. Результати нашого дослідження свідчать, що гіперурикемія в пацієнтів з МС прямо не пов’язана з ІР, а опосередкована абдомінальним ожирінням та гіпертригліцеридемією.

Щодо рівня ХС-ЛПВГ, то кореляційної залежності його з ІР і рівнем ТГ не виявлено, хоч у літературі вказується на те, що основною причиною зниження ХС-ЛПВГ у пацієнтів з МС є гіпертригліцеридемія (K.G. Parhofer, P.H. Barrett, 2006). Лише в 58% наших хворих із зниженим рівнем ХС-ЛПВГ констатовано підвищення ТГ, і тільки в 37% випадків підвищеного рівня ТГ траплялося зниження ХС-ЛПВГ. Таким чином, у механізмах зниженої концентрації ХС-ЛПВГ при МС можуть мати значення й інші чинники – метаболічні та генетичні (R.C. Ellison et al., 2004; F.B. Lepira et al. 2005).

Проведений аналіз виявив U-подібний зв’язок між показниками ІР (концентрація інсуліну, HOMA-IR) та рівнем ЗХС (рис. 5), підтверджену результатами багатофакторного аналізу.



Рис. 5. Зв’язок між інсулінорезистентністю та концентрацією загального холестерину

Описано, що ІР сприяє розвитку АГ (E. Bonora et al., 1998; S. Bornstein et al., 2005; V. Lamounier-Zepter et al., 2005). Це підтверджено виявленим значущим кореляційним зв’язком між ступенем АГ та HOMA-IR (τ=0,19, p=0,014). Багатофакторний аналіз показав, що АГ є незалежним предиктором ІР. Ступінь АГ корелює з усіма ознаками МС: показниками, що відображають ожиріння (крім ОС), концентрацією глюкози натще (τ=0,10, p=0,047) та на 120-й хвилині ОГТТ (τ=0,33, p=0,045), рівнем ТГ (τ=0,12, p=0,014), співвідношенням ТГ/ХС-ЛПВГ (τ=0,14, p=0,005); з рівнем ХС-ЛПВГ виявлено тенденцію до оберненого зв’язку (τ=-0,09, p=0,078).

Отже, виявлено взаємозв’язки між усіма компонентами МС, більшість з яких (крім рівня ХС-ЛПВГ) асоціюються з ІР.

Нами простежено кореляційні зв’язки показників, що характеризують прозапальний та протромботичний стан, з компонентами МС. Встановлено, що ожиріння асоціюється із запаленням, гіперкоагуляцією та зростанням агрегаційної активності тромбоцитів, про що свідчать виявлені залежності між ІМТ та рівнем СРП, між ВЖТ та концентрацією фібриногену, між ВЖТ та СРП (рис. 6). Із рівнем ВЖТ пов’язаний час агрегації тромбоцитів, а з СДЖ – рівень D-димера. Таким чином, системний запальний процес та зростання агрегаціїної здатності тромбоцитів асоціюються із загальним ожирінням, що, очевидно, спричинене продукцією цитокінів надмірною масою жирової тканини. Запальні тригери, в свою чергу, призводять до активації тромбоцитів (G. [Davi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Dav%C3%AC%20G%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) et al., 2002). Гіперкоагуляція, про яку свідчить зростання концентрації D-димера, за нашими даними, пов’язана з абдомінальним ожирінням. Ступінь АГ також істотно корелює з показниками запалення й гемостазу, а саме: з рівнями СРП, фібриногену й D-димера.



Рис. 6. Зв’язок прозапальних і протромботичних маркерів з ожирінням, гіпертензією та ліпідами крові

Не виявлено вірогідних кореляційних зв’язків індексу HOMA-IR з показниками системного запалення та активацією тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу. Але в групі пацієнтів з ІР концентрація фібриногену є значущо вищою – 4,25 [3,63-5,00] г/л порівняно з показником в осіб з нормальною чутливістю до інсуліну – 3,75 [3,25-5,00] г/л (p=0,032), що вказує на взаємозв’язок між ІР та системним запаленням. Концентрація глюкози не корелює з більшістю показників гемостазу й маркерами запалення (лише з етаноловим тестом). Рівень ТГ позитивно корелює з концентрацією фібриногену та етаноловим тестом. Рівень РФМК обернено зв’язаний з концентрацією ХС-ЛПВГ.

Отже, ІР та гіпертригліцеридемія асоціюються з системним запальним процесом низького ступеня активності, а зниження рівня ХС-ЛПВГ – з гіперкоагуляцією. Відомо, що ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ) здатні посилювати антикоагулянтну дію протеїну С і зменшувати генерацію тромбіну (J.H. Griffin et al., 2001). Тому зниження рівня ХС-ЛПВГ і асоціюється з підвищенням РФМК – маркером тромбінемії. Таким чином, протромботичний стан, характерний для МС, пов'язаний, зокрема, з порушенням обміну ЛПВГ.

Прогресування МС супроводжується наростанням активації зсідальної системи крові та запалення, про що свідчить прямий зв'язок між кількістю критеріїв МС та рівнем РФМК (τ=0,14, p=0,006), етанолового тесту (τ=0,19, p=0,0002) і ШОЕ (τ=0,18, p=0,002).

Таким чином, із прозапальними та протромботичними маркерами пов’язані ожиріння, гіпертензія, дисліпідемія, наявність ІХС та ЦД 2-го типу.

Показники запалення та гемостазу корелюють із структурно-функціональними змінами серця (рис. 7) та функціональним класом (ФК) ХСН. K. [Yamamoto et al. (1995), J. [Wang](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Wang%20J%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) et al. (2003) також знаходять](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Yamamoto%20K%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) активацію коагуляційного гемостазу в пацієнтів з дилатацією ЛШ та лівого передсердя (ЛП) і вважають, що локальні зміни гемодинаміки та структури розширених камер серця стимулюють генерацію тромбіну.

Вивчаючи кореляційні зв’язки між ехокардіографічними показниками та ознаками МС, встановлено, що з наростанням характерного для МС абдомінального/вісцерального ожиріння (за збільшенням ОТ, ОТ/ОС, СДЖ і ТВЖ) потовщуються стінки ЛШ та розвивається його гіпертрофія, показником якої є індекс маси ЛШ (ІМЛШ) (рис. 7). Ожиріння також асоціюється з розширенням порожнин серця та зниженням скоротливості ЛШ, з ФК ХСН.



Рис. 7. Зв’язок структурно-функціональних показників серця з протромботичними та прозапальними маркерами, ожирінням і дисліпідемією

Показники ІР – рівень інсуліну та HOMA-IR позитивно корелюють з ознаками гіпертрофії ЛШ – масою ЛШ (відповідно, τ=0,20, p=0,016 та τ=0,19, p=0,022) та ІМЛШ (τ=0,22, p=0,041 та τ=0,15, p=0,063), що можна пояснити прямою дією на кардіоміоцити інсуліну як фактору росту або опосередковано – через стимуляцію симпатичної нервової системи (G. [Grassi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=17345783&ordinalpos=11&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum), 2006), посилення реабсорбції натрію нирками (A.P. Rocchini et al., 1989) тощо.

Рівень ТГ не виявляє істотного зв’язку з ехокардіографічними даними. Але чітко простежуються обернені кореляції концентрації ХС-ЛПВГ з ІМЛШ (τ=-0,14, p=0,013) та діаметром ЛП (τ=-0,18, p=0,001), який, як відомо, збільшується при діастолічний дисфункції гіпертрофованого ЛШ. Систолічна функція ЛШ також погіршується із зниженням ХС-ЛПВГ (τ=0,14, p=0,014 між фракцією викиду та ХС-ЛПВГ). У літературі вказується на зв’язок гіпертрофії ЛШ та діастолічної дисфункції з рівнем ХС-ЛПВГ (G. Schillaci et al., 2001; T. [Horio](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Horio+T%22%5BAuthor%5D) et al., 2003; F. Anan et al., 2007). Пояснюють таку залежність тим, що ХС-ЛПВГ має превентивний вплив на розвиток гіпертрофії серця та діастолічної дисфункції через інгібіцію оксидації ХС-ЛПНГ та активацію синтезу оксиду азоту ендотелієм (J.-R. Nofer, 2004).

Таким чином, розвиток гіпертрофії ЛШ та дилатації ЛП, а також дилатації ЛШ зі зниженням систолічної функції у пацієнтів з МС пов'язаний з АГ, ожирінням, ІР та зниженням ХС-ЛПВГ. Структурно-функціональна перебудова серця асоціюється при цьому з активацією системного запалення та коагуляційного гемостазу. Незалежними предикторами гіпертрофії ЛШ за даними багатофакторного аналізу нами визначено ІР (за HOMA-IR), знижений рівень ХС-ЛПВГ та підвищену концентрацію РФМК.

У пацієнтів з МС маркери запалення і зсідання крові вірогідно позитивно корелюють між собою: рівень фібриногену та етанолового тесту, фібриногену та СРП, РФМК і етанолового тесту, СРП та D-димера. Це підтверджує зв’язок між запаленням і гіперкоагуляцією (M.-C. Tataru et al., 1999).

В обстежених пацієнтів визначено 10-річний ризик гострих серцево-судинних ускладнень – важкої ІХС та ішемічного інсульту, а також вивчено зв’язки рівнів ризику з компонентами МС. Встановлено, що 10-річний ризик як ІХС, так і ішемічного інсульту тісно асоціюється, передусім, з активацією коагуляційного гемостазу та запалення, в основному з концентраціями СРП та РФМК (відсоток 10-річного ризику ішемічного інсульту корелює також з рівнем фібриногену) (рис. 8). Серед показників антропометрії з 10-річним ризиком як ІХС, так і інсульту позитивно пов’язувались ОТ, співвідношення ОТ/ОС та ТВЖ. Причому з найбільшою ймовірністю корелює з цим ризиком показник ОТ/ОС. Слід відзначити, що ризик гострих серцево-судинних ускладнень, за нашими даними, не пов’язаний з загальним ожирінням (за ІМТ та ВЖТ). Значуще позитивно корелює 10-річний ризик ІХС з ІР (за HOMA-IR) та концентрацією ТГ.

Десятирічний ризик ішемічного інсульту обернено корелює з «атерогенним індексом» ЗХС/ХС-ЛПВГ. Хоча ризик інсульту істотно не пов’язаний з рівнями ЗХС та ХС-ЛПВГ, але їх співвідношення, яке відображає поєднання зниження ЗХС та зростання ХС-ЛПВГ, може служити маркером ризику ішемічного інсульту. В літературі знайдено дані про пряму асоціацію між підвищенням рівня ХС-ЛПВГ та ризиком інсульту, однак лише в жінок (M.L. [Bots](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Bots+ML%22%5BAuthor%5D) et al., 2002). P. [Verdecchia](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Verdecchia%20P%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) et al. (2004) дослідили, що ХС-ЛПВГ, як і ХС-ЛПНГ, є незалежним предиктором ризику серцевих, але не цереброваскулярних ускладнень.



Рис. 8. Кореляційні зв’язки між 10-річним ризиком ішемічної хвороби серця й ішемічного інсульту та антропометричними й метаболічними показниками

Отже, ризик гострих серцево-судинних ускладнень асоціюється з абдомінальним/вісцеральним ожирінням та активацією системного запалення й гемостазу. Ризик важкої ІХС пов’язаний також з ІР та гіпертригліцеридемією, а ризик ішемічного інсульту – із зменшенням співвідношення ЗХС/ХС-ЛПВГ.

Вивчивши стан метаболізму в обстежених пацієнтів з діагностованою НАЖХП, встановлено, що частота окремих компонентів МС та ЦД у них більша порівняно з пацієнтами без НАЖХП (рис. 9).



Рис. 9. Частота ознак метаболічного синдрому в групах пацієнтів, у яких не діагностовано (1 група, n=54) та діагностовано неалкогольну жирову хворобу печінки (2 група, n=74)

У пацієнтів з НАЖХП частота виявлення ІР досягала 89%, спостерігався значущо більший ступінь ожиріння, переважно абдомінального/вісцерального, вищі концентрації глюкози, ТГ, нижчі рівні ХС-ЛПВГ та більша кількість ознак МС. Багатофакторний аналіз показав, що наявність НАЖХП є незалежним предиктором ІР.

Результати проведених досліджень дозволили доповнити предиктори ЦД (ознаки ІР) та серцево-судинного ризику в пацієнтів з МС (H.P. [Kohler](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&term=%22Kohler+HP%22%5BAuthor%5D), 2002) критеріями, доступними (за винятком рівня інсуліну та HOMA-IR) для клінічної практики (табл. 2, 3).

Таблиця 2

**Предиктори інсулінорезистентності при метаболічному синдромі\***

|  |
| --- |
| Підвищені рівні глюкози натще, інсуліну та індекс HOMA-IR |
| Збільшення ІМТ, ОТ, ОТ/ОС, СДЖ (>26 см \*\*), ТВЖ (≥40 мм \*\*) та ВЖТ |
| Знижена активність ПДГ, висока концентрація лактату |
| Підвищений рівень ТГ\*\*, висока та знижена концентрація ЗХС\*\* |
| АТ понад 130/85 мм рт. ст. та АГ\*\* |
| Наявність НАЖХП\*\* |
| Підвищений рівень фібриногену |
| *Ознаки, пов’язані з ЦД 2-го типу:* підвищені рівні глюкози, СРП, фібриногену, поєднання 4-5 критеріїв МС |
| Примітка. \* – за даними моно- та багатофакторного аналізу, \*\*– незалежні предиктори. |

Таблиця 3

**Предиктори серцево-судинних хвороб при метаболічному синдромі\***

|  |  |
| --- | --- |
| Серцево-судинна патологія | Предиктори |
| ІХС | нижче співвідношення ТГ/ХС-не-ЛПВГ (<0,40), підвищені рівні СРП та D-димера |
| АГ | ожиріння, вищі рівні глюкози, HOMA-IR, ТГ, ТГ/ХС-ЛПВГ, СРП, фібриногену та D-димера |
| Гіпертрофія / дилатація / зниження фракції викиду ЛШ | наявність ІХС, ожиріння, підвищені рівні інсуліну та HOMA-IR\*\*, нижчий рівень ХС-ЛПВГ\*\*, підвищення співвідношення ТГ/ХС-ЛПВГ, вищі концентрації СРП та РФМК\*\* |
| ХСН | ожиріння, вищі рівні СРП, РФМК, D-димера, етанолового тесту |
| Гострі серцево-судинні ускладнення | ожиріння (ОТ, ОТ/ОС, ТВЖ), підвищення рівнів ТГ, СРП, фібриногену, РФМК, гіпертрофія, дилатація та зниження фракції викиду ЛШ, збільшення HOMA-IR^, кількості компонентів МС^, зниження ЗХС/ХС-ЛПВГ# |
| Примітка. \* – за даними моно- та багатофакторного аналізу, \*\*– незалежні предиктори;^ – зв'язок лише з 10-річним ризиком важкої ІХС, # – зв'язок лише з 10-річним ризиком ішемічного інсульту. |

Слід відзначити, що предиктори ССХ та ЦД 2-го типу пов’язують між собою спільні чинники: ожиріння, АГ, ІР та підвищений рівень ТГ, наявність ЦД 2-го типу. Це вказує на спільні механізми розвитку діабету та ССХ (M. Stern, 1995).

Таким чином, виявлені асоціації відображають основні патогенетичні ланки МС, а встановлені закономірності дозволяють деталізувати механізми розвитку МС (рис. 10). В основі розвитку МС лежить абдомінальне й вісцерального ожиріння, яке супроводжується розвитком ІР. Знижена чутливість до інсуліну, у свою чергу, призводить до підвищення рівня глюкози натще, нетолерантності до неї та ЦД 2-го типу. ІР, поєднуючись із впливом ожиріння й інших чинників, сприяє розвитку гіпертензії та зростанню концентрації ТГ. Зниження рівня ХС-ЛПВГ асоціюється з відносним зменшенням маси периферичного жиру щодо абдомінального. Із персистенцією та прогресуванням ожиріння, ІР, дисліпідемії та гіпертензії розвиваються зміни з боку серця (гіпертрофія, дилатація, дисфункція). Розлади метаболізму та регуляції кровообігу призводять до включення інших ланок патогенезу МС, які спричиняють поглиблення дисліпідемії та підвищене продукування інгібіторів фібринолізу, прокоагулянтів, прозапальних субстанцій. Знижений рівень ХС-ЛПВГ сприяє гіперкоагуляції. Протромботичні порушення наростають із прогресуванням структурно-функціональних змін з боку серця. Дисліпідемія та дисфункція гемостазу призводить до розвитку атеросклерозу, виникнення ССХ та атеротромбозу.



Рис. 10. Схема патогенезу метаболічного синдрому

На основі результатів проведених досліджень пропонується схема діагностичних заходів для виявлення МС та асоційованих з ним розладів та хвороб (табл. 4).

Таблиця 4

**Схема послідовного обстеження пацієнтів з метаболічним синдромом**

|  |
| --- |
| *Клініко-анамнестичні ознаки метаболічного синдрому*Обтяжена спадковість щодо ЦД 2-го типу, ожиріння, АГ, ІХС та інших ССХ; особливості харчування та фізичної активності, шкідливі звички, а також характер, ступінь та тривалість дії факторів, пов’язаних з формуванням МС.Антропометричні виміри: маса, зріст, ІМТ, ОТ і ОС, їх співвідношення, СДЖ.Обстеження серцево-судинної системи (пульс, АТ, стан периферичних вен тощо) та інших систем. |
| **⇓** |
| *Скринінгове обстеження*Вимірювання ВЖТ методом біоелектричного імпедансу.Вуглеводний обмін: рівень глюкози натще, а за його рівня ≥5,6 ммоль/л – ОГТТ, активність ПДГ капілярної крові на 120-й хвилині ОГТТ.Ліпідний обмін: ЗХС, ХС-ЛПВГ, ТГ, вираховування ХС-ЛПНГ, ХС-не-ЛПВГ, співвідношень ЗХС/ХС-ЛПВГ, ТГ/ХС-ЛПВГ, ТГ/ХС-не-ЛПВГ.Системне запалення: СРП, фібриноген, ШОЕ.Стан гемостазу: фібриноген, РФМК, продукти деградації фібрину (етаноловий тест), агрегаційна активність тромбоцитів.Електрокардіограма. Ультразвукова діагностика: ТВЖ, ознаки жирової інфільтрації печінки, ехокардіограма. |
| **⇓** |
| *Додаткова діагностика*Концентрація інсуліну сироватки й індексу HOMA-IR.D-димер фібрину, СРП (кількісний метод).Оцінка інших видів обміну (сечова кислота, функціональні проби печінки тощо). |
| **⇓** |
| *Комплексна діагностика ускладнень та супутніх хвороб*(допплерографія, велоергометрія, коронарографія тощо) |
| **⇓** |
| *Оцінка прогнозу перебігу хвороби та обрання стратегії і тактики лікування/профілактики* |

# ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яка стосується особливостей патогенезу, перебігу та значення метаболічного синдрому в виникненні цукрового діабету 2-го типу та серцево-судинних хвороб, сформульовано й обґрунтовано нові підходи до його визначення та діагностики.

1. У молодих людей (медіана віку 21 р.) часто виявляються чинники ризику розвитку МС, ССХ та ЦД 2-го типу. Надмірну масу тіла та ожиріння констатовано в 12% випадків. Такі ознаки МС, як збільшення ОТ та підвищення АТ ≥130/85 мм рт. ст., зустрічаються, відповідно, в 11,1% та 31,9% випадків, а їх поєднання – в 6,6% осіб. Інші чинники ризику спостерігаються в них з такою частотою: знижена фізична активність – 59,4%, збільшення ВЖТ – 40,2%, незбалансована дієта – 56,9%, куріння – 20,8%, вживання алкоголю – 55%, обтяжена спадковість щодо ЦД, ССХ, ожиріння та АГ – 20-60%. Перераховані фактори є частішими в чоловіків, ніж у жінок.
2. У частини пацієнтів з одним-двома критеріями МС наявні предиктори розвитку ЦД 2-го типу та ІХС. Абдомінальне ожиріння найчастіше поєднується в них з АТ понад 130/85 мм рт. ст. та АГ (у 57%), рівень інсуліну, значення HOMA-IR є істотно вищими, ніж у контролі, частота ІР складає 16,7%. У них вищі концентрації ЗХС та холестерину апоВ-вмісних ліпопротеїнів порівняно з контролем, частота дисліпідемій – 21,4%. У частини пацієнтів є підвищений серцево-судинний ризик за збільшеними рівнями прозапальних (СРП >3 мг/л – у 41,7%) та протромботичних (РФМК >4 мг/дл – у 11,5%) маркерів, структурними змінами з боку серця (в 30%), 10-річним ризиком важкої ІХС (помірним – у 39,3%, високим та дуже високим – у 14,3%).
3. МС (три-п’ять критеріїв)слід розцінювати як стан високого ризику розвитку ЦД 2-го типу та ССХ. Частота ІР в пацієнтів з МС досягає 72,2%, дисліпідемій – 75%, гіперфібриногенемії – 38,5%, підвищеного рівня РФМК – 21,2%. У 52,7% пацієнтів виявлено порушену геометрію ЛШ, найчастіше концентричне ремоделювання – 29,1%. Високий та дуже високий 10-річний ризик розвитку важкої ІХС констатовано в 26,9%, а першого ішемічного інсульту – в 30% пацієнтів з МС.
4. Пацієнти з МС складають клінічно неоднорідну групу хворих. Стан організму в хворих з МС, поєднаним з ЦД 2-го типу та ІХС, суттєво різниться від такого в пацієнтів з неускладненим МС. У них, поряд з підвищеним рівнем ТГ та зниженим ХС-ЛПВГ, виявляється зменшене співвідношення ТГ до ХС-не-ЛПВГ, яке свідчить про зростання концентрації апоВ-вмісних ліпопротеїнів. Частота в них маркерів високого серцево-судинного ризику – рівня СРП >3 мг/л та D-димера ≥120 мкг/л – складає, відповідно, 90,6% та 37,5%. Гіперкоагуляція за підвищеним рівнем РФМК зустрічається в 35,4% випадків. Геометрія ЛШ порушена в 78,6% пацієнтів, у 74,3% хворих встановлено високий і дуже високий 10-річний ризик ішемічного інсульту.
5. Абдомінальне та вісцеральне ожиріння слід розглядати як обов’язковий критерій МС, бо воно з високим ступенем достовірності пов’язане з усіма іншими ознаками МС. Рівень ХС-ЛПВГ обернено корелює лише із співвідношенням ОТ до ОС та прямо – з ОС, що відображає взаємозв'язок між двома протективними щодо атеросклерозу чинниками – ХС-ЛПВГ та периферичним жиром. Стан ІР у пацієнтів з МС характеризують показники, які найвірогідніше асоціюються з нею, а саме: збільшені СДЖ, ТВЖ і дуже високий рівень ВЖТ.
6. Активність ПДГ та концентрація лактату в крові в пацієнтів з МС віддзеркалюють стан чутливості тканин до інсуліну. У хворих з ІР спостерігається істотно нижча активність ПДГ на 120-й хвилині ОГТТ порівняно з пацієнтами, в яких не виявлено ІР. Найвищий рівень лактату визначається в пацієнтів з найбільшими значеннями індексу HOMA-IR.
7. ІР незалежно пов’язана з АГ та з підвищеним рівнем ТГ. Між концентрацією ЗХС та ІР існує U-подібний зв'язок: істотно вищі значення інсуліну та HOMA-IR спостерігаються в пацієнтів як із зниженими (<4,77 ммоль/л), так і з високими рівнями ЗХС (≥6,4 ммоль/л). Концентрація сечової кислоти не корелює з показниками ІР, хоч у 32% пацієнтів визначається гіперурикемія, яка пов’язана з абдомінальним ожирінням та гіпертригліцеридемією.
8. НАЖХП у пацієнтів з МС є ознакою ІР. Її наявність істотно пов’язана з усіма компонентами МС. Позитивне передбачувальне значення діагностованої НАЖХП для встановлення ІР складає 83%.
9. Маркери гіперкоагуляції (РФМК, D-димер) та системного запалення (СРП, фібриноген) вірогідно прямо пов’язані з ожирінням, ступенем АГ і характерною для МС дисліпідемією, а агрегаційна активність тромбоцитів – з ІМТ. Найістотніший зв'язок простежується між рівнями РФМК та ХС-ЛПВГ. Прогресування МС супроводжується активацією зсідання крові та системного запалення. Прозапальні та протромботичні розлади найбільше виражені в пацієнтів з ЦД 2-го типу та ІХС на фоні МС.
10. Незалежними предикторами гіпертрофії ЛШ є знижений рівень ХС-ЛПВГ, ІР за підвищеним показником HOMA-IR та гіперкоагуляція за підвищеним рівнем РФМК. Порушення структури й функції серця при МС пов’язане, крім гіпертензії та наявності ІХС, також з абдомінальним ожирінням та системним запаленням.
11. Ризик гострих серцево-судинних ускладнень (важкої ІХС та першого ішемічного інсульту) впродовж 10-ти років у пацієнтів з МС асоціюється з абдомінальним та вісцеральним ожирінням, активацією системного запалення та зсідання крові, порушеннями структури й функції серця. Ризик ІХС пов'язаний також з ІР, гіпертригліцеридемією та числом поєднаних ознак МС, а ризик інсульту – із зменшенням співвідношення ЗХС/ХС-ЛПВГ.
12. Встановлені істотні взаємозв’язки між різними ознаками МС свідчать про спільні шляхи їх розвитку та цілісність МС як синдрому ІР. У патогенезі МС центральна роль належить абдомінальному/вісцеральному ожирінню та ІР, яка призводить до ЦД 2-го типу. Існує взаємозалежність між розладами обміну та регуляції АТ, їх взаємопотенціювання, що спричиняє структурно-функціональні зміни серця. Ці порушення призводять до прогресування дисліпідемії, зокрема до підвищення рівня апоВ-вмісних ліпопротеїнів, активації системного запалення, коагуляційного гемостазу та до розвитку атеросклерозу, ССХ та атеротромбозу.

# Практичні рекомендації

1. Для уніфікації діагностики МС рекомендовано його ідентифікувати за критеріями Міжнародної федерації з вивчення ЦД (IDF, 2005). З метою уникнення неоднорідності груп пацієнтів з МС доцільно модифікувати визначення МС, вилучивши із його ознак наявність ЦД та окресливши МС як стан предіабету та високого ризику ССХ. У діагноз ожиріння доцільно ввести формулювання МС (за його наявності).
2. У клінічний практиці рекомендовано застосовувати класифікацію МС із поділом його перебігу на чотири фази: 1) початкову (немає ознак МС, але наявні спадкові та/або набуті фактори ризику його розвитку, такі як гіподинамія, дієтичний дисбаланс, надмірна маса тіла, підвищення ВЖТ, обтяжена спадковість щодо ожиріння та ЦД 2-го типу), 2) формування (1-2 ознаки МС), 3) розгорнуту (3-5 ознак МС) та 4) пізню (поєднання МС з його наслідками – ССХ та ЦД 2-го типу).
3. Для покращення діагностики МС та поєднаної з ним патології пропонується комплексне обстеження із включенням, крім відомих методів, вимірювання СДЖ, визначення ВЖТ методом біоелектричного імпедансу, ТВЖ та дослідження печінки ультразвуковим методом, визначення активності ПДГ і концентрації лактату в крові, загального холестерину, сечової кислоти, показників тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу, запальних маркерів, проведення ехокардіографії. Активність ПДГ запропоновано визначати модифікованим фериціанідним методом.
4. Для характеристики атерогенної дисліпідемії в пацієнтів з ССХ та ЦД на фоні МС, крім співвідношень ЗХС/ХС-ЛПВГ, ТГ/ХС-ЛПВГ, запропоновано вираховувати відношення ТГ/ХС-не-ЛПВГ, зниження якого (нижче 0,40) слід розцінювати як маркер підвищення рівня апоВ-вмісних ліпопротеїнів.
5. Для оцінки протромботичних розладів гемостазу рекомендовано впровадження в практику схеми скринінгового гемостазіологічного обстеження пацієнтів з МС із визначенням рівнів фібриногену, РФМК, D-димера, агрегаційної активності тромбоцитів.
6. Оцінку ризику розвитку ЦД 2-го типу для призначення відповідних профілактичних заходів у пацієнтів з МС слід проводити з урахуванням таких незалежних предикторів ІР, як абдомінальне ожиріння із СДЖ > 26 см, вісцеральне ожиріння із ТВЖ ≥ 40 мм, нижчий від 4,77 ммоль/л або високий рівень ЗХС (≥6,4 ммоль/л), концентрація ТГ ≥1,7 ммоль/л, наявність АГ та НАЖХП, а також дуже високий рівень ВЖТ, знижена активність ПДГ і високий рівень лактату.
7. Оцінку ризику серцево-судинних хвороб та ускладнень при МС слід базувати на їх предикторах, таких як АГ, ознаки ІР та цукровий діабет 2-го типу, зниження концентрації ХС-ЛПВГ, гіпертригліцеридемія, системне запалення за підвищенням рівнів СРП (>3 мг/л) і фібриногену (>4 г/л), гіперкоагуляція за зростанням концентрації РФМК (>4 мг/дл) та D-димера (≥120 мкг/л), гіпертрофія, дилатація та систолічна дисфункція серця. Їх виявлення в пацієнтів з МС слід розцінювати як показання для проведення ефективного лікувально-профілактичного комплексу заходів.

# СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Томашевський Я. І. Основи профілактичної діабетології (діагностика прихованих стадій цукрового діабету за піруватуричним, піруватемічним та піруватдегідрогеназним тестами) / Я. І. Томашевський, О. Я. Томашевська. – Львів : НТШ, 1992. – 128 с. (Здобувач – співавтор ідеї, опрацювала методичні підходи, провела частину клінічних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, написала чотири розділи монографії).
2. Томашевська О. Я. Методика обстеження населення для виявлення предіабету / О. Я. Томашевська // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 1999. – № 1. – С. 111-116.
3. Томашевська О.Я. Рання діагностика цукрового діабету за допомогою дослідження активності піруватдегідрогенази капілярної крові після вуглеводного навантаження / О. Я. Томашевська // Лабораторна діагностика. – 2000. – №3. – С. 55-58.
4. Коагулологічні аспекти апоптозу кардіоміоцитів при ішемічній хворобі серця / Дзісь Є. І., Томашевська О. Я., Бірка І. І., Вороняк М. І., Монастирський Р. В., Філіпюк А. Л. // Гематологія і переливання крові : міжвід. зб. Вип. 31 : матеріали міжнародного симпозіуму «Гемостаз – проблеми та перспективи», 5-6 листопада 2002 р., м. Київ. – К., 2002. – С. 18-23. (Здобувач – автор концепції, провела огляд літератури, аналіз та узагальнення наукових результатів).
5. Дзісь Є. І. Гемостазіологічні підходи до діагностики тромботичних ускладнень / Є. І. Дзісь, О. Я. Томашевська // Кровообіг та гемостаз. – 2004. − № 2-3. – С. 27-34. (Здобувач провела огляд літератури, опрацювала діагностичні підходи, провела аналіз наукових даних).
6. Визначення альфа-ліпоєвої (N-вітамінної) та піруватдегідрогеназної недостатності в організмі / Я. І. Томашевський, О. І. Бумбар, Н. Я. Томашевська, О. Я. Томашевська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. − № 2. – С. 43-47. (Здобувач виконала частину клініко-лабораторних досліджень, провела аналіз результатів).
7. Дзісь Є. І.. Гемостазіологічні аспекти антитромбоцитарної терапії пацієнтів із стабільною стенокардією / Дзісь Є. І., Філіпюк А. Л., Томашевська О. Я. // Гематологія і переливання крові : міжвід. зб. Вип. 33 : матеріали ІІ-го міжнародного симпозіуму «Гемостаз – проблеми та перспективи», 8-9 листопада 2006 р., м. Київ. – К. : Нора-Друк, 2006. – С. 262-267. (Здобувач взяла участь в клінічних дослідженнях, провела аналіз та узагальнення результатів).
8. Томашевська О. Я. Чинники ризику серцево-судинних хвороб у молодих людей / Томашевська О. Я. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – Київ, 2006. – Вип. 15, кн. 1. – С. 465-470.
9. Томашевська О. Я. Метаболічний синдром: підходи до діагностики, лікування та реабілітації / О. Я. Томашевська, Є. І. Дзісь // Журнал Академії медичних наук України. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 282-295. (Здобувач провела огляд літератури, клінічне обстеження хворих, опрацювала методичні підходи, аналіз та узагальнення результатів).
10. Холестерин, С-реактивний протеїн і ехокардіографічні показники функції та структури міокарда лівого шлуночка у хворих з серцевою недостатністю / Ю. Панчишин, О. Королюк, О. Томашевська, К. Форманчук, М. Панчишин // Проблеми військової охорони здоров’я : збірник наукових праць Української військово-медичної академії / за ред. В. Я. Білого. – Київ, 2006. – Вип. 15. – С. 295-304. (Здобувач провела набір та обстеження частини хворих, аналіз та узагальнення результатів).
11. Томашевська О. Я. Особливості стану системи гемостазу в пацієнтів з метаболічним синдромом / О. Я. Томашевська, Є. І. Дзісь, А. Л. Філіпюк // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №4. – С. 44-48. (Здобувач провела клінічне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів).
12. Томашевська О. Я. Клініко-лабораторні показники в пацієнтів із метаболічним синдромом залежно від рівня загального холестерину в крові / О. Я. Томашевська // Український медичний часопис. – 2007. – № 2. – С. 66-71.
13. Томашевська О. Я. Дисліпідемія та гіперурикемія при метаболічному синдромі / О. Я. Томашевська // Acta Medica Leopoliensia. – 2007. – Т. 13, № 1-2. – С. 102-107.
14. Томашевська О. Я. Ехокардіографічні показники та їх зв’язок в параметрами вуглеводного обміну при метаболічному синдромі / Томашевська О. Я. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – Київ, 2007. – Вип. 16, кн. 2. – С. 306-311.
15. Томашевська О. Я. Маркери запалення та протромботичний стан у пацієнтів із метаболічним синдромом / О. Я. Томашевська // Буковинський медичний вісник.– 2007. − № 3. – С. 86-90.
16. Томашевська О. Я. Протромботичні розлади гемостазу та ризик гострих серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із стабільною стенокардією та метаболічним синдромом / Томашевська О. Я., Філіпюк А. Л., Дзісь Є. І. // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 4. – С. 177-181. (Здобувач – частина клінічних досліджень, аналіз результатів).
17. Томашевська О. Я. Кореляції показників інсулінорезистентності з антропометричними параметрами та рівнями ліпідів крові при метаболічному синдромі / О. Я. Томашевська // Архів клінічної медицини. – 2007. − № 2. – С. 49-51.
18. Томашевська О. Я. Показники структури і функції серця та їх зв’язок з параметрами ліпідного обміну при метаболічному синдромі / Томашевська О. Я. // Галицький лікарський вісник. – 2007. − № 3. – С. 72-74.
19. Томашевська О. Я. Показники інсулінорезистентності при метаболічному синдромі / О. Я. Томашевська // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2007. – № 3. – С. 78-82.
20. Томашевська О. Я. Асоціації між параметрами антропометрії та ехокардіографії при метаболічному синдромі / О. Я. Томашевська // Практична медицина. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 35-39.
21. Томашевська О. Я. Асоціації маркерів запалення та активації тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу з показниками антропометрії, ехокардіографії, вуглеводного і ліпідного обміну в пацієнтів з метаболічним синдромом / О. Я. Томашевська, Є. І. Дзісь // Кровообіг та гемостаз. – 2007. − № 3. – С. 18-23. (Здобувач провела клінічне обстеження, аналіз результатів).
22. Томашевська О. Я. Неалкогольна жирова хвороба печінки на тлі метаболічного синдрому / О. Я. Томашевська // Крымский терапевтический журнал. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 55-59.
23. Томашевська О. Я. Цукровий діабет 2-го типу та ішемічна хвороба серця в пацієнтів з метаболічним синдромом / О. Я. Томашевська // Acta Medica Leopoliensia. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 10-15.
24. Томашевська О. Я. Сучасні погляди на метаболічний синдром як на постпрандіальну хворобу / О. Я. Томашевська, Є. І. Дзісь // Кровообіг та гемостаз. – 2005. − № 2. – С. 57-63. (Здобувач провела огляд літератури).
25. Томашевська О. Я. До патогенезу метаболічного синдрому / Томашевська О. Я. // Український медичний альманах. – 2005. − Т. 8, № 2. – С. 194-198.
26. Томашевська О. Я. Методологічні аспекти визначення піруватдегідрогеназної активності крові / О. Я. Томашевська // Матеріали XIV з’їзду терапевтів України. – Київ, 1998. – С. 563-564.
27. Томашевська О. Я. Рівень пірувату і активність піруватдегідрогенази в ході тесту на толерантність до глюкози / О. Я. Томашевська // Матеріали XIV з’їзду терапевтів України. – Київ, 1998. – С. 564-565.
28. Дзісь Є. І. Гемостазіологічні підходи до діагностики тромботичних ускладнень / Є. І. Дзісь, О. Я. Томашевська // Тромбози в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування : матеріали І-ї Української конференції з міжнародною участю (Київ, 27-28 травня 2004 р.). – К. : ІВЦ АЛКОН, 2004. – С. 52-54. – (Додаток до журналу «Кровообіг та гемостаз»). (Здобувач опрацювала схему обстеження, провела аналіз наукових даних).
29. Томашевська О. Я. Діагностика гіперінсулінізму та інсулінорезистентності у загальній популяції / Олександра Томашевська // Лікарський збірник. Нова серія. – Львів ; Чікаґо : НТШ, 2000. – Т. 8. – С. 138-140.
30. Ferensovych N. Y. Biochemical markers of genetic predisposition to diabetes mellitus / Natalia Ferensovych, Oleksandra Tomashevska, Yarema Tomashevsky // Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio DDD : pharmacia. – Lublin, 2002. – Vol. 15, № 17. – P. 345-347. (Здобувач взяла участь у клінічних дослідженнях, аналізі результатів).
31. Томашевська О. Я. Роль піруватдегідрогеназної системи мітохондрій та циклу Корі у механізмі регуляції вуглеводного обміну / О. Я. Томашевська // Мітохондріальний діабет. Піровиноградний діабет. Цукровий діабет / за ред. Я. І. Томашевського. – Львів : НТШ, 2003. – С. 18-29.
32. Томашевська О. Я. Епідеміологічні дослідження у діабетології / О. Я. Томашевська // Мітохондріальний діабет. Піровиноградний діабет. Цукровий діабет / за ред. Я. І. Томашевського. – Львів : НТШ, 2003. – С. 46-58.
33. Томашевська О. Я. Нові методологічні підходи стосовно вивчення порушень вуглеводного обміну у загальній популяції / О. Я. Томашевська // Мітохондріальний діабет. Піровиноградний діабет. Цукровий діабет / за ред. Я. І. Томашевського. – Львів : НТШ, 2003. – С. 58-88.
34. Томашевська О. Я. Дослідження кореляції функціональних станів бета-клітин панкреатичних острівців та піруватдегідрогеназної системи мітохондрій лейкоцитів / О. Я. Томашевська // Мітохондріальний діабет. Піровиноградний діабет. Цукровий діабет / за ред. Я. І. Томашевського. – Львів : НТШ, 2003. – С. 89-96.
35. Dziś E. І. Podejście do rehabilitacji pacjentów z zespołem metabolicznym / Eugeniush Dziś, Aleksanda Tomaszewska // Zamojskie studia i materiały : fizjoterapia. – Zamość, 2005. – T. 7, zeszyt 2. – S. 47-58. (Здобувач опрацювала методичні підходи, провела клінічне обстеження хворих, аналіз результатів).
36. Dzis E. I. Hemostazjologiczne aspekty rokowania powiklań zakrzepowych u chorych na dławicę piersiową stabilną / Eugeniush Dzis, Aleksanda Tomaszewska, Anżeła Filipjuk // Zamojskie studia i materiały : fizjoterapia. – Zamość, 2006. – T. 8, zeszyt 4. – S. 107-113. (Здобувач здійснила клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів).
37. Королюк О. Я. Особливості ураження серця у хворих на цукровий діабет ІІ типу за різного рівня холестерину в крові / Королюк О. Я., Томашевська О. Я., Панчишин Ю. М. // Матеріали XV з'їзду терапевтів України, 21-23 квітня 2004 р. – Київ, 2004. – С. 57. (Здобувач провела обстеження частини хворих, аналіз та узагальнення результатів).
38. Розлади гемостазу при гіпо-, гіпер- та нормохолестеринемії у хворих на стабільну стенокардію / Філіпюк А. Л., Дзісь Є. І., Федорів Я. М., Томашевська О. Я., Петрищак М. О. // Матеріали VII Національного конгресу кардіологів України : тези наук. доп. – Дніпропетровськ, 2004. – С. 195. (Здобувач – участь у клінічних дослідженнях, аналіз результатів).
39. Tomashevska O. Y. The Metabolic Syndrome and cardiovascular disease: inflammation, lipids, carbohydrates, and haemostasic disorders / O. Y. Tomashevska, A. L. Filipyuk, Y. I. Dzis // Diabetes und Stoffwechsel. – 2005. – Suppl. 1. – P. 50. – (The Metabolic Syndrome – a postprandial disease : a Satellite Symposium of the 1st International Congress on “Prediabetes and the Metabolic Syndrome”, Dresden, April 16-18, 2005 : final programme and list of abstracts). (Здобувач здійснила клінічне обстеження, узагальнення результатів).
40. Філіпюк А. Л. Аналіз порушень деяких показників обміну та гемостазу у пацієнтів на ішемічну хворобу серця з метаболічним синдромом / Філіпюк А. Л., Томашевська О. Я., Дзісь Є. І. // Ювілейний VIII з’їзд ВУЛТ, присвячений 15-річчю організації (1990-2005 рр.), (м. Івано-Франківськ, 21-22 квітня 2005 р.) : тези доп. – К., 2005. – С. 89-90. – (Укр. мед. вісті. – 2005. – Т. 6, ч. 1-2). (Здобувач здійснила клінічне обстеження частини хворих, брала участь в аналізі результатів).
41. Томашевська О. Я. Ліпідний, вуглеводний обмін, гострофазові показники, маса тіла та клінічні синдроми атеросклерозу при цукровому діабеті 2-го типу / Томашевська О. Я., Королюк О. Я. // Ліки України. – 2005. – Додаток.– С. 91-92. (Збірка наукових праць І Національного конгресу лікарів внутрішньої медицини, м. Київ, 19-21 травня 2005 р.). (Здобувач провела обстеження частини хворих, аналіз та узагальнення результатів).
42. Дзісь Є. І. Стосовно класифікації метаболічного синдрому / Є. І. Дзісь, О. Я. Томашевська // Пробл. старения и долголетия. – 2005. – Т. 14, прилож. – С. 105-106. – (IV Національний конгрес геронтологів і геріатрів України, Київ, 11-13 жовтня 2005 р. : тези). – (Здобувач опрацювала методичні підходи на основі власного клінічного матеріалу).
43. Дзісь Є. І. Модифікація скринінгового обстеження системи гемостазу / Є. І. Дзісь, О. Я. Томашевська, І. Є. Дзісь // Укр. журн. гематології та трансфузіології. – 2005. − № 5 (додатковий). – С. 13. – (Актуальні питання гематології та трансфузійної медицини : матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 65-річчю заснування інституту патології крові та трансфузійної медицини, Львів, 29-30 листопада 2005 р. – Львів, 2005). (Здобувач опрацювала схему дослідження гемостазу на основі її клінічного застосування).
44. Дзись Е. И. Скрининг протромботических расстройств гемостаза / Е. И. Дзись, О. Я. Томашевська, И. Е. Дзись // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2006. – № 1. – С. 26. − (Материалы съезда гематологов и трансфузиологов «Совершенствование гематологии и трансфузиологии в современных условиях», г. Москва, 11-13 апреля 2006 г. – Москва, 2006). – (Здобувач опрацювала послідовність обстеження пацієнтів на основі клінічного аналізу та узагальнення результатів).
45. Томашевська О. Я. Спадкові й набуті серцево-судинні чинники ризику в молодих осіб / Томашевська О. Я. // XI конґрес СФУЛТ, 28-30 серпня 2006 р., м. Полтава : тези доп. – Полтава ; Київ ; Чікаґо, 2006. – С. 311-312.
46. Tomashevska O. Y. Disturbances of hemostasis in the metabolic syndrome / O. Y. Tomashevska, Y. I Dzis // The 1st world congress on Controversies in Obesity, Diabetes and Hypertension : program and abstracts. – Berlin, 2006. – P. 85-A. (Здобувач провела клінічне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів).
47. Tomashevska O. Y. Some laboratory parameters depending on total plasma cholesterol levels in patients with the metabolic syndrome / O. Y. Tomashevska // The 1st world congress on Controversies in Obesity, Diabetes and Hypertension : program and abstracts. – Berlin, 2006. – P. 68-A–69-A.
48. Томашевська О. Я. Гемостатичні показники та ризик первинного ішемічного інсульту в пацієнтів з метаболічним синдромом та стабільною стенокардією / Томашевська О. Я., Філіпюк А. Л., Дзісь Є. І. // Метаболічний синдром в практиці кардіолога : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 14-15 листопада 2006 р., Харків. – Х. : ПФ «Антіква», 2006. – С. 74-75. (Здобувач – участь у дослідження, аналіз результатів).
49. Рівень холестеролу та показники ехокардіограми у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю / М. В. Панчишин, Ю. М. Панчишин, О. Я. Томашевська, О. О. Королюк // Хвороби цивілізації та медична практика : тези доп. Південно-Української наук.-практ. конф., 11 квітня 2007 р. – Одеса : Шефмайстер, 2007. – С. 53. (Здобувач провела обстеження частини хворих, аналіз та узагальнення результатів).
50. Томашевська О.Я., Дзісь Є.І. Клініко-лабораторні показники у пацієнтів з метаболічним синдромом, ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу в залежності від рівня загального холестерину в крові / О. Я. Томашевська, Є. І. Дзісь // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, додаток. – С. 288. – (Матеріали VII з’їзду ендокринологів України, Київ, 15-18 травня 2007 р.). (Здобувач здійснила збір первинного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів).
51. Дзісь Є. І. Основи гемостазіології : [навчальний посібник] / Дзісь Є. І., Томашевська О. Я. – К. : Гідромакс, 2006. – 138 с. (Здобувач опрацювала принципи та апробувала схему гемостазіологічного дослідження, написала розділи посібника).

# АНОТАЦІЯ

**Томашевська О.Я. *Зв'язок між метаболічним синдромом та виникненням цукрового діабету й серцево-судинних хвороб: клініко-лабораторні та функціональні предиктори.*** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України. – Львів, 2008.

Дисертація присвячена вивченню зв’язків між порушеннями обміну, системи гемостазу, функціонування серця та виникненням цукрового діабету (ЦД) 2-го типу й серцево-судинних хвороб (ССХ) при метаболічному синдромі (МС). Обстежено 180 пацієнтів з абдомінальним ожирінням та МС, а також 1271 особа молодого віку. Деталізовано патогенетичні взаємозв’язки між ознаками МС, виявлено асоціації між ними та ехокардіографічними параметрами, прозапальним і протромботичним станом. Виділено клініко-лабораторні ознаки інсулінорезистентності, які є предикторами розвитку ЦД 2-го типу. Визначено ознаки ризику ССХ у пацієнтів з МС. Обґрунтовано клінічну неоднорідність групи пацієнтів з МС. Виявлено значну частоту факторів ризику МС, ЦД та ССХ в осіб молодого віку. Результати дослідження дозволили окреслити особливості перебігу та прогресування МС, а також запропонувати комплекс обстежень для діагностики МС та асоційованих з ним розладів.

Ключові слова: метаболічний синдром, абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні хвороби, ліпідний обмін, гемостаз, ехокардіографія.

# АННОТАЦИЯ

**Томашевская А.Я. *Связь между метаболическим синдромом и возникновением сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний: клинико-лабораторные и функциональные предикторы.*** – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины. – Львов, 2008.

Дисертация посвячена изучению связей между нарушениями обмена, системы гемостаза, функционирования сердца и развитием сахарного диабета (СД) 2-го типа или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при метаболическом синдроме (МС). Обследовано 180 пациентов с абдоминальным ожирением и МС, а также 1271 лицо молодого возраста. Детализированы патогенетические взаимосвязи между признаками МС, виявлены ассоциации между ними и эхокардиографическими параметрами, провоспалительным и протромботическим состоянием. Выделены клинико-лабораторные признаки инсулинорезистентности, являющиеся предикторами развития СД 2-го типа. Определены признаки риска ССЗ у пациентов с МС. Обоснована клиническая неоднородность группы пациентов с МС. Выявлена значительная частота факторов риска МС, СД и ССЗ у лиц молодого возраста. Результаты исследования позволили очертить особенности течения и прогрессирования МС, а также предложить комплекс обследований для диагностики МС и ассоциированных с ним нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, липидный обмен, гемостаз, эхокардиография.

# SUMMARY

**Tomashevska O.Y. *Associations between the metabolic syndrome and development of diabetes mellitus and cardiovascular disease: clinical, laboratory and functional predictors.*** – Manuscript.

The dissertation for the scientific degree of Doctor of Medical Science on speciality 14.01.02 – Internal Diseases. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine. – Lviv, 2008.

The dissertation is dedicated to study of peculiarities of clinical and laboratory parameters in the metabolic syndrome (MS), with the aim to improve its diagnosis and to elaborate predictors of cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes mellitus (DM).

It was examined 1271 students to reveal occurrence of cardiovascular risk factors in young age. Such features of MS as overweight/obesity and blood pressure above 130/85 mm Hg occurred in 12% and 32% of cases, respectively. Frequency of other risk factors was the following: decreased physical activity – 59%, increased percent body fat – 40%, imbalanced diet – 57%, smoking – 21%, alcohol consumption – 55%, family history of obesity, CVD and DM – 20-60%. In general, listed factors occurred more commonly in males than in females. These results substantiated necessity for measures of early prevention of MS, DM and CVD.

In 180 patients with abdominal obesity and MS, it was studied parameters of anthropometry, echocardiography, carbohydrate and lipid metabolism, hemostasis, proinflammatory markers, and 10-year risk of acute vascular events. Established significant associations between different components of MS confirm common pathways of their development. It was revealed that features of abdominal obesity correlated with all other components of MS and its presence should be the obligatory MS criterium. Insulin resistance was characterized by increased sagittal abdominal diameter and visceral fat thickness, triglyceride (TG) concentrations, both high and decreased total cholesterol (TC) levels, decreased pyruvate dehydrogenase activity and high lactate levels, presence of arterial hypertension and nonalcoholic fatty liver disease. Basing on these data, predictors of DM were described.

Components of MS correlated with markers of systemic inflammation and hypercoagulability. The most significant proinflammatory and prothrombotic condition was present in patients with type 2 DM and CVD in association with MS. It was revealed that increased fibrin-monomers, decreased high density lipoprotein cholesterol (HDL-ch) levels and presence of insulin resistance are the independent predictors of left ventricle hypertrophy. In patients with MS, features of cardiovascular risk were formulated.

In patients with 1-2 criteria of MS, combination of abdominal obesity with increased blood pressure (in 57%) was the most common, insulin levels and HOMA-IR values were significantly higher in comparison with control, occurrence of insulin resistance was 17%. They had higher TC and apoB-containing lipoprotein cholesterol levels versus control, occurrence of dyslipidemia was 21%. In the part of patients, there was increased cardiovascular risk according to increased proinflammatory and prothrombotic markers, structural heart changes, moderate (in 39%), high and very high category (in 14%) of 10-year risk of hard ischemic heart disease (IHD).

In patients with MS (3-5 criteria), insulin resistance occurred in 72%, dyslipidemia – in 75%, hyperfibrinogenemia – in 38%, increased fibrin monomer levels – in 21% of cases. In 53% of patients, there was disturbed left ventricle (LV) geometry, most commonly concentric remodeling (in 29%). High and very high category of 10-year risk of IHD was established in 27% and 10-year risk of first ischemic stroke – in 30% of patients.

In patients with MS in association with DM and IHD, there was decreased TG/nonHDLch ratio, along with increased TG and decreased HDL-ch levels. It reflects increased concentrations of apoB-containing lipoproteins. Occurrence of such markers of high cardiovascular risk as levels of C-reactive protein above 3 mg/L and D-dimer above 120 μg/L was 91% and 38%, respectively. LV geometry was disturbed in 79% of cases, high and very high category of 10-year risk of ischemic stroke occurred in 74% of patients.

It can be concluded that DM and CVD risk rises with increased MS components number and presence of associated diseases. It reflexes clinical heterogenecity of the cohort of patients with MS that should be avoided by exclusion of DM from the diagnostic criteria of MS.

According to received data, it is reasonably to distinguish four phases in MS course: initial phase (presence of risk factors), forming phase (1-2 features of MS), full-blown phase (MS with 3-5 components) and late phase (association of MS with CVD/DM).

Basing on results of the study, it was proposed a complex of diagnostic measures to establish MS and associated disorders.

Key words: the metabolic syndrome, abdominal obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, blood lipids, hemostasis, echocardiography.

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| АГ  | –артеріальна гіпертензія |
| апоВ | – аполіпопротеїн В |
| АТ | – артеріальний тиск |
| ВЖТ | – відсоток жиру в тілі |
| ЗХС | – загальний холестерин |
| ІМЛШ | –індекс маси лівого шлуночка |
| ІМТ | – індекс маси тіла |
| ІР | − інсулінорезистентність |
| ІХС | – ішемічна хвороба серця |
| ЛП | – ліве передсердя |
| ЛШ | – лівий шлуночок |
| МС | – метаболічний синдром |
| НАЖХП | – неалкогольна жирова хвороба печінки |
| ОГТТ | – оральний глюкозотолерантний тест |
| ОС | – окружність стегон |
| ОТ | – окружність талії |
| ПДГ | – піруватдегідрогеназа |
| РФМК | – розчинні фібрин-мономерні комплекси |
| СДЖ | – сагітальний діаметр живота |
| ССХ | – серцево-судинні хвороби |
| ТВЖ | – товщина вісцерального жиру |
| ТГ | – тригліцериди |
| ФВ | – фракція викиду (лівого шлуночка) |
| ХС-ЛПВГ | – холестерин ліпопротеїнів високої густини |
| ХС-ЛПНГ | – холестерин ліпопротеїнів низької густини |
| ХС-не-ЛПВГ | – холестерин не ліпопротеїнів високої густини |
| ХСН | –хронічна серцева недостатність |
| ЦВХ | – цереброваскулярна хвороба |
| ЦД | – цукровий діабет |
| ШОЕ | – швидкість осідання еритроцитів |
| ATP ІІІ | – Adult Treatment Panel III (Панель лікування дорослих ІІІ) |
| СРП | – C-реактивний протеїн |
| HOMA-IR | – Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (Оцінка моделі гомеостазу для інсулінорезистентності) |
| IDF | – International Diabetes Federation (Міжнародна федерація з вивчення діабету) |
| NCEP | – National Cholesterol Education Program (Національна освітня програма з холестерину США) |

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>