На правах рукописи

ЛУТОВ
Юрий Владимирович

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У МУЖЧИН - ДИНАМИЧЕСКОЕ МУЛЬТИФОРМНОЕ ТРАНССИСТЕМНОЕ КОМОРБИДНОЕ СОСТОЯНИЕ

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

НОВОСИБИРСК – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины» (Новосибирск)

Научный консультант:
доктор биологических наук,
профессор **Селятицкая Вера Георгиевна**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор,
профессор каф. нормальной физиологии
медико-профилактического факультета
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ **Влощинский Павел Евгеньевич**

доктор медицинских наук,
с.н.с. лаб. клинико-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» **Мустафина Светлана Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор,
профессор каф. терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ **Чумакова Галина Александровна**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Томск)

Защита состоится «___» _____ 2018 г. в 10-00 часов на заседании Диссертационного совета Д 001.048.01 при ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» по адресу: ул. Тимакова, 2, Новосибирск, 630117.
Тел./факс: 8(383) 333-64-56.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
Автореферат диссертации разослан «___»_____2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук Пальчикова Н.А.

Актуальность проблемы

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер ведущих факторов риска сердечнососудистой патологии, включающий в себя *абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию, гипертриглицеридемию и пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности*, которые являются *основными компонентами* синдрома (Kaplan N.M., 1989; Reaven G.M, 1988). Экспертами разных отраслей медицины было предложено несколько различных систем критериев верификации МС, основанных на выявлении его отдельных компонентов и определении необходимого их числа и набора (Grundy S.M. et al., 2005; Козиолова Н.В., Конради А.О., 2007; Alberti K.G.M.M. et al., 2009). Помимо основных составляющих МС в качестве *дополнительных, или потенциальных, компонентов* упоминается ряд других патологических состояний: *избыточная масса тела, гиперурикемия, гиперхолестеринемия* и др. (Джанашия П.Х., Диденко В.А., 2001; Abbasian M. et al., 2016; Duki Y., Naidoo D.P., 2016; Granfeldt Molina G., 2016).

Согласно доминирующим представлениям в основе развития МС лежит феномен *инсулинорезистентности (ИР)* периферических тканей (Клебанова Е.М. и др., 2007; Reaven G.M., 2007; Xiao J. et al., 2016). Существуют альтернативные точки зрения, согласно которым ключевая роль *в патогенезе МС* принадлежит другим *факторам, или механизмам*, в частности, *дисфункции висцеральной жировой ткани*, заключающейся в дисбалансе секреции адипокинов, гиперпродукции провоспалительных цитокинов и свободных жирных кислот, и обусловливающей, в свою очередь, дальнейшее развитие ИР (Соколов Е.И. и др., 2008; Amato M.C. et al., 2010; Amato M.C., Giordano C., 2014).

В качестве потенциальных компонентов МС также рассматривают такие виды патологии мужской репродуктивной системы, как *возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция (ЭД)*, ассоциированные с ИР. В отношении *дефицита тестостерона* наблюдается характерный для основных компонентов МС «порочный замкнутый круг». Гипоандрогения, усиливая ИР и вызывая комплекс липидных, углеводных и тромботических сдвигов, способствует формированию или прогрессированию абдоминального ожирения и других основных компонентов МС (Gooren L., 2006; Kooptiwut S. et al., 2015). С другой стороны, присущие для МС гормонально-метаболические сдвиги и атеросклеротические сосудистые нарушения приводят к более раннему дебюту и способствуют более быстрому прогрессированию гипогонадизма (Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., 2009; Morley J.E., 2009). Нередко клинические признаки ЭД возникают раньше, чем сердечнососудистые и эндокринные заболевания, что позволяет их рассматривать своеобразным предиктором надвигающихся кардиоваскулярных событий (Kaiser D.R. et al., 2004; Montorsi F. et al., 2003).

Репродуктивное здоровье мужчины формируется в детском и подростковом возрасте, поэтому врождённые и приобретенные патологические состояния половой сферы у мальчиков, включая задержку пубертата, могут у взрослых мужчин способствовать развитию ЭД, гипогонадизма, различных нарушений сперматогенеза и бесплодия (Тиктинский О.П., 2010; Singh K., Jaiswal D., 2011; Hwang K. et al., Hwang K. et al., 2011). В этой связи изучение патогенетических взаимосвязей между расстройствами андрологической сферы и патологическими состояниями, ассоциированными с МС, является актуальным в аспекте разработки комплекса эффективных мероприятий, направленных на улучшение популяци-

онной ситуации в отношении как важнейших сердечнососудистых и эндокринных заболеваний, так и мужского репродуктивного здоровья.

Современный диагностический подход к МС позволяет устанавливать лишь факт его наличия у пациента, но не даёт возможности судить ни о степени тяжести МС, ни о степени риска его развития у лиц, имеющих менее трёх основных компонентов. Для клиницистов такая информация имеет ограниченное значение, поскольку она не позволяет оценить индивидуальные особенности пациентов и динамику их состояния при спонтанном развитии болезней или в процессе проводимых лечебно-профилактических мероприятий (Kahn R. et al., 2005; Lee A.M. et al., 2016).

Степень разработанности темы исследования

Анализ современной научно-медицинской литературы свидетельствует о том, что, несмотря на достигнутый консенсус международных экспертов в отношении критериев диагноза МС, неразрешённые проблемы в вопросах верификации МС и его отдельных компонентов сохраняются. Существующие критерии диагноза МС имеют низкую практическую значимость, поскольку они позволяют устанавливать МС лишь как качественную категорию. Продолжаются многочисленные разносторонние исследования патогенеза МС, однако мнения специалистов в отношении приоритетности и взаимодействия различных патогенетических механизмов развития МС противоречивы; информация о возможности формирования различных патогенетических вариантов МС и их «фенотипических» проявлений практически отсутствует. Существуют также принципиальные дискуссионные аспекты в изучении патогенетических взаимосвязей МС с расстройствами репродуктивной системы у мужчин. Все указанные недостатки и спорные моменты современных представлений о МС и его патогенезе обусловили цель и задачи настоящего диссертационного исследования

Цель исследования: изучить патогенетическую роль инсулинорезистентности, дисфункции висцеральной жировой ткани и возрастного андрогенного дефицита в формировании патогенетически различных вариантов метаболического синдрома у мужчин.

Задачи исследования

1. Изучить патогенетические взаимосвязи между основными и дополнительными компонентами метаболического синдрома у мужчин.
2. Исследовать патогенетическую роль инсулинорезистентности и дисфункции висцеральной жировой ткани в развитии метаболического синдрома, его основных и дополнительных компонентов у мужчин.
3. Исследовать патогенетические взаимосвязи возрастного андрогенного дефицита и эректильной дисфункции с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью и дисфункцией висцеральной жировой ткани у мужчин.
4. Изучить особенности конституции и гормональной регуляции у мальчиков-подростков с различным андрологическим статусом.
5. Исследовать зависимость параметров, характеризующих компоненты метаболического синдрома, от наличия и различных сочетаний факторов патогенеза метаболического синдрома (инсулинорезистентности, дисфункции висцеральной жировой ткани и дефицита тестостерона) у мужчин.

6. Изучить влияние факторов патогенеза метаболического синдрома (инсулинорезистентности, дисфункции висцеральной жировой ткани, дефицита тестостерона) и их сочетаний на формирование «фенотипов» метаболического синдрома у мужчин.

7. Обосновать и сформулировать новый патогенетический алгоритм верификации метаболического синдрома, стратификации его тяжести и риска развития.

Научная новизна

Впервые показано, что у мужчин избыточная масса тела и нарушения пуринового обмена, относимые к дополнительным (потенциальным) составляющим МС, имеют, по сравнению с основными компонентами, не менее тесные патогенетические связи с ИР и дисфункцией висцеральной жировой ткани, а также с не меньшей частотой образуют кластеры с другими компонентами МС.

Впервые установлено, что в формировании приобретенной андрологической патологии на разных этапах онтогенеза доминирующее значение имеют различные гормонально-метаболические механизмы. В пубертатном периоде в замедлении процессов полового созревания и развитии присущих для этого периода жизни расстройств половой системы приоритетным является относительное преобладание влияния на формирование конституции кортикостероидных гормонов над влиянием тестикулярных андрогенов. У мужчин зрелого возраста развитие дефицита тестостерона и эректильной дисфункции тесно связано с гормонально-метаболическими нарушениями, ассоциированными с ИР, дисфункцией висцеральной жировой ткани и МС.

Абсолютный дефицит тестостерона у мужчин зрелого возраста имеет тесные патогенетические связи с ИР, дисфункцией висцеральной жировой ткани и всеми компонентами МС, что доказывает его роль как одного из факторов патогенеза МС.

Впервые доказано, что по мере увеличения числа одновременно имеющихся у обследуемых мужчин факторов патогенеза МС (ИР, дисфункция висцеральной жировой ткани и дефицит тестостерона) прямо пропорционально нарастают степень выраженности клинико-биохимических проявлений, характеризующих компоненты МС, количество одновременно присутствующих компонентов, а также частота встречаемости МС и его компонентов. На ранних стадиях развития МС (при наличии одного или двух патогенетических факторов) доминирующую роль играют дисфункция висцеральной жировой ткани и ИР; дефицит тестостерона, «присоединяясь» на поздних стадиях к двум другим факторам патогенеза, способствует формированию наиболее тяжёлых, многокомпонентных форм МС.

Впервые показано, что МС имеет несколько патогенетических вариантов инициации и развития в зависимости от стартовых факторов патогенеза - ИР или дисфункции висцеральной жировой ткани, которые обусловливают формирование дебютных «фенотипов» (трёхкомпонентных комбинаций) МС, включающих в себя либо нарушения углеводного обмена, либо атерогенные дислипидемии соответственно.

Впервые установлено, что абдоминальное ожирение у мужчин не является инициальным компонентом МС, поскольку оно отсутствует в составе наиболее часто встречающихся «фенотипов» МС на начальной стадии его развития (в присутствии любого единственного фактора патогенеза). Значение абдоминального ожирения нарастает с усложнением патогенеза МС, входя в состав доминирующих «фенотипов» при наличии двух и трёх факторов его патогенеза.

Впервые обосновано представление о МС у мужчин как динамическом транссистемном коморбидном состоянии, при котором вне зависимости от дебютного механизма патогенеза (ИР или дисфункция висцеральной жировой ткани) и свойственных для него «фенотипов» МС в результате прогрессирования имеющихся патологических сдвигов и их коморбидного взаимодействия формируются развёрнутые клинические формы МС, в патогенезе которых присутствует сразу несколько усугубляющих друг друга механизмов.

Научно-практическая значимость исследования

Расширение числа критериев верификации МС за счет включения в диагностический алгоритм его дополнительных компонентов (общей избыточной массы тела и нарушений пуринового обмена), проявивших тесные патогенетические связи с ИР, дисфункцией висцеральной жировой ткани и основными компонентами, позволит выявлять более широкий круг лиц с повышенным риском сердечнососудистой и эндокринной (сахарный диабет 2 типа) патологии.

Полученные новые сведения о специфических особенностях различных патогенетических вариантов развития МС могут быть использованы в разработке эффективных комплексных программ коррекции и предупреждения развития сердечнососудистой патологии, сахарного диабета 2 типа и их осложнений на основе персонализированного и динамического подхода к профилактике и лечению хронических неинфекционных заболеваний.

Отсутствие абдоминального ожирения в составе доминирующих «фенотипов» МС на ранней стадии его развития (в присутствии единственного из исследованных фактора патогенеза) свидетельствует о том, что у мужчин гормональные, биохимические и клинические нарушения, свойственные для компонентов МС, возникают под влиянием ИР и дисфункции висцеральной жировой ткани ещё до избыточного накопления жира в верхней половине туловища и на животе в количестве, позволяющем верифицировать абдоминальное ожирение. Поэтому мужчин без абдоминального ожирения с избыточной общей массой тела, имеющих несколько других клинико-метаболических нарушений, соответствующих компонентам МС, следует также относить к группе повышенного сердечнососудистого риска и своевременно применять по отношению к ним адекватные методы коррекции.

Патогенетическая взаимосвязь дефицита тестостерона и эректильной дисфункции с ИР, дисфункцией висцеральной жировой ткани и МС, выраженная в большей степени, чем внутрисистемная взаимосвязь между указанными андрологическими расстройствами, свидетельствует в пользу целесообразности включения этих видов патологии мужской половой сферы в число диагностически значимых компонентов МС. Патогенетическое восприятие МС как динамического транссистемного коморбидного процесса позволит в решении вопросов ранней диагностики, профилактики и лечения заболеваний у мужчин с сочетанной патологией реализовывать принципы персонализации и значительно повышать эффективность этих мероприятий, улучшать показатели соматического и репродуктивного здоровья мужского населения и качество его жизни.

Предложен новый способ верификации метаболического синдрома и стратификации его выраженности и риска развития, на который получен Патент РФ RU 2444298. На основе указанного способа диагностики метаболического синдрома в рамках выполнения поискового исследования на базе терапевтической клиники НИИЭКМ разработано три новых медицинских технологии: «Оценка риска развития метаболического синдрома» (2014 год), «Медицинская технология оценки степени тяжести метаболического синдрома» (2015 год)

и «Оценка эффективности лечения хронических неинфекционных заболеваний человека на примере лечения артериальной гипертензии» (2016 год).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У мужчин зрелого возраста избыточную массу тела и нарушения пуринового обмена, относимые к дополнительным компонентам МС, следует причислять к числу патогенетически обоснованных диагностически значимых составляющих МС, поскольку они, по сравнению с основными компонентами МС (абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена, гипертриглицеридемией и гипоальфахолестеринемией), с не меньшей частотой образуют кластеры с другими компонентами, а также имеют тесную патогенетическую связь с признанными факторами патогенеза МС (ИР и дисфункцией висцеральной жировой ткани).

2. Тесные патогенетические взаимосвязи дефицита тестостерона с ИР, дисфункцией висцеральной жировой ткани и большинством компонентов МС у мужчин зрелого возраста позволяют отнести данный вид андрологической патологии к факторам патогенеза МС. Ассоциация эректильной дисфункции с механизмами патогенеза и компонентами МС выражена в большей степени, чем с дефицитом тестостерона, в связи с чем эректильная дисфункция может быть отнесена к диагностически значимым компонентам МС.

3. В развитии нарушений в андрологической сфере на разных этапах онтогенеза доминирующее значение имеют различные гормонально-метаболические механизмы. В пубертатном периоде в замедлении процессов полового созревания и развитии присущих для этого периода онтогенеза расстройств половой системы приоритетным является преобладающее влияние кортикостероидных гормонов над влиянием тестикулярных андрогенов на формирование конституции подростков. У мужчин зрелого возраста развитие дефицита тестостерона и эректильной дисфункции патогенетически тесно связано с гормонально-метаболическими нарушениями, ассоциированными с ИР, дисфункцией висцеральной жировой ткани и МС.

4. МС имеет патогенетически различные варианты инициации и развития. На начальных стадиях формирования МС (при наличии одного или двух патогенетических факторов) доминирующую роль играют дисфункция висцеральной жировой ткани и ИР. Если стартовым механизмом патогенеза является ИР, большинство доминирующих «фенотипов» (трёхкомпонентных комбинаций) МС включает в себя нарушения углеводного обмена; если в качестве дебютного фактора патогенеза выступает дисфункция висцеральной жировой ткани, преимущественно формируются «фенотипы» МС, в составе которых присутствуют атерогенные дислипидемии. И в том, и в другом случае в составе доминирующих «фенотипов» отсутствует абдоминальное ожирение. Дефицит тестостерона, «присоединяясь» к двум указанным патогенетическим механизмам в качестве третьего фактора патогенеза на поздних стадиях, способствует появлению наиболее тяжёлых, многокомпонентных форм МС. Вне зависимости от дебютного механизма патогенеза и свойственных для него «фенотипов» МС, в результате прогрессирования имеющихся патологических сдвигов и их коморбидного взаимодействия формируются развёрнутые клинические формы МС, в патогенезе которых присутствует сразу несколько усугубляющих друг друга механизмов, что позволяет считать МС динамическим мультиформным транссистемным коморбидным состоянием.

Апробация результатов исследования

Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, обсуждены на: Первой Всероссийской конференции «Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные и клинические аспекты» (Новосибирск, 2002); Второй Сибирской конференции эндокринологов, посвященной 50-летию эндокринологической службы Красноярского края (Красноярск, 2003); III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома» (Москва, 2006); III Сибирском съезде эндокринологов с международным участием «Эндокринология Сибири» (Красноярск, 2009); Четвертой и Пятой Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2009, 2011); II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов» (Новосибирск, 2010); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов» (Новосибирск, 2011); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению» (Томск, 2012); Шестой и Седьмой Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2013, 2015); Межрегиональной научно-практической конференции «Медико-биологические аспекты адаптации человека на Севере» (Якутск, 2016); 23st European Obesity Summit (EOS) – Joint Congress of EASO and IFSO-ES / Gothenburg, Sweden, 2016; 24th European Congress on Obesity (ECO2017), Porto, Portugal, 2017.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из них 28 публикаций - в журналах из перечней ВАК, 1 патент РФ на изобретение; разработано и внедрено в медицинскую практику 3 новые медицинские технологии.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материала и методов исследования, семи глав собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка цитированной литературы и Приложения, в котором представлены 32 таблицы с оригинальными величинами показателей. Материал диссертации изложен на 342 страницах, содержит 50 таблиц и 3 рисунка. Список цитированной литературы включает 112 отечественных и 306 иностранных источников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В четырёх комплексных исследованиях приняли участие 697 мужчин в возрасте от 18 до 70 лет и 147 подростков в возрасте 15-17 лет. В рамках *исследования I* обследовано 271 мужчина, обратившиеся за помощью в Научно-практический центр коррекции эндокринно-метаболических нарушений терапевтической клиники НИИЭКМ (г. Новосибирск) (n=81), Новосибирский центр репродуктивной медицины (n=60) и один из санаториев города-курорта Белокуриха (n=130); подавляющее большинство участников данного исследования имели избыточную массу тела или ожирение. В рамках скринингового *исследования II* обследовано 242 мужчины, работавших на руднике «Интернациональный» АК «АЛРОСА» г. Мирного Республики Саха (Якутия) и не имевших соматической патологии или обострения хронических неинфекционных заболеваний. В рамках *исследования III* обследовано 184 мужчины, постоянно проживающих в Новосибирской области, обратившихся

на амбулаторном приёме за помощью к врачу-урологу. В рамках *исследования IV* обследовано 147 подростков мужского пола, учащихся технического колледжа Новосибирска. Исследования I, II, III и IV соответствовали этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», и получили разрешение локального комитета по биомедицинской этике. Все участники этих исследований и их родители (в исследовании IV) были ознакомлены с целью и методами обследования и дали информированное согласие на участие в них.

Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб и данных анамнеза, касающихся заболеваний и метаболических нарушений, имеющих отношение к МС и расстройствам мужской половой сферы; измерение артериального давления (АД) по методу Короткова. Антропометрическое обследование включало измерение массы тела (МТ), длины тела (ДТ), длины ноги (ДН), окружности груди (ОГ), окружности талии (ОТ), окружности бёдер (ОБ), ширины плеч (ШП), ширины таза (ШТ). По данным антропометрии рассчитывали индекс массы тела или индекс Кетле (ИК) = МТ (кг) / ДТ (м)^{2,} а также отношение величин окружности талии и окружности бёдер (ОТ/ОБ, у.е.), позволяющее оценить распределение жировой ткани в организме.

Биохимическое обследование включало определение в сыворотке крови, взятой в утренние часы натощак из локтевой вены, ферментативными и колориметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» Thermo Electron Corp. (Финляндия) и анализаторе «Photometer 5010», Boehringer Mannheim (Германия), следующих показателей: глюкозы, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности, или альфа-холестерина (АХС), общего холестерина (ХС) и мочевой кислоты (МК). Измерение биохимических показателей осуществляли на базе клинико-биохимической лаборатории клиники и лаборатории эндокринологии НИИЭКМ.

Гормональное обследование включало измерение содержания в сыворотке крови с помощью коммерческих наборов для иммуноферментного анализов иммунореактивного инсулина (ИРИ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, тестостерона (ТС), кортизола и дегидроэпиандростерона (ДЭАС). Определение уровней гормонов в сыворотке крови проводили в лаборатории эндокринологии НИИЭКМ совместно с к.м.н. Кузьминовой О.И.

Наличие *ИР* оценивали путём вычисления *индекса HOMA-IR* по формуле: *HOMA-IR = (Глюкоза (мМ) * ИРИ (мкЕд/мл)) / 22,5 (у.е.)*. При значениях индекса HOMA-IR > 2,77 у.е. регистрировали наличие ИР (Matthews D. et al., 1985). Наличие *дисфункции висцеральной жировой ткани (ДВЖТ)* оценивали путём вычисления индекса висцерального (абдоминального) ожирения (ИВО) по формуле: *ИВО = (ОТ / (39,68 + 1,88*ИК)) * (ТГ / 1,03) * (1,31 / АХС) (у.е.);* при величине ИВО более 1,00 у.е. регистрировали наличие ДВЖТ (Amato M.C., Giordano C., 2014).

Основные компоненты МС у мужчин из *исследований I, II и III* устанавливали с помощью критериев Консенсуса международных экспертов в областях кардиологии и эндокринологии (Alberti K.G.M.M. et al., 2009): *абдоминальное ожирение (АО)* - при величине ОТ > 102 см или при величине индекса ОТ/ОБ > 0,900 (Alberti K.G., Zimmet P.Z., 1998); *артериальную гипертензию (АГ)* - при величинах систолического АД (АДс) ≥ 130 мм.рт.ст. и/или диастолического АД (АДд) ≥ 85 мм.рт.ст., а также при проводимой антигипертензивной терапии; *нарушения углеводного обмена (НУО)* – при значениях гликемии натощак

выше 5,5 мМ или установленных ранее сахарном диабете 2 типа (СД 2), нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) или гипергликемии натощак; *гипертриглицеридемию (ГТГ)* – при содержании ТГ в сыворотке крови 1,7 мМ и выше или при проводимом гиполипидемическом лечении; *гипоальфахолестеринемию (ГАХС)* - при концентрации АХС в сыворотке крови 1,03 мМ и ниже или при проводимом гиполипидемическом лечении. Дополнительные компоненты МС устанавливали у мужчин из исследований I, II и III следующим образом: *избыточную массу тела (ИМТ)* (в соответствии с критерием экспертов ВОЗ) - при значениях ИК > 25,0 (Alberti K.G., Zimmet P.Z., 1998); *гиперхолестеринемию (ГХС)* - при содержании ХС в сыворотке крови > 5,2 мМ; *нарушения пуринового обмена (НПО)* – при концентрации МК в сыворотке крови > 400 мкМ, а также при уровнях урикемии 350-400 мкМ в сочетании с клиническими признаками подагры и/или мочекаменной болезни.

МС регистрировали тремя способами: во-первых, при наличии трёх любых основных компонентов (в соответствии с рекомендациями Консенсуса международных экспертов в областях кардиологии и эндокринологии (Alberti K.G.M.M. et al., 2009); во-вторых, при наличии трёх любых основных или дополнительных компонентов; в-третьих, предложенным нами стратификационным способом, защищённым патентом РФ №2444298 (2012). Последний способ также позволяет определять степень тяжести МС и степень риска его развития с использованием балльной системы оценки выраженности компонентов МС.

Половое развитие подростков оценивали с помощью общего клинического осмотра и антропометрии половых органов. Стадия полового развития и её соответствие паспортному возрасту определяли по шкале Tanner в модификации Л.М. Скородок и О.Н. Савченко (1984). При отставании хотя бы одного из параметров половой формулы на 2 года и более по сравнению с должным значением для паспортного возраста фиксировали замедленное половое развитие (ЗПР). Заболевания мужской половой сферы или клинические признаки их развития устанавливали на основании данных внешнего осмотра и анамнеза (Клиническая андрология, 2011; Тюзиков И. А., 2013).

При анализе взаимосвязей гормональных и антропометрических параметров у подростков были использованы не только стандартные антропометрические показатели (МТ, ДТ, ИК), но и три антропометрических индекса, отражающих влияние различных гормональных систем на формирование конституции. *Трохантерный индекс (ТИ=ДТ/ДН (у.е.))* характеризует темп полового развития (Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В., 2005); более низким значениям ТИ соответствует замедленный темп полового развития, более высоким - ускоренный темп. *Отношение величин ШП/ШТ (у.е.)* характеризует относительное влияние мужских и женских половых гормонов на формирование скелета (Дьяков В.Г. и др., 2012); более высокие значения этого индекса свидетельствуют об относительном преобладании влияния андрогенов над влиянием эстрогенов на формирование конституции, более низкие значения - относительному преобладанию влияния эстрогенов над влиянием андрогенов. *Отношение величин ОГ/ОБ (у.е.)* отражает конституциональное влияние глюкокортикоидных гормонов (Шорин Ю.П. и др., 1991); более высокие значения индекса отражают более выраженное влияние глюкокортикоидов на формирование конституции.

Для установления *эректильной дисфункции (ЭД)* использовали краткий вариант анкеты для вычисления международного индекса эректильной функции (МИЭФ) (Rosen R.S. et al., 1997). ЭД устанавливали при сумме баллов менее 21, легкую степень выраженности ЭД - при сумме баллов 16-20, умеренную степень - 11-15, тяжёлую степень – 10 баллов и менее. В скрининговом *исследовании II* для выявления клинических признаков ЭД была

применена более короткая скрининг-анкета, состоящая из пяти пунктов и разработанная на основе той же шкалы для определения МИЭФ (Rosen R.S. et al., 1997) и шкалы количественной оценки мужской копулятивной функции (МКФ) (Лоран О.Б., Сегал А.С., 1999). ЭД регистрировали у мужчин, давших положительные ответы по двум и более пунктам анкеты, что соответствует, как минимум, лёгкой степени тяжести ЭД по шкалам МИЭФ и МКФ.

Изучение патогенетических взаимосвязей между различными компонентами и факторами патогенеза МС осуществляли следующим образом. Всю выборку мужчин в том или ином исследовании разделяли на две группы, образованные по принципу наличия или отсутствия какого-либо основного или дополнительного компонента МС или фактора патогенеза. В выделенных группах сравнивали абсолютные значения показателей, характеризующих все остальные компоненты МС или факторы патогенеза, а также частоты их встречаемости. В случае, когда выявляли достоверные межгрупповые различия хотя бы по одному из указанных критериев, патогенетическая *ассоциативная связь* между группообразующим компонентом (фактором патогенеза) и сравниваемым компонентом или фактором патогенеза считалась установленной. Указанным образом были проанализированы взаимосвязи каждого рассматриваемого компонента и фактора патогенеза МС в *исследованиях I, II и III.* Далее по результатам такого анализа для каждого компонента рассчитывали *суммарный индекс ассоциативности (ИАсс)*, который складывался из числа компонентов, обнаруженных в связях с анализируемым компонентом, и числа компонентов, в связях которых присутствовал анализируемый компонент.

Для ранжирования компонентов МС по степени их ассоциированности с ДВЖТ и ИР вычисляли специальный индекс - *суммарный индекс отношений (СИО),* который в случае с ДВЖТ равен сумме отношения средних значений ИВО и отношения частот встречаемости ДВЖТ, определённых в группах с наличием и отсутствием того или иного компонента МС. Величину СИО в случае с ИР для каждого компонента МС рассчитывали как сумму отношения средних значений индекса HOMA-IR и отношения частот встречаемости ИР, определённых в группах с наличием и отсутствием того или иного компонента МС. Степень взаимосвязи компонента МС с фактором его патогенеза (ИР или ДВЖТ) прямо пропорциональна значению СИО.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием лицензионного пакета прикладных программ «STATISTICA» v.8.0 (StatSoft, США). Абсолютные значения показателей в таблицах и тексте представлены в виде средних величин и их среднеквадратичного отклонения (M±SD), частотные показатели - в виде процентов (%). Достоверность межгрупповых различий по абсолютным значениям и частотным характеристикам оценивали с помощью непараметрических критериев Kruskal-Wallis ANOVA и Mann-Whitney U-test, а также критерия χ^2 с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Достоверными межгрупповые различия и корреляционные связи признавали при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены изученные абсолютные и частотные параметры, характеризующие МС, его основные и дополнительные компоненты, факторы его патогенеза (ИР,

ДВЖТ), андрологические расстройства (дефицит тестостерона и ЭД), патогенетически связанные с МС, в группах мужчин из исследований I, II и III.

Таблица 1

Частоты встречаемости метаболического синдрома, его компонентов и факторов его патогенеза (%), и абсолютные значения характеризующих их показателей (M±SD) у мужчин из исследований I, II и III

Показатели	ИССЛЕДОВАНИЯ		
	I (n=271)	II (n=242)	III (n=184)
Средний возраст (лет)	44,6±10,19	40,4±9,02	44,2±12,79
Абдоминальное ожирение по критерию ОТ (%)	48,4	25,2	22,1
Окружность талии (см)	103,4±12,25	94,3±11,46	91,7±13,68
Абдоминальное ожирение по критерию ОТ/ОБ (%)	82,3	55,8	-
Окружность талии / Окружность бёдер (у.е.)	0,960±0,061	0,910±0,062	-
Артериальная гипертензия (%)	85,2	60,3	63,0
АД систолическое (мм.рт.ст.)	142±16,7	134±16,9	132±14,2
АД диастолическое (мм.рт.ст.)	89±12,7	86±11,6	85±11,9
Гипертриглицеридемия (%)	58,3	22,3	39,9
Триглицериды (мМ)	2,26±1,61	1,31±0,77	2,00±1,57
Гипоальфахолестеринемия (%)	26,9	31,8	46,2
Альфа-холестерин (мМ)	1,25±0,32	1,22±0,36	1,12±0,36
Нарушения углеводного обмена (%)	19,9	26,9	33,5
Глюкоза (мМ)	5,01±1,51	5,26±0,89	5,41±1,61
Избыточная масса тела (%)	95,1	68,6	74,0
Индекс Кетле (кг/м^2)	31,3±5,04	27,3±4,62	27,9±4,60
Гиперхолестеринемия (%)	59,0	45,5	49,7
Общий холестерин (мМ)	5,49±1,19	5,27±1,11	5,29±1,26
Нарушения пуринового обмена (%)	23,5	32,2	-
Мочевая кислота (мкМ)	351±86,7	358±76,5	-
Метаболический синдром по основным компонентам (%)	35,8	24,4	50,6
Среднее число основных компонентов (n)	2,18±1,21	1,67±1,36	2,63±1,54
Метаболический синдром по основным и дополнительным компонентам (%)	79,7	58,3	75,3
Среднее число основных и дополнительных компонентов (n)	3,88±1,63	3,12±2,08	4,19±1,95
Инсулинорезистентность (%)	51,3	55,4	-
Индекс HOMA-IR (у.е.)	3,52±2,45	3,70±2,64	-
Дисфункция висцеральной жировой ткани (%)	88,3	63,6	92,0
Индекс висцерального ожирения (у.е.)	2,59±1,88	1,68±1,55	3,47±3,99
Дефицит тестостерона (%)	-	31,8	55,3
Тестостерон (нМ)	-	17,8±8,49	12,7±5,02

АНАЛИЗ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Изучение патогенетических взаимосвязей между компонентами метаболического синдрома у мужчин

На рисунке 1 показаны обобщённые результаты изучения взаимосвязей между отдельными основными и дополнительными компонентами МС в выборке мужчин из *иссле-*

дования I. Из всех анализируемых компонентов МС для АО обнаружены взаимосвязи с наибольшим и максимально возможным количеством (семь) других компонентов. ГТГ и ГАХС имели связи с пятью, ИМТ и НПО – с четырьмя, НУО – с тремя, АГ и ГХС - с двумя компонентами МС. При этом ГТГ и ИМТ зафиксированы в связях шести других компонентов, АО и НПО - пяти, АГ и ГХС – трёх, ГАХС и НУО – двух компонентов МС.

Величина ИАсс, которая отражает способность того или иного компонента к образованию кластеров с другими компонентами или вероятность участия в таких кластерах

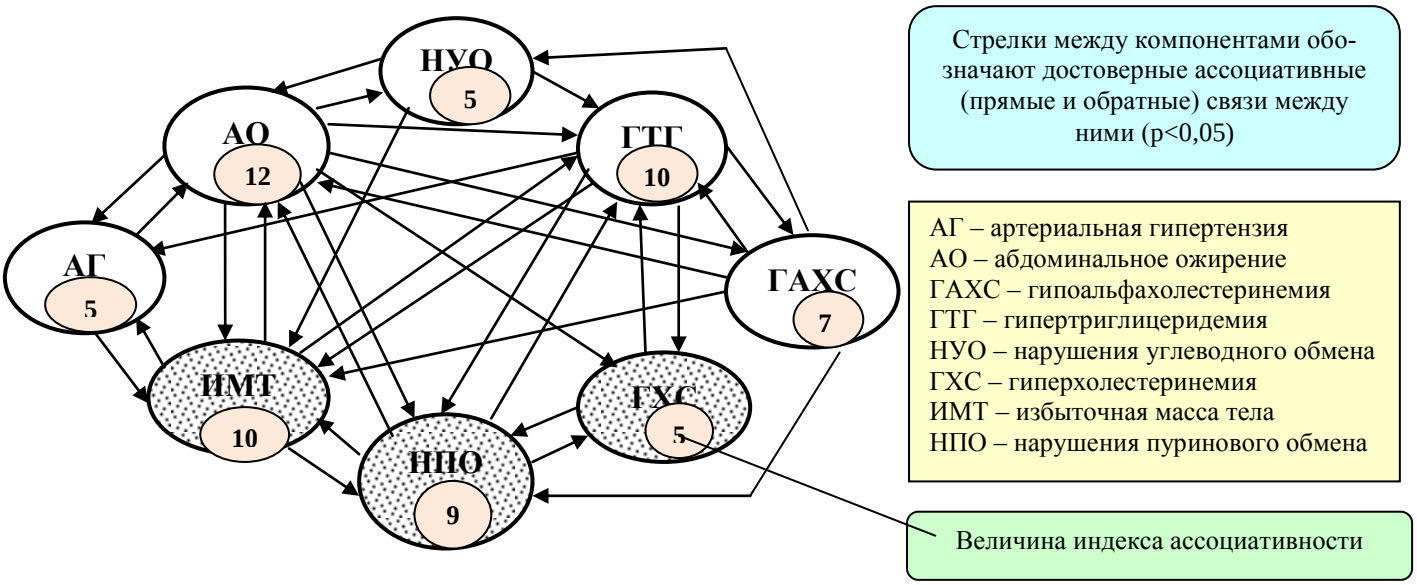


Рис.1. Ассоциативные взаимосвязи между компонентами метаболического синдрома у мужчин из выборки, обогащённой по избыточной массой тела (исследование 1)

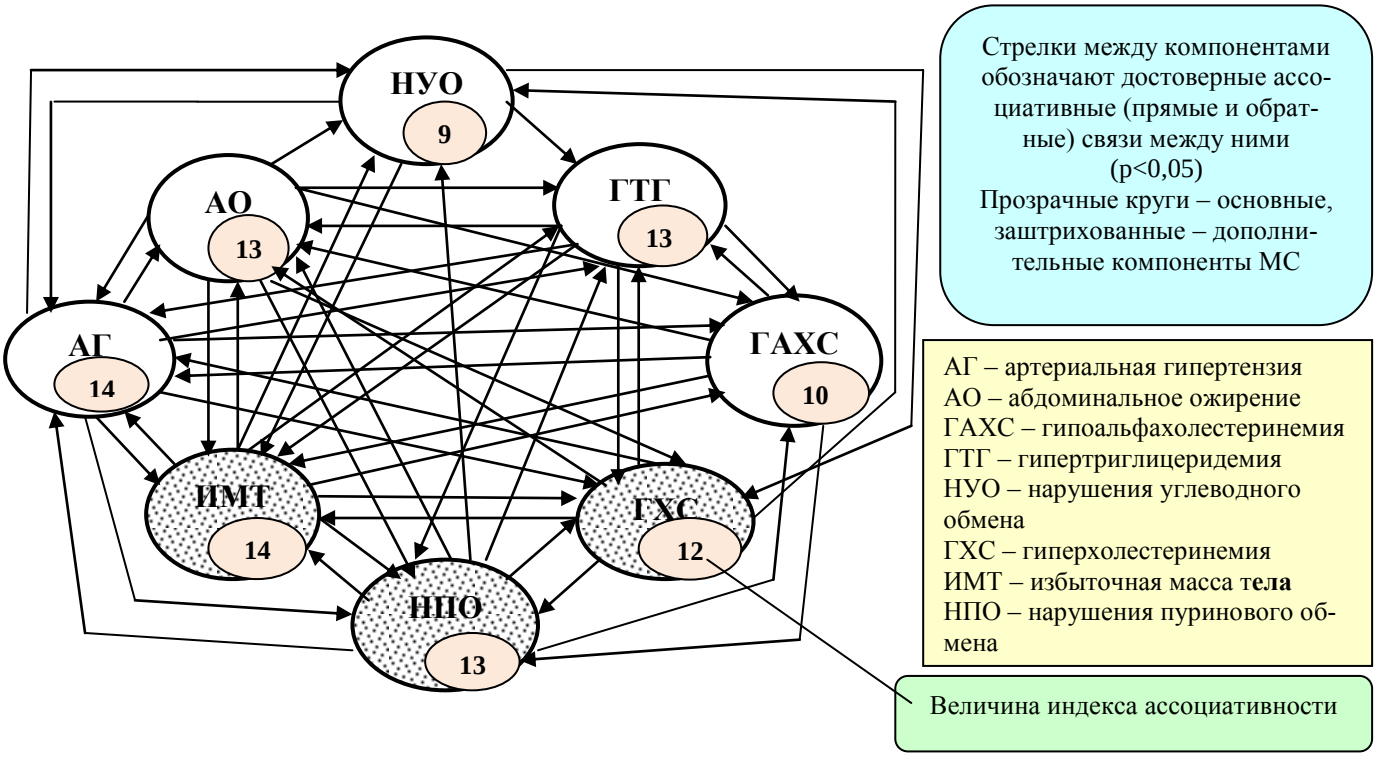


Рис. 2. Ассоциативные патогенетические взаимосвязи между компонентами метаболического синдрома у мужчин в скрининговом исследовании II

факторов повышенного сердечнососудистого риска, для АО оказалась наибольшей из всех анализируемых компонентов - 12; далее, в порядке убывания величины ИАсс, следовали ГТГ (11), ИМТ (10), НПО (9), ГАХС (7), АГ, НУО и ГХС (по 5).

Признаваемые в современных алгоритмах верификации МС основными компонентами АО, АГ, ГТГ, ГАХС и НУО считаются не только наиболее тесно ассоциированными с ИР, но и способными образовывать наиболее значимые кластеры факторов риска сердечнососудистой патологии. Однако *у мужчин из исследования I пятёрку компонентов МС с наибольшей способностью к образованию кластеров составили три основных (АО, ГТГ, ГАХС) и два дополнительных (ИМТ и НПО) компонента*.

Рисунок 2 демонстрирует, что у мужчин из скринингового *исследования II* АО, АГ, ИМТ и НПО обнаружили взаимосвязи с максимально возможным количеством других компонентов (семь); ГТГ и ГХС имели взаимосвязи с шестью, ГАХС – с пятью, НУО – с четырьмя другими компонентами МС. При этом АГ, ГТГ и ИМТ были зафиксированы в связях семи других компонентов, АО, АГ, ГХС и НПО – в связях шести, а ГАХС и НУО – в связях пяти других компонентов МС. Поэтому величина суммарного ИАсс оказалась наибольшей для ИМТ и АГ (по 14), далее, в порядке убывания значения индекса, следовали АО, ГТГ и НПО (по 13), ГХС (12), ГАХС (10) и НУО (9).

Следовательно, в пятёрку компонентов МС с наиболее выраженной способностью к кластерообразованию у мужчин из исследования II, так же как и у мужчин из исследования I, вошли 3 основных (АГ, АО и ГТГ) и 2 дополнительных (ИМТ и НПО). Как видно, состав этих пятёрок различался по единственной позиции: вместо ГАХС в выборке мужчин, обогащённой по ИМТ (*исследование I*), в выборке мужчин из скринингового *исследования II* имела место АГ.

Анализ патогенетических взаимосвязей компонентов метаболического синдрома с инсулинорезистентностью и дисфункцией висцеральной жировой ткани

Анализ взаимосвязей параметров МС и его компонентов с факторами патогенеза МС (ИР и ДВЖТ) осуществляли аналогично анализу межкомпонентных взаимосвязей, описанному в разделе «Материал и методы исследования».

В выборке мужчин, обогащённой по ИМТ (*исследование I*), МС, выявляемый по основным компонентам, при наличии ИР встречался в 2,7 раза чаще, чем в её отсутствии (65,9% и 24,4% соответственно, $p<0,0001$), при наличии ДВЖТ - в 10 раз чаще, чем в отсутствии ДВЖТ (50,3% и 5,0% соответственно, $p<0,0001$); МС по всем анализируемым компонентам имел место в 1,4 раза чаще у мужчин с ДВЖТ, чем у мужчин без ДВЖТ (88,1% и 65,0%, $p=0,0160$). Величина индекса HOMA-IR была выше при наличии МС, установленного по основным компонентам, по сравнению с мужчинами без МС (4,64±2,47 у.е. и 2,37±1,24 у.е. соответственно, $p<0,0001$), а также при наличии МС, установленного с учётом всех компонентов (3,54±2,28 у.е. по сравнению с 2,53±1,38 у.е. у мужчин без МС; $p=0,0412$). Аналогичные закономерности обнаружены и для величины ИВО: она была выше у мужчин с МС, верифицируемым как по основным, так и по всем анализируемым компонентам (3,70±2,18 и 2,82±1,93 у.е. соответственно), по сравнению с мужчинами без МС (1,68±0,85 и 1,23±0,38 у.е. соответственно, $p<0,0001$). Частота встречаемости ИР зависела от наличия МС только по основным компонентам, составив у имеющих его мужчин 72,7% против 30,9% у мужчин без МС ($p<0,0001$). Частота встречаемости ДВЖТ была выше у мужчин с МС вне зависимости от критериев его верификации, составив в присутст-

вии МС по основным компонентам 98,7%, а в присутствии МС по всем компонентам – 91,1% по сравнению с 79,8% и 72,0% у мужчин без МС по тем же критериям ($p<0,0001$ и $p=0,0160$ соответственно).

На рисунке 3 обобщённо показаны результаты анализа патогенетических взаимосвязей основных и дополнительных компонентов МС с факторами его патогенеза – ИР и ДВЖТ. Стрелки на рисунке отражают наличие прямой или обратной связи между фактором патогенеза МС и его компонентом. Оказалось, что частоты встречаемости только двух основных компонентов МС (АО и НУО) и абсолютные значения характеризующих их показателей прямо зависели от наличия ИР. Средняя величина ИК в группе мужчин с ИР была выше, чем в группе без ИР, однако по частоте встречаемости ИМТ данные группы не различались. Последнее, возможно, обусловлено тем, что исследуемая выборка мужчин была обогащена по этому дополнительному компоненту МС, и лиц с нормальной массой тела в ней оказалось лишь 4%. Однако ожирение (ИК≥30,0 кг/м^2) имело место достоверно чаще у мужчин с ИР по сравнению с мужчинами с нормальной чувствительностью к инсулину.

Частоты встречаемости только двух основных компонентов МС (ТГ и ГАХС) и абсолютные значения характеризующих их показателей зависели от наличия ДВЖТ. Так, у мужчин с ДВЖТ по сравнению с мужчинами без ДВЖТ чаще встречались оба названных компонента, а также имели место более высокая средняя концентрация ТГ и более низкая концентрация АХС в сыворотке крови. Также установлено, что среднее содержание МК в сыворотке крови у мужчин с ДВЖТ было выше, чем у мужчин без ДВЖТ.

У мужчин из исследования I величина индекса HOMA-IR зависела (была выше) от наличия всех основных и одного дополнительного (ИМТ) компонентов. Частота встречаемости ИР была выше в присутствии лишь двух основных компонентов МС – АО и НУО. У мужчин с ИМТ ИР встречалась в 3,5 раза чаще, чем у мужчин с нормальной массой тела, однако это различие носило лишь характер тенденции в силу малочисленности последней группы. Подтверждением такого предположения служит выявленное аналогичное, но достоверное различие в частоте встречаемости ИР в группах мужчин с ожирением (ИК ≥ 30,0) и без ожирения, в которых количественное соотношение было сопоставимым.

Абсолютная величина ИВО прямо зависела (была выше) от наличия каждого из компонентов МС. При этом прямая зависимость частоты встречаемости ДВЖТ была установлена лишь от наличия двух основных компонентов МС (ГТГ и ГАХС), что. вероятно, обусловлено особенностями формирования данной выборки, участники которой в подавляющем большинстве имели ИМТ и ожирение.

Следовательно, абсолютные значения ИВО и индекса HOMA-IR оказались одинаково ассоциированными с фактом наличия МС и всеми основными компонентами МС, в то время как с дополнительными компонентами в большей степени был связан ИВО. Частоты встречаемости ДВЖТ и ИР также оказались взаимосвязаны с одинаковым числом основных компонентов МС (по 2), хотя состав последних был различным: если встречаемость ДВЖТ прямо зависела от наличия обоих типов дислипидемии, то встречаемость ИР была выше у мужчин с АО и НУО.

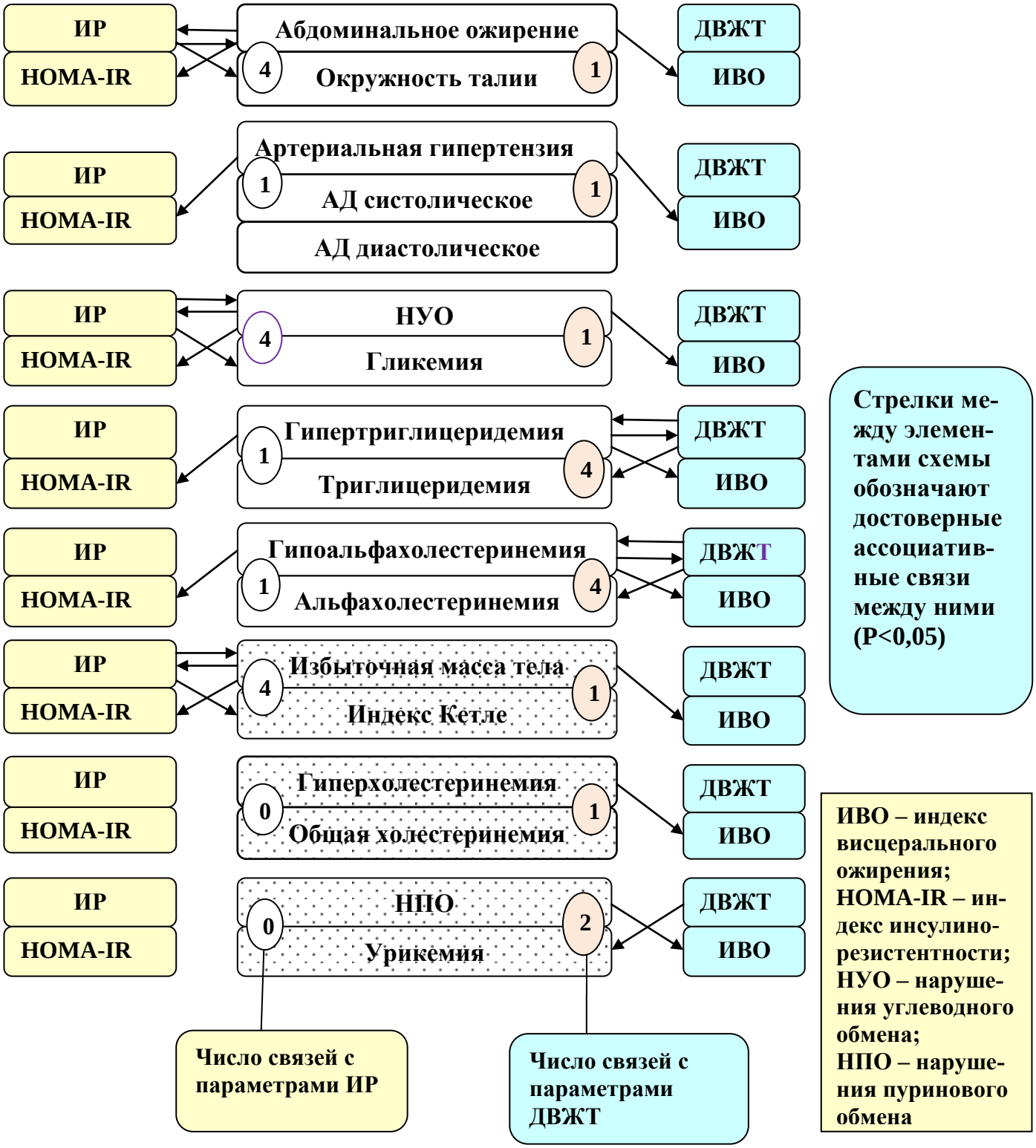


Рис. 3. Ассоциативные связи компонентов метаболического синдрома (МС) с инсулинорезистентностью (ИР) и дисфункцией висцеральной жировой ткани (ДВЖТ) у мужчин из выборки, обогащённой по избыточной массе тела (исследование I)

На рисунке 4 показано число корреляционных связей между абсолютными значениями параметров, соответствующих компонентам МС, и частотами их встречаемости в обследованной выборке, с одной стороны, и величинами индексов HOMA-IR, ИВО и частотами встречаемости ИР и ДВЖТ, с другой стороны.

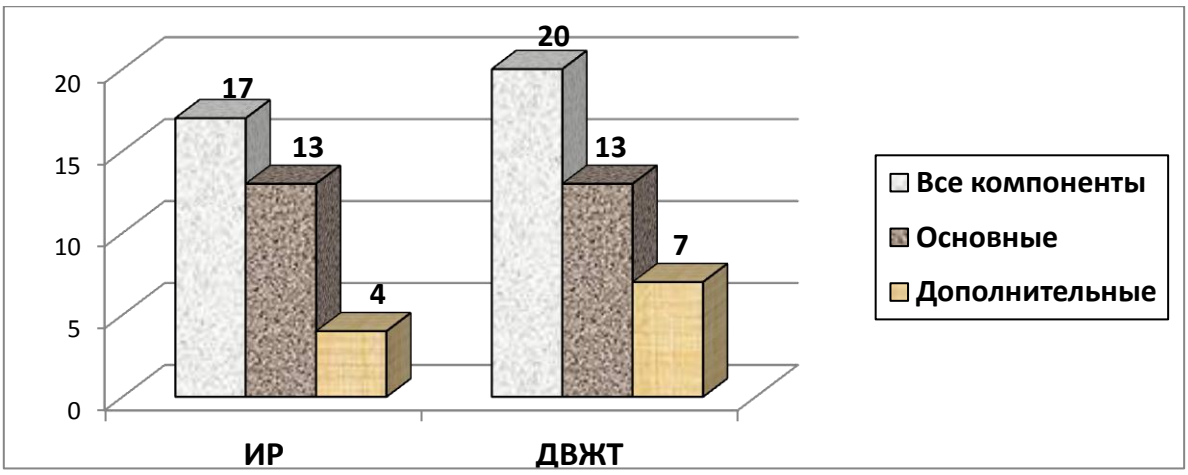


Рис. 4. Количество корреляционных связей между компонентами и факторами патогенеза метаболического синдрома у мужчин в исследовании I

Таким образом, по результатам, отражённым на рисунках 3 и 4, можно заключить, что в выборке мужчин, обогащённой по ИМТ (исследование I), параметры ДВЖТ оказались ассоциированными с комплексом показателей, характеризующих МС и его компоненты, в большей степени, чем параметры ИР.

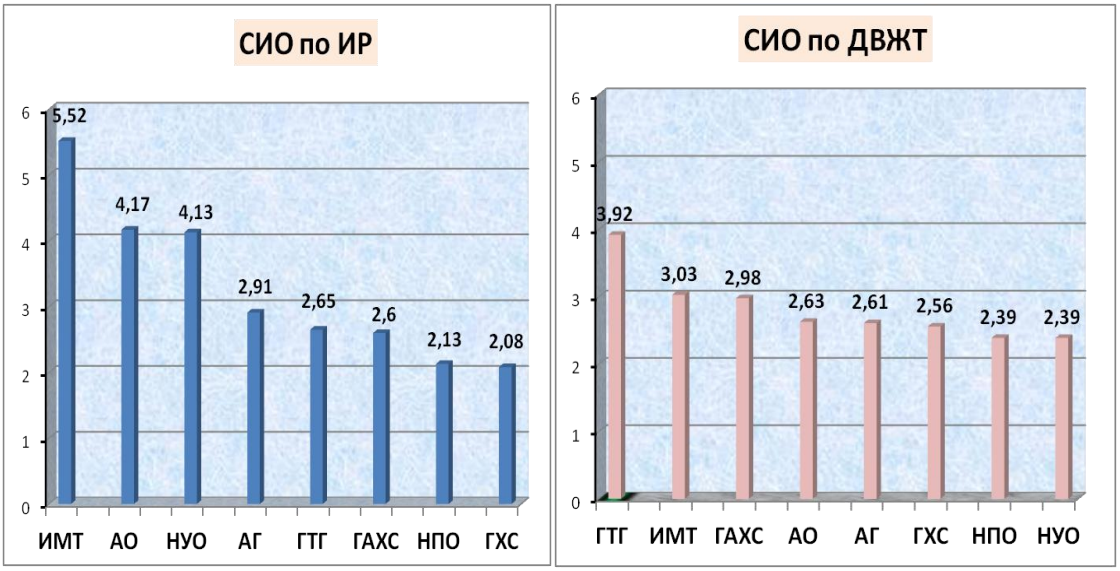


Рис. 5. Ряды степеней ассоциированности компонентов метаболического синдрома с параметрами инсулинорезистентности (ИР) и дисфункции висцеральной жировой ткани (ДВЖТ) у мужчин из исследования I

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АО - абдоминальное ожирение; ГАХС – гипоальфахолестеринемия; ГТГ – гипертриглицеридемия; ГХС – гиперхолестеринемия; ИМТ – избыточная масса тела; НПО – нарушения пуринового обмена; НУО – нарушения углеводного обмена; СИО – суммарный индекс отношений.

С целью ранжирования изученных компонентов МС по степени их ассоциированности с ДВЖТ и ИР для каждого из них вычисляли *суммарный индекс отношений (СИО)* (см. раздел «Материал и методы исследования»), величины которого отражены на рисунке 5. В выборке мужчин из *исследования* I, обогащённой по ИМТ, имеет место различие в рядах

степеней ассоциированности ДВЖТ и ИР с компонентами МС, построенных по значениям СИО. Так, в ряду по ДВЖТ на верхних четырёх позициях расположились 2 вида дислипидемий (основные компоненты ГТГ и ГАХС) и 2 компонента, характеризующие ожирение и характер распределения жировой ткани (АО и ИМТ), тогда как в ряду по ИР в верхней (левой) половине находятся те же АО и ИМТ, а также НУО и основной клинический компонент МС – АГ. Следует отметить, что наименьшую степень взаимосвязи с ДВЖТ проявил основной компонент МС - НУО, в то время как в такой роли в отношении с ИР выступил дополнительный компонент – ГХС.

В скрининговом *исследовании II* у мужчин с ИР чаще, чем у мужчин с нормальной чувствительностью к инсулину, встречался МС, верифицируемый как по основным (37,3% и 8,3% соответственно, p<0,0001), так и по всем анализируемым компонентам (72,4% и 40,7% соответственно, p<0,0001). Аналогичная прямая зависимость частоты встречаемости МС установлена и от ДВЖТ, в присутствии которой МС по основным компонентам имел место у 37,7% мужчин против 1,1% у мужчин без ДВЖТ (p<0,0001), а МС по всем компонентам – у 77,9% мужчин против 23,9% у мужчин без ДВЖТ (p<0,0001). Величина индекса HOMA-IR была выше при наличии МС, установленного по основным компонентам, по сравнению с мужчинами без МС (5,69±4,00 у.е. и 3,06±1,56 у.е. соответственно, p<0,0001), а также при наличии МС, установленного с учётом всех компонентов (4,42±3,12 у.е. по сравнению с 2,71±1,19 у.е. у мужчин без МС по этим критериям; p<0,0001). Аналогичные закономерности обнаружены и для величины ИВО: она была выше у мужчин с МС, верифицируемым как по основным, так и по всем анализируемым компонентам (3,26±2,25 и 2,25±1,80 у.е. соответственно), по сравнению с мужчинами без МС (1,18±0,70 и 0,89±0,42 у.е. соответственно; p<0,0001). Частота встречаемости ИР у мужчин с МС, установленным только по основным компонентам, составила 84,7%, а мужчин с МС по всем компонентам – 68,8%, в то время как у мужчин без МС по соответствующим критериям этот показатель был в 2 раза ниже (45,9% и 36,6%, p<0,0001). Частота встречаемости ДВЖТ была выше у мужчин с МС вне зависимости от критериев его верификации, составив в присутствии МС по основным компонентам 98,3%,
а в присутствии МС по всем компонентам – 85,1% по сравнению с 52,5% и 33,7% у мужчин без МС по тем же критериям (p<0,0001).

В скрининговом *исследовании II* у мужчин с ИР по сравнению с мужчинами с нормальной чувствительностью к инсулину имели место более высокие средние значения показателей, характеризующих 4 основных компонента (средние величины ОТ, АДс, АДд, уровни гликемии и триглицеридемии) и 2 дополнительных компонента (средняя величина ИК и средняя концентрация МК в сыворотке крови); среднее содержание АХС в сыворотке крови у мужчин с ИР было ниже, чем у мужчин без ИР, что соответствует принципу верификации ГАХС. Закономерно, что у мужчин с ИР чаще, чем у мужчин без ИР, встречались все основные и два из трёх дополнительных компонентов (ИМТ и НПО). Описанные взаимосвязи компонентов МС с ИР схематично отражены на рисунке 6.

Из рисунка 6 также следует, что частота встречаемости четырёх основных (АО, АГ, ГТГ и ГАХС) и всех трёх анализируемых дополнительных компонентов прямо зависела от наличия ДВЖТ. Частота встречаемости НУО в группах мужчин с ДВЖТ и без ДВЖТ не различалась. Абсолютные величины всех показателей, характеризующих компоненты МС, также зависели от наличия ДВЖТ. Так, у мужчин с ДВЖТ по сравнению с мужчинами без

ДВЖТ имели место более высокие значения ОТ, АДс, АДд и ИК, средние концентрации глюкозы, ТГ, ХС и МК и более низкое среднее содержание АХС в сыворотке крови.

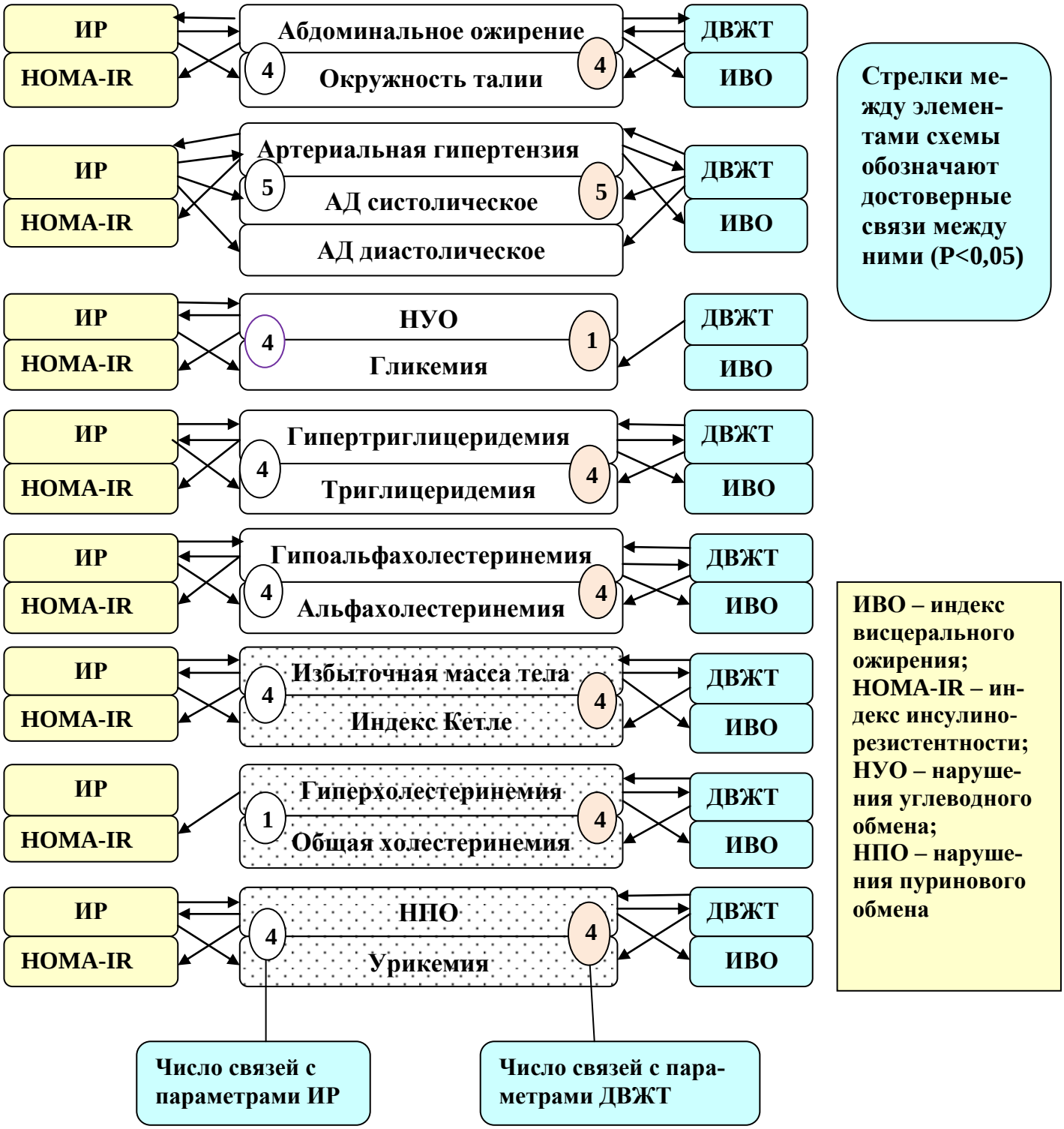


Рис.6. Ассоциативные связи компонентов метаболического синдрома с инсулинорезистентностью (ИР) и дисфункцией висцеральной жировой ткани (ДВЖТ) у мужчин в скрининговом исследовании II

Величина индекса HOMA-IR прямо зависела от наличия всех основных и потенциальных компонентов МС. Для частоты встречаемости ИР выявлены аналогичные взаимосвязи с компонентами МС, за исключением ГХС, присутствие которой не влияло на частоту встречаемости ИР. Величина ИВО и частота встречаемости ДВЖТ прямо зависели от наличия МС, четырёх основных и трёх исследуемых дополнительных компонентов. Обращает на себя внимание тот факт, что ДВЖТ не обнаружила ассоциации с кардинальным компонентом МС – НУО.

Представленные выше результаты свидетельствуют о том, что у мужчин зрелого возраста в скрининговом исследовании два дополнительных компонента МС (ИМТ и НПО) обнаружили тесную взаимосвязь с ведущими факторами патогенеза МС (ИР и ДВЖТ), а также проявили равнозначную с основными компонентами способность к образованию кластеров с другими компонентами, что позволяет считать указанные дополнительные компоненты в качестве диагностически значимых составляющих МС.

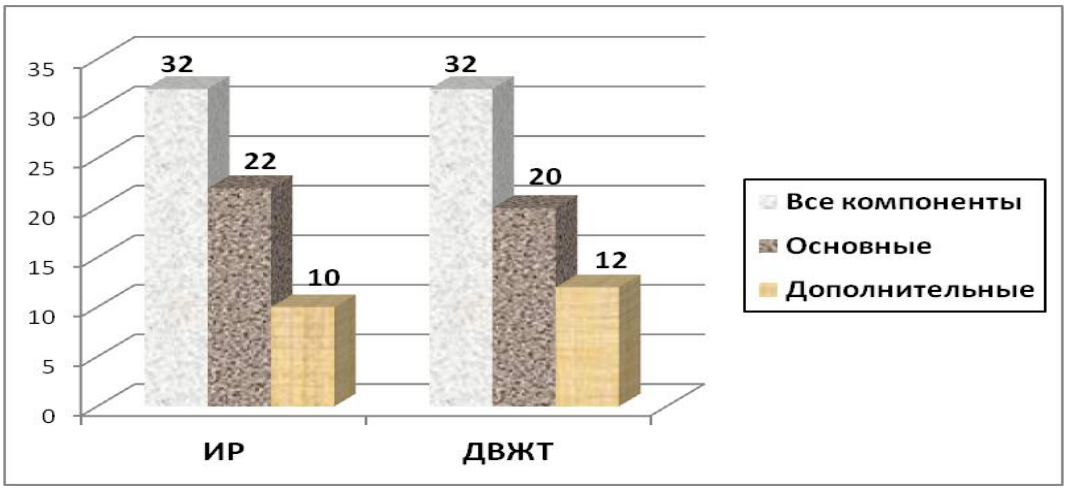


Рис. 7. Количество корреляционных связей между компонентами и факторами патогенеза метаболического синдрома у мужчин в исследовании II

Рисунок 7 демонстрирует, что общее количество корреляционных связей с показателями, характеризующими все рассматриваемые компоненты МС, установленное для ИР и ДВЖТ, было одинаковым, но для параметров ИР, по сравнению с параметрами ДВЖТ, выявлено большее количество связей с основными компонентами и меньшее – с дополнительными компонентами. При этом отсутствовали корреляционные связи параметров ДВЖТ с НУО и параметров ИР с ГХС.

С целью ранжирования анализируемых компонентов МС по их ассоциированности с ДВЖТ и ИР в *исследовании II*, так же как и в *исследовании I*, для каждого из них были вычислены значения СИО, которые отражены на рисунке 8. Как видно, у мужчин из *исследования II* ряд степеней ассоциированности ДВЖТ с компонентами МС, построенная по значениям СИО, в левой своей половине (первые 4 позиции) по составу точно повторяет аналогичный ряд у мужчин в *исследовании I*. Квартеты компонентов МС, наиболее тесно ассоциированных с параметрами чувствительности к инсулину, в обоих исследованиях включали в себя критерии общего содержания жира в организме и его топографии (ИМТ и АО), а также НУО. Четвёртым компонентом, входящим в такой квартет, у мужчин в скрининговом *исследовании II* оказался один из видов дислипидемий (ГТГ), а у мужчин из вы-

борки, обогащённой по ИМТ, основной «клинический» компонент МС – АГ. В обоих исследованиях наименьшую степень ассоциированности с ДВЖТ и ИР проявили, соответственно, НУО и ГХС.

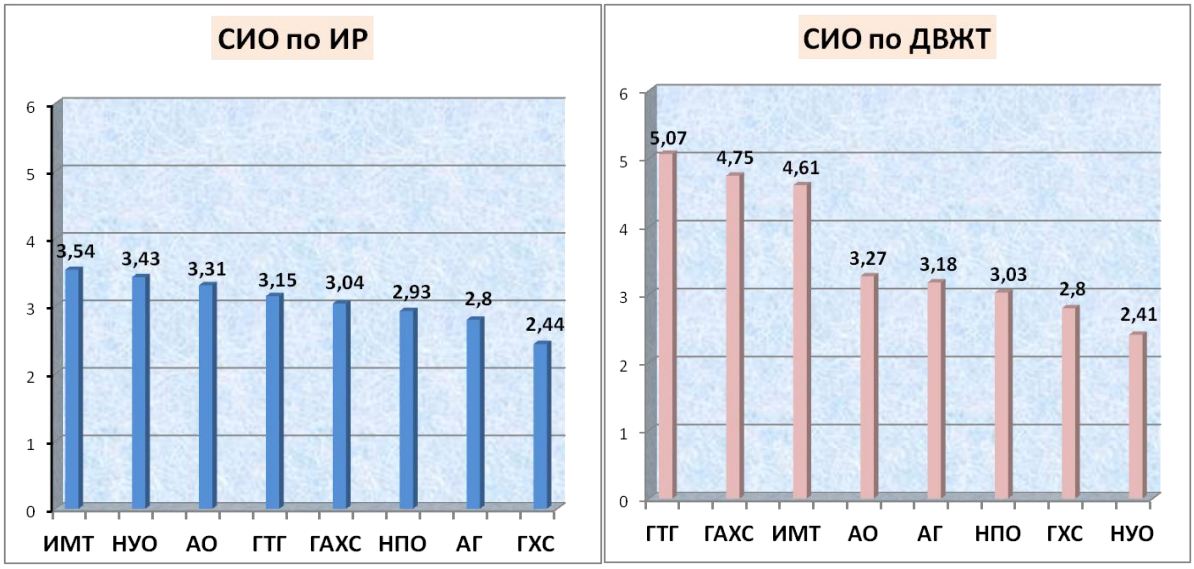


Рис. 8. Ряды степеней ассоциированности компонентов метаболического синдрома с параметрами инсулинорезистентности (ИР) и дисфункции висцеральной жировой ткани (ДВЖТ) у мужчин из исследования II.

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АО - абдоминальное ожирение; ГАХС – гипоальфахолестеринемия; ГТГ – гипертриглицеридемия; ГХС – гиперхолестеринемия; ИМТ – избыточная масса тела; НПО – нарушения пуринового обмена; НУО – нарушения углеводного обмена; СИО – суммарный индекс отношений.

Выявленные различия, касающиеся взаимосвязей анализируемых компонентов метаболического синдрома с ИР у мужчин из исследований I и II, возможно, обусловлены тем, что развитие метаболических нарушений и клинических состояний, являющихся компонентами МС, происходит не только вследствие ИР, но и при участии других патогенетических механизмов, о чём свидетельствуют многочисленные сведения из литературы. Так, с точки зрения сторонников приоритетности АО в патогенезе МС, пусковым фактором развития ИР и всех основных компонентов является ДВЖТ (Dahl T.B. et al., 2007; Ruan H., Dong L.Q., 2016). Ряд авторов признаёт ключевую роль гиперсекреции глюкокортикоидов в формировании базовых для МС патогенетических факторов – АО и ИР (Соколов Е.И. и др., 2008; Komorowski J., Stepien H., 2007). Обсуждается патогенетический вклад в развитие характерных для МС гормонально-метаболических нарушений лептинорезистентности (Бутрова С.М., Дзгоева Ф.Х., 2004; Elbatarny H.S. et al., 2007), хронического асептического воспаления (Драпкина О.М., Чапаркина С.О., 2007; Christian K. Roberts., 2006), эндотелиальной дисфункции (Драпкина О.М. и др., 2009; Мкртумян А.М. и др., 2008; Kim J., Montagnani M., 2006). *В этом аспекте возникает вопрос: можно ли считать номинально основные компоненты МС, не обнаружившие взаимосвязи с ИР, реальными компонентами МС? Что в определении МС является более важным и основополагающим – ведущая роль ИР для всех входящих в его состав компонентов или их принадлежность к факторам повышенного риска сердечнососудистых и эндокринных заболеваний? Если пер-*

вое, то в каждом регионе и специфической группе населения необходимо выполнять целенаправленные популяционные или групповые исследования для выявления реальных компонентов МС, ассоциированных с ИР. Если второе, то логично было бы изменить само определение МС, либо удалив из него понятие ИР как основополагающего патогенетического механизма формирования всех компонентов, либо допустив мультипатогенетическую основу МС, при которой установление доминирующей роли ИР не обязательно, а формирование МС может иметь несколько патогенетически различных вариантов.

Учитывая полученные нами данные об отсутствии ассоциации параметров ДВЖТ с показателями углеводного обмена в скрининговом исследовании у мужчин из Западной Якутии, можно предположить, что при оценке индивидуального кардиометаболического риска с помощью определения ДВЖТ существует риск недооценки вклада НУО в формирование сердечнососудистой патологии. Напротив, при использовании критериев ИР прослеживаются их тесные взаимосвязи как с липидными, так и с углеводными расстройствами. Поэтому, вероятно, в популяционных исследованиях при изучении МС предпочтительно использовать критерии ИР, нежели критерии ДВЖТ. Возможно, в клинических исследованиях МС, особенно при оценке роли потенциальных его компонентов, напротив, более целесообразно применение критериев ДВЖТ, которые проявили в нашем исследовании бóльшую, чем критерии ИР, ассоциированность именно с дополнительными компонентами МС в выборке мужчин, обогащённой по ИМТ.

Изучение патогенетических взаимосвязей расстройств андрологической сферы с метаболическим синдромом, его компонентами и факторами патогенеза

Анализ двусторонних взаимосвязей *эректильной дисфункции (ЭД)* и *дефицита тестостерона (ДТС)* с параметрами, характеризующими МС, его компоненты, ИР и ДВЖТ у мужчин в *исследованиях II и III* выполнялся аналогично анализу взаимосвязей компонентов МС между собой и с факторами его патогенеза - ИР и ДВЖТ (см. раздел «Материал и методы исследования», рисунки 1-8). Результаты такого анализа в выборке мужчин из *исследования II* схематично представлены на рисунках 9 и 9а.

В *исследовании II* у мужчин с ЭД по сравнению с мужчинами с нормальной эректильной функцией имели место более высокие средние величины ОТ/ОБ, АДс, АДд, ИК, средние концентрации в крови глюкозы и ХС, а также с большей частотой встречались собственно МС (вне зависимости от критериев его верификации), АО, АГ, НУО и ИМТ.

Для ЭД обнаружена связь с ИР и ДВЖТ, поскольку у мужчин с ЭД по сравнению с мужчинами без ЭД оказались выше среднее значение индекса HOMA-IR и частота встречаемости ДВЖТ. Средний уровень ТС в крови и частота встречаемости ДТС в группах мужчин с ЭД и с нормальной эректильной функцией не различались.

Среднее число положительных ответов на вопросы соответствующей анкеты, а также частота встречаемости ЭД были выше в группах мужчин с МС, АО, АГ, НУО и ИМТ по сравнению с соответствующими группами мужчин без МС и указанных его компонентов. У мужчин с ИР среднее число симптомов ЭД было выше, чем у мужчин с нормальной чувствительностью к инсулину. В группе мужчин с ДВЖТ по сравнению с группой мужчин без ДВЖТ были выше как среднее число симптомов ЭД, так и частота встречаемости ЭД. Среднее число симптомов ЭД и частота встречаемости ЭД не зависели от уровня ТС в крови.

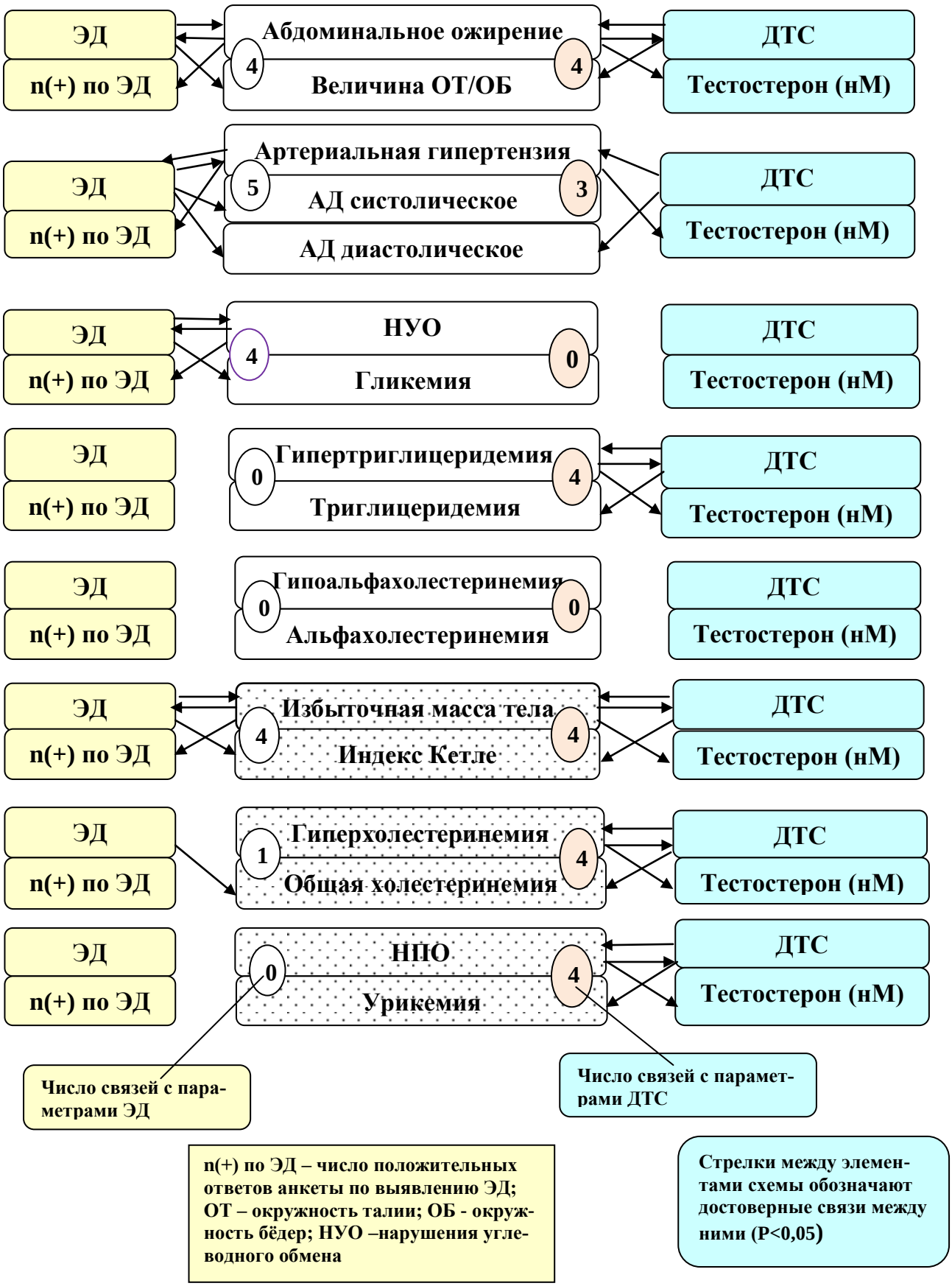


Рис. 9. Ассоциативные связи показателей, характеризующих компоненты метаболического синдрома, с эректильной дисфункцией (ЭД) и дефицитом тестостерона (ДТС) у мужчин в скрининговом исследовании II

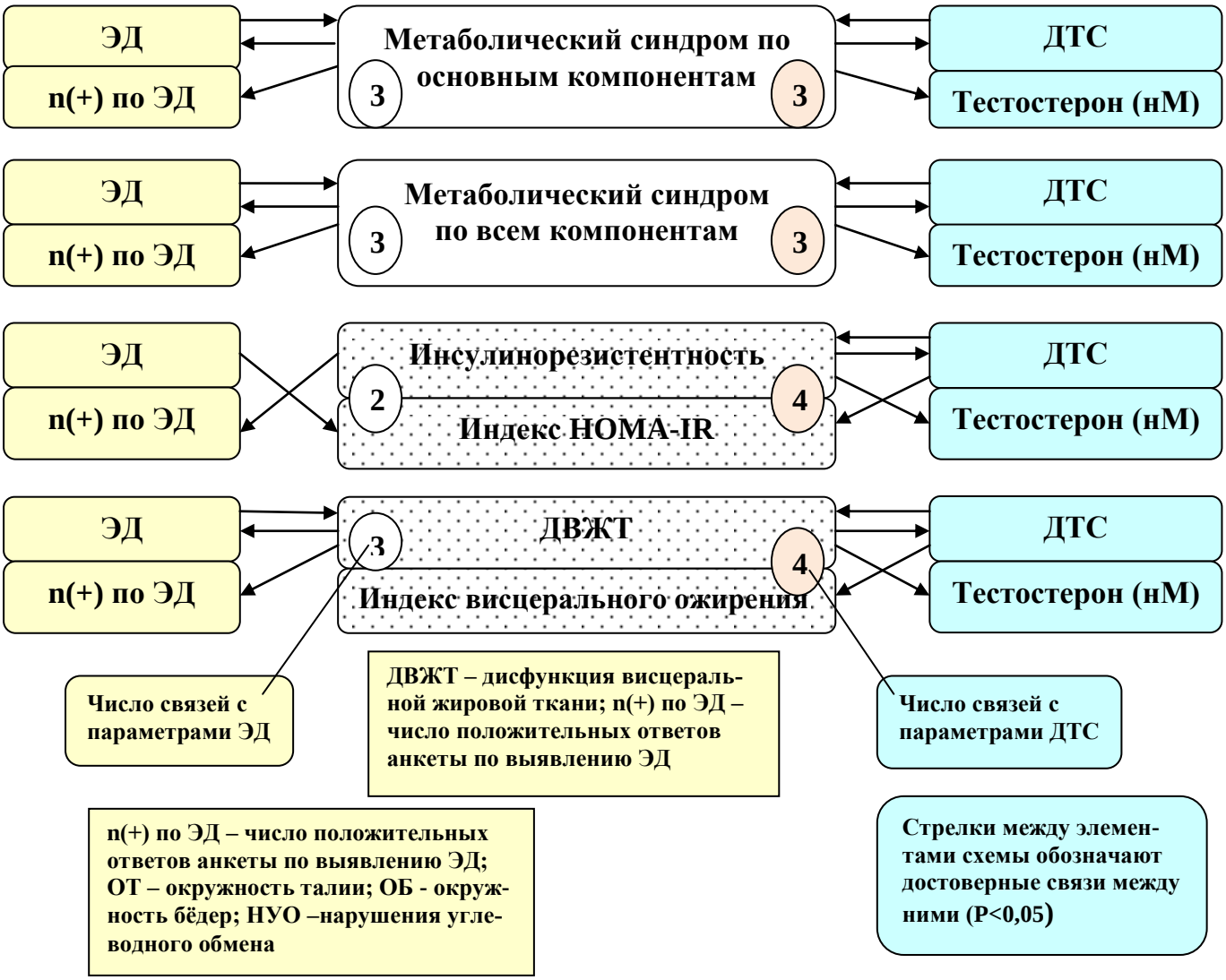


Рис. 9а. Ассоциативные связи показателей, характеризующих метаболический синдром и факторы его патогенеза, с эректильной дисфункцией (ЭД) и дефицитом тестостерона (ДТС) у мужчин в скрининговом исследовании II

У мужчин с ДТС по сравнению с мужчинами с нормальным содержанием ТС в крови имели место более высокие средние величины отношения ОТ/ОБ, АДд и ИК, более высокое среднее содержание ТГ, ХС и МК в сыворотке крови, а также бóльшая частота встречаемости МС, АО, АГ, ГТГ, ГХС, ИМТ и НПО. Выявлена также связь ДТС с ИР и ДВЖТ: средние значения индекса HOMA-IR и ИВО, а также частоты встречаемости ИР и ДВЖТ были выше в группе мужчин с гипоандрогенией по сравнению с группой мужчин с нормальным содержанием ТС. В группах мужчин, образованных по принципу наличия МС, трёх основных (АО, АГ и ГТГ) и трёх дополнительных (ИМТ, ГХС и НПО) компонентов, ИР и ДВЖТ средняя концентрация ТС в крови была ниже, чем в группах мужчин без соответствующих признаков. Частота случаев ДТС оказалась выше в группах мужчин с МС, АО, ГТГ, ИМТ, ГХС, НПО, ИР и ДВЖТ по сравнению с группами мужчин без соответствующих признаков.

Кратко обобщая результаты, отражённые на рисунках 9 и 9а, можно выделить несколько моментов. Во-первых, в скрининговом исследовании II оба рассматриваемые андрологические расстройства оказались тесно ассоциированными с МС, устанавливаемым как только по основным компонентам, так и по всем анализируемым компонентам. Во-вторых, и ДТС, и ЭД обнаружили тесные взаимосвязи с ведущими факторами патогенеза МС – ИР и ДВЖТ. В-третьих, величины ИАсс, рассчитанного аналогично ИАсс для каждого компонента МС, для ДТС и ЭД составили, соответственно, 12 и 9, что свидетельствует о более тесных патогенетических взаимосвязях ДТС, по сравнению с ЭД, с компонентами МС. В-четвёртых, в выборке относительно здоровых мужчин из скринингового исследования II внутрисистемной ассоциации ЭД и ДТС не установлено.

Результаты анализа патогенетических взаимосвязей между параметрами, характеризующие изученные андрологические расстройства, и параметрами, характеризующими МС, его компоненты и факторы патогенеза, у мужчин из *исследования III* схематично показаны на рисунках 10 и 10а. У мужчин-пациентов урологического профиля, так же, как и у мужчин в скрининговом *исследовании II*, оба рассматриваемые андрологические расстройства оказались тесно ассоциированными с МС вне зависимости от способа верификации последнего. И ДТС, и ЭД обнаружили тесные патогенетические взаимосвязи с одним из ведущих факторов патогенеза МС – ДВЖТ (в *исследовании III* ИР не определялась в силу клинического характера работы). Величины ИАсс для ДТС и ЭД составили, соответственно, 14 и 13, что свидетельствует о наличии тесных и практически равнозначных патогенетических взаимосвязей ДТС и ЭД с анализируемыми компонентами МС. Следует отметить, что в выборке пациентов урологического профиля установлена тесная внутрисистемная ассоциация между ДТС и ЭД.

Таким образом, при анализе взаимосвязей андрологических расстройств между собой нами обнаружено существенное различие в выборках мужчин из разных исследований: если у мужчин-пациентов урологического профиля (исследование III) показана прямая зависимость ЭД от наличия ДТС, то у относительно здоровых мужчин (исследование II) ассоциации между этими андрологическими расстройствами не установлено. Во взаимоотношениях ЭД и ДТС с МС в обоих исследованиях выявлена общая закономерность: несколько более тесной связь с параметрами, характеризующими МС, его компоненты и факторы патогенеза, оказалась у ДТС.

В современной литературе в отношении взаимосвязей между андрологическими расстройствами и МС продолжается дискуссия учёных о том, что является первичным в отношениях между ИР и компонентами МС, с одной стороны, и ДТС, с другой стороны. Сторонники приоритетности гипогонадизма приводят убедительные сведения о прямой зависимости от наличия ДТС развития ИР в мышечной ткани и абдоминального типа жироотложения у мужчин зрелого и пожилого возраста (Pritchard J. et al., 1998; Siu S.C. et al., 2001); об ускорении процессов формирования эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, а также многократном увеличении риска развития СД 2, ИБС и АГ в присутствии андрогенного дефицита (Gooren L., 2006; Kooptiwut S. et al., 2015; Zhang X.H. et al., 2006).

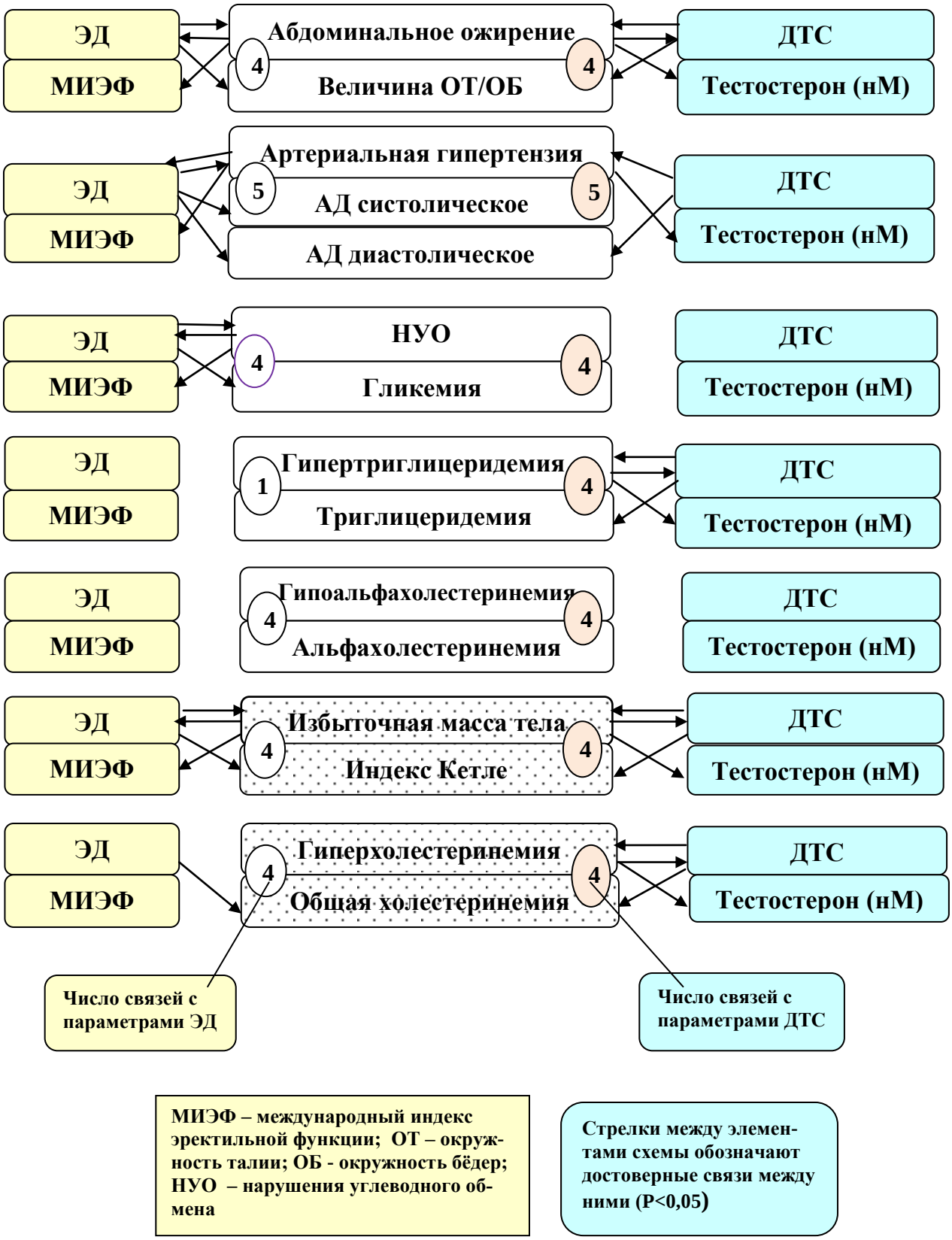


Рис. 10. Ассоциативные связи показателей, характеризующих компоненты метаболического синдрома, с эректильной дисфункцией (ЭД) и дефицитом тестостерона (ДТС) у мужчин-пациентов урологического профиля в исследовании III

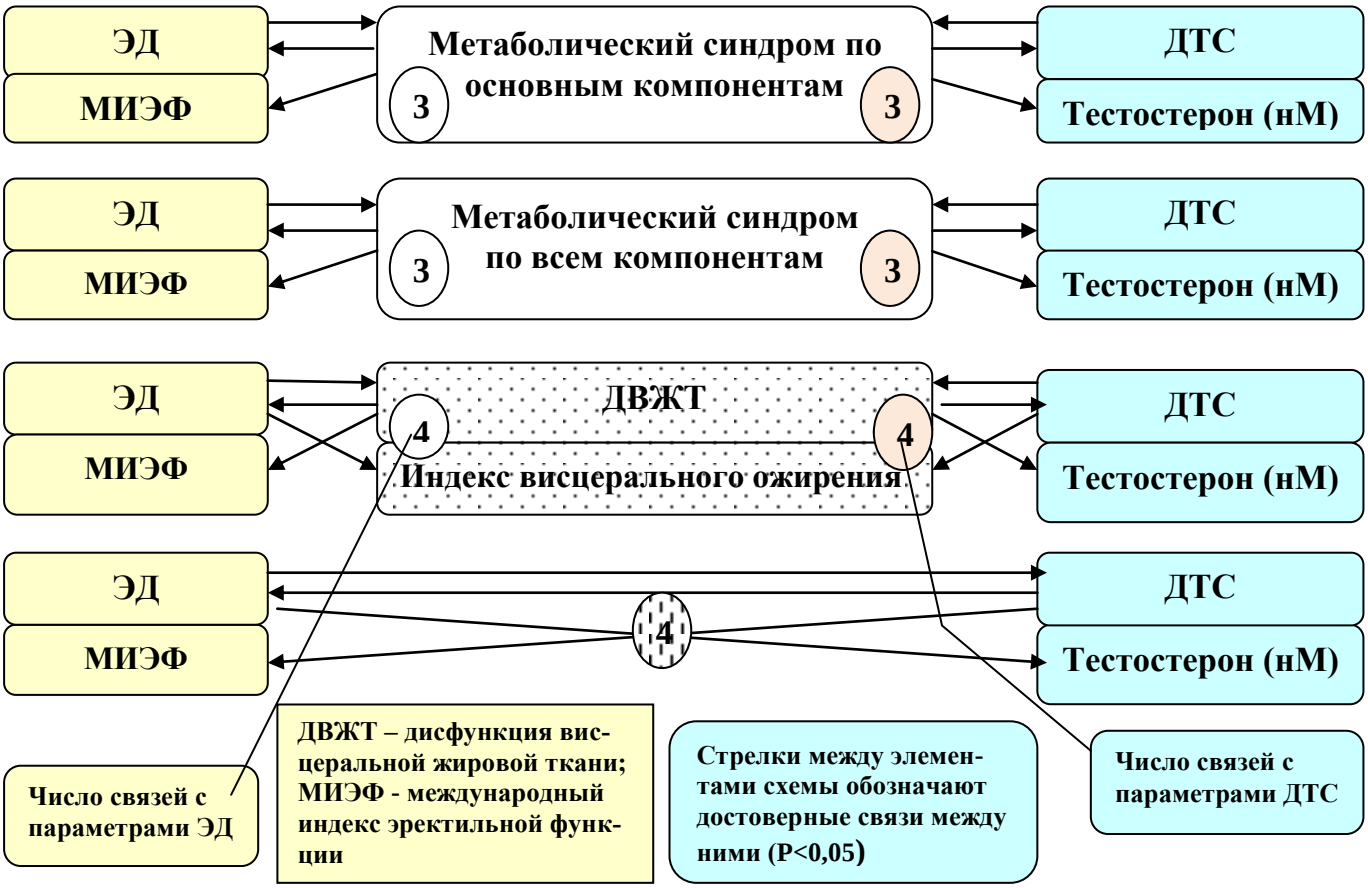


Рис. 10а. Ассоциативные связи показателей, характеризующих метаболический синдром и факторы его патогенеза, с эректильной дисфункцией (ЭД) и дефицитом тестостерона (ДТС) у мужчин-пациентов урологического профиля в исследовании III

Сторонники приоритетности гормонально-метаболических нарушений, присущих для МС, приводят не менее убедительные доводы своей точки зрения. В частности, известно, что в условиях атеросклеротического поражения сосудов и гипергликемии формируется первичный гипогонадизм вследствие ухудшения кровообращения тестикулярной ткани, ведущего к гипотрофии тканей, уменьшению количества и функциональной активности клеток Лейдига (Гончаров Н.П. и др., 2009; Morley J.E., 1998). Гиперлептинемия, свойственная для АО, способна подавлять выработку ТС, как непосредственно воздействую на рецепторный аппарат клеток Лейдига, так и нарушая ритм секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) (Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., 2009). Ароматаза абдоминальных адипоцитов трансформирует андрогены в эстрогены, которые, в свою очередь, подавляют секрецию ГРГ и ЛГ (Loves S. et al., 2008). У мужчин с выраженным висцеральным ожирением большая часть жира смещается в нижние отделы живота, что повышает тестикулярную температуру и способствует развитию патоспермии и гипоандрогении (Kraemer W.J. et al., 1999).

Практически все исследователи взаимосвязей андрологической патологии и МС, независимо от приверженности к приоритету того или иного типа патологических процессов, сходятся во мнении о наличии принципа их обоюдного отягощения, или «замкнутого по-

рочного круга», патогномоничного для взаимоотношений между ИР и основными компонентами МС (Гамидов С.И. и др., 2010; Winter A.G. et al., 2014).

Выявленные нами тесные достоверные взаимосвязи ЭД и ДТС с МС, его компонентами и ведущими факторами патогенеза (ИР и ДВЖТ) позволяют обоснованно отнести ЭД к категории диагностически значимых компонентов МС, а ДТС – к вероятным механизмам его патогенеза. Такое изменение диагностических критериев МС могло бы предоставить новые возможности в разработке эффективных профилактических подходов, позволяющих наиболее полно и на более ранних стадиях выявлять мужчин как с повышенным сердечнососудистым риском, так и с риском развития заболеваний репродуктивной системы, а также осуществлять адресные, профессиональные и своевременные лечебно-профилактические мероприятия у мужчин с установленными указанными рисками.

Изучение особенностей гормональной регуляции у подростков мужского пола с различным андрологическим статусом

Ухудшение репродуктивного здоровья мужчин в России во многом обусловлено значительным нарастанием частоты встречаемости заболеваний андрологической сферы у детей и подростков, достигающей, по данным разных авторов, 15-45% (Шабров А.В. и др., 2010; Тюзиков И. А., 2013; Ivoke N. et al., 2015; Alsaikhan B. et al., 2016).

В *исследовании IV*, выполненном в рамках данной диссертационной работы, у 97 из 147 подростков (66,0%) были выявлены заболевания мужской половой сферы или клинические признаки их развития. Варикоцеле или подозрение на него обнаружено у 44 юношей (29,9%), фимоз на момент обследования или в анамнезе имел место у 24 (16,3%), операции и травмы половой системы (в том числе гидроцеле, перекрут яичек, паховые грыжи) – у 7 (4,8%), крипторхизм в анамнезе – у 3 (2%), изолированное отставание размеров полового члена (без других андрологических нарушений) – у 7 (4,8%), другие заболевания половой системы на момент обследования или в анамнезе (гинекомастия, орхит, врождённые аномалии, эпидемический паротит - у 11 (7,5%), асимметрия яичек – у 53 (36,1%) обследованных подростков. У 61 подростка (41,5%) было выявлено единственное андрологическое заболевание или его клинические признаки; у 27 (18,4%) имели место одновременно 2, а у 9 (6,1%) – 3-4 патологических состояния мужской половой сферы.

Между тремя группами подростков с различным андрологическим статусом статистически значимых различий по большинству антропометрических и всем изученным гормональным показателям выявлено не было, что, вероятно, обусловлено принципами формирования этих групп. Обследованные подростки были разделены на три группы. Группу 1 составили подростки без каких-либо клинических признаков патологии половой системы на момент обследования и указаний на их наличие в анамнезе и с половым развитием, соответствующим имеющемуся паспортному возрасту. Группу 2 подростков с замедленным половым развитием (ЗПР) составили мальчики как с собственно задержкой пубертата, так и с отставанием фактического развития отдельных параметров полового развития от должного по возрасту. В группу 3 подростков с андрологической патологией вошли не только мальчики с явными или подтверждёнными ранее заболеваниями половой системы, но и с их клиническими признаками, требующими дальнейшего диагностического подтверждения (факторами риска).

В качестве метода статистического анализа применён корреляционный анализ взаимосвязей между гормональными и антропометрическими показателями, в котором были использованы не только абсолютные значения антропометрических и гормональных показателей и индексов, но и их ранги. Для антропометрических параметров ранги определялись с помощью перцентильного метода. Все результаты измерений каждого показателя и значения каждого индекса во всей выборке были разделены на три центильных коридора: I – 0-25%, где находилась четверть наиболее низких значений анализируемого параметра; II – 25-75% - половина средних значений; III - 75-100% - четверть наиболее высоких значений в выборке. Значениям исследуемых антропометрических параметров, относящихся к I, II и III центильным коридорам присваивали, соответственно, I, II и III ранги. Значениям гормональных показателей ниже нормативных присваивали 1-й ранг, нормальным значениям - 2-й ранг, значениям, превышающим нормативные, - 3-й ранг.

Таблица 2

Абсолютные величины антропометрических и гормональных показателей у подростков с различным андрологическим статусом

Показатель	Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=71)	p
Длина тела (м)	1,78±0,08	1,76±0,07	1,78±0,07	0,4424
Индекс Кетле (кг/м^2)	20,1±3,0	20,4±3,4	20,4±2,8	0,6678
Трохантерный индекс (длина тела / длина ноги)	1,93±0,05	1,93±0,05	1,94±0,06	0,2896
Окружность груди / Окружность бёдер	0,897±0,038	0,895±0,030	0,899±0,035	0,4187
Ширина Плеч / Ширина Таза	1,33±0,15	1,41±0,11	1,38±0,14	**0,0278 ***
Пролактин (нг/мл)	7,83±4,24	9,44±4,92	9,10±4,66	0,2539
Лютеинизирующий гормон (mIU/ml)	4,36±2,01	4,29±1,89	4,87±2,56	0,1688
Фолликулостимулирующий гормон (mIU/ml)	2,25±1,51	2,20±1,02	2,07±1,11	0,6223
Тестостерон (нмоль/л)	27,6±9,1	24,3±9,0	26,5±8,7	0,2807
Дегидроэпиандростерона сульфат (мкг/мл)	4,79±5,17	3,54±4,48	5,24±7,40	0,1360
Кортизол (нмоль/л)	322±116	317±126	319±137	0,9314
Кортизол / Дегидроэпиандростерона сульфат (у.е.)	136,6±171,8	161,2±132,4	116,7±90,5	0,2462

Между всеми изученными гормональными и антропометрическими показателями и индексами, отражающими особенности конституции (табл. 2), в группе подростков с нормальным андрологическим статусом (группа 1) установлено 14 корреляционных связей; в группах подростков с ЗПР (группа 2) и с патологией андрологической сферы (группа 3) установлено 9 и 8 таких связей соответственно (рис. 11). Как видно из рисунка 11, корреляционные связи с участием гормонов половой системы имели место в девяти случаях в группе 1, в четырёх случаях в группе 2 и в двух случаях в группе 3. При этом ТС, ключевой гормон мужской половой системы, участвовал в четырёх корреляционных связях в группе 1, в двух корреляционных связях – в группе 2 и не участвовал ни в одном случае в группе 3. Корреляционные связи с гормонами коры надпочечников (кортизол, ДЭАС) име-

ли место в 5 случаях из 14 в группе 1, в 5 случаях из 9 в группе 2, и в 6 случаях из 8 в группе 3.

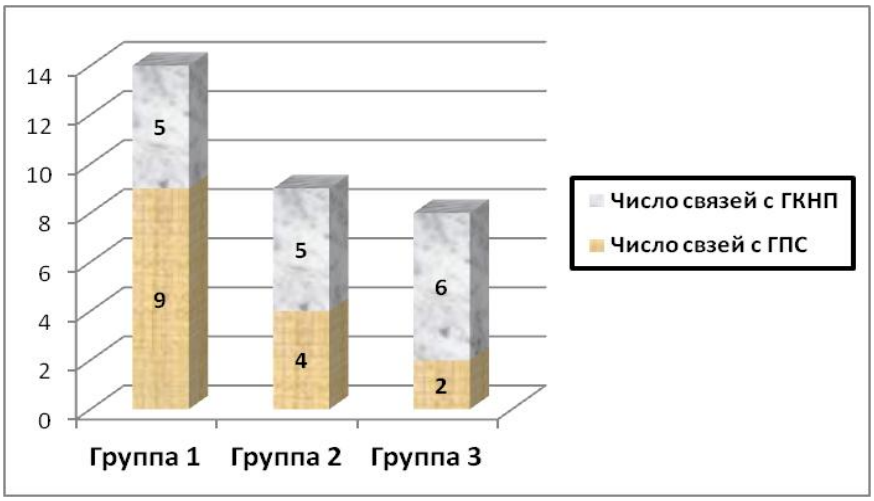


Рис. 11. Число корреляционных связей с участием гормонов половой системы (ГПС) и гормонов коры надпочечников (ГКНП) у подростков мужского пола в зависимости от их андрологического статуса

Рисунок 12 демонстрирует, что в группе подростков с нормальным андрологическим статусом имело место равное количество (по 7) межгормональных и гормонально-антропометрических корреляционных связей. В группе подростков с ЗПР межгормональных связей было 6, гормонально-антропометрических – 3; в группе с андрологической патологией и препатологией соответствующие показатели были равны 5 и 3. При этом у подростков из группы 1 из 7 корреляционных связей между гормональными и антропометрическими показателями 4 приходились на долю гормонов половой системы и 3 – гормонов коры надпочечников, в то время как в группах 2 и 3 все гормонально-антропометрические корреляции были ассоциированы только с надпочечниковыми гормонами.

Рис. 12. Число межгормональных и гормонально-антропометрических корреляционных связей у подростков мужского пола в зависимости от их андрологического статуса

Изложенные выше результаты корреляционного анализа позволили сделать несколько обобщений. Во-первых, регуляторная роль половых гормонов в процессах жизнедеятельности наиболее значима у подростков с нормальным половым развитием, существенно ниже она у мальчиков с ЗПР и минимальна в группе с андрологической патологией. Во-вторых, регуляторное влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, наоборот, было максимальным у подростков с андрологической патологией и риском её развития, промежуточным у мальчиков с ЗПР и минимальным у подростков с нормальным половым развитием. В-третьих, у подростков с нормальным половым развитием формирование конституции происходит при гармоничном участии как половых, так и надпочечниковых гормонов, в то время как у подростков с ЗПР и андрологической патологией – при доминирующем влиянии кортикостероидных гормонов, в частности, кортизола.

Таким образом, физиологическое влияние гормонов половой системы установлено только у подростков с нормальным андрологическим статусом. У мальчиков с ЗПР и патологией или препатологией андрологической сферы обнаружено преобладание регуляторного влияния гормонов коры надпочечников над таковым гормонов половой системы.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В литературе подробно обсуждается роль ИР и ДВЖТ в развитии МС и его компонентов, но их рассматривают, в основном, как конкурирующие, альтернативные факторы патогенеза, один из которых является доминирующим, а второй – его следствием (Драпкина О.М., Чапаркина С.О., 2007; Клебанова Е.М. и др., 2007). По мере усугубления ИР или ДВЖТ нарастает количество компонентов МС, одновременно выявляемых у пациента, в результате чего поздним стадиям развития указанных механизмов патогенеза соответствуют развёрнутые формы МС (Amato M.C. et al., 2010; Джанашия П.Х., Диденко В.А., 2001). Однако информация о том, каким образом на формирование и течение МС влияет взаимодействие различных факторов патогенеза, их количество и различные сочетания, в современной периодической печати практически не представлена.

Далее представлены результаты исследования зависимости параметров МС и его отдельных компонентов от числа факторов патогенеза МС и их различных сочетаний у мужчин из скринингового *исследования II*, причём, в соответствии с изложенными выше результатами, в качестве патогенетических механизмов рассматривались не только ИР и ДВЖТ, но и ДТС. Три указанных патогенетических фактора могут составить восемь различных сочетаний: 1 – отсутствие патогенетических механизмов МС; 2 – только ИР; 3 – только ДВЖТ; 4 – только ДТС; 5 – ИР+ДВЖТ; 6 – ИР+ДТС; 7 – ДВЖТ+ДТС; 8 – ИР+ДВЖТ+ДТС.

На рисунке 13 показано, что частота встречаемости МС и всех его компонентов нарастала прямо пропорционально числу факторов патогенеза МС. Она была минимальна у мужчин, не имеющих ни одного из исследованных патогенетических механизмов и максимальна у мужчин, одновременно имеющих ИР, ДВЖТ и ДТС.

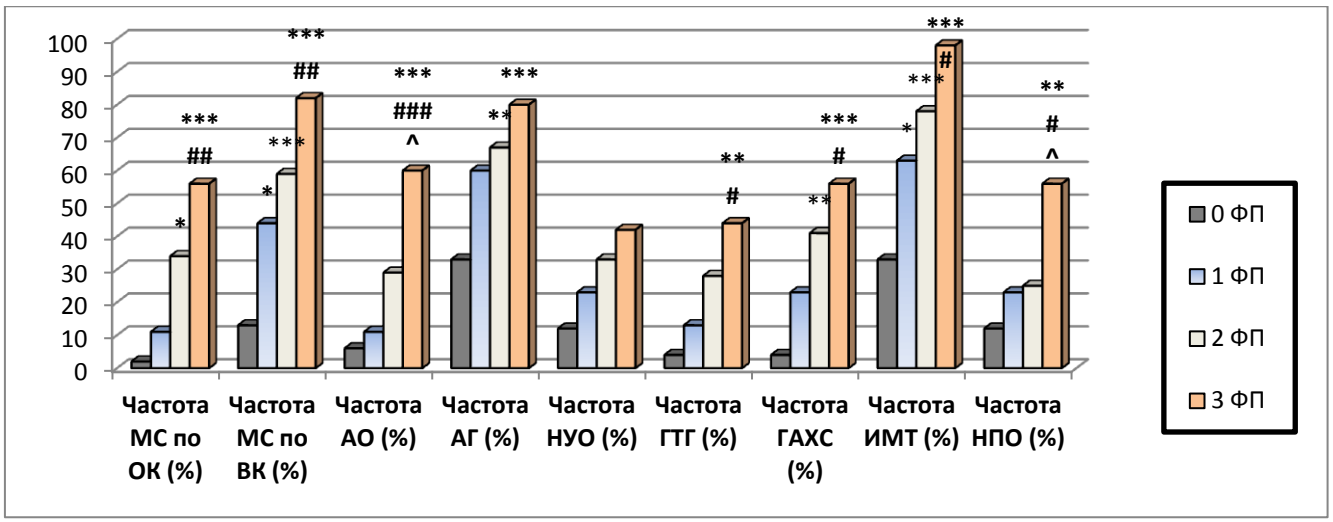


Рис. 13. Зависимость частоты встречаемости метаболического синдрома (МС) и его компонентов от количества факторов патогенеза МС

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; АО – абдоминальное ожирение; ВК – все компоненты; ГАХС – гипоальфахолестеринемия; ГТГ – гипертриглицеридемия; ИМТ – избыточная масса тела; НПО – нарушения пуринового обмена; НУО – нарушения углеводного обмена; ОК – основные компоненты; ФП – факторы патогенеза; * - достоверность различий с группой мужчин без ФП (p<0,05); ** - достоверность различий с группой мужчин без ФП (p<0,01); *** - достоверность различий с группой мужчин без ФП (p<0,001); # - достоверность различий с группой мужчин с одним ФП (p<0,05); ## - достоверность различий с группой мужчин с одним ФП (p<0,01); ### - достоверность различий с группой мужчин с одним ФП (p<0,001); ^ - достоверность различий с группой мужчин с двумя ФП (p<0,05).

Таблица 3

Зависимость параметров, характеризующих метаболический синдром (МС) и его компоненты, от числа факторов патогенеза МС у мужчин

Показатели, характеризующие МС и его компоненты	Число факторов патогенеза МС				p
	0 (n=48)	1 (n=70)	2 (n=76)	3 (n=45)	
Число основных компонентов МС (n)	0,63±0,87	1,30±1,04	1,97±1,22	2,82±1,35	0-1=0,0143; 0-2,3<0,0001; 1-2=0,0211; 1-3<0,0001; 2-3=0,0331
Число всех компонентов МС (n)	1,1	2,2	3,0	4,4	0-1=0,0012; 0-2<0,0001; 0-3<0,0001; 1-3<0,0001; 2-3=0,0032
Окружность талии (см)	84,9±8,42	91,7±9,67	96,6±9,66	103,7±10,0	0-1=0,0046; 0-2,3<0,0001; 1-2=0,0352; 1-3<0,0001; 2-3=0,0144
АД систолическое (мм.рт.ст.)	126±12,7	133±16,8	136±17,8	139±17,9	0-2=0,0167; 0-3=0,0028
АД диастолическое (мм.рт.ст.)	81±11,3	85±11,3	87±11,2	92±10,0	0-2=0,0290; 0-3<0,0001; 1-3=0,0040
Глюкоза (мМ)	4,85±0,61	5,12±0,72	5,44±0,78	5,63±1,29	0-2=0,0003; 0-3=0,0002
Триглицериды (мМ)	0,78±0,27	1,08±0,50	1,56±0,91	1,79±0,78	0-1=0,0046; 0-2,3<0,0001; 1-2,3<0,0001
Альфа-холестерин (мМ)	1,51±0,38	1,27±0,30	1,10±0,30	1,05±0,30	0-1=0,0120; 0-2,3<0,0001; 1-2=0,0020; 1-3=0,0003
Индекс Кетле (кг/м^2)	24,0±3,50	26,5±3,73	27,8±3,84	31,3±4,83	0-1=0,0060; 0-2<0,0001; 0-3<0,0001; 1-3<0,0001; 2-3=0,0017
Мочевая кислота (мкМ)	319±63,7	351±68,0	357±66,3	407±90,7	0-2=0,0187; 0-3<0,0001; 1-3=0,0031; 2-3=0,0071

Из рисунка 13 и таблицы 3 следует, что по частотам встречаемости МС и его компонентов, а также по абсолютным значениям характеризующих их показателей, было выявлено 67 достоверных различий между группами мужчин с различным количеством факторов патогенеза МС, причём 41 из них (61,2%) были с участием группы мужчин без факторов патогенеза, 40 (59,7%) - с участием группы мужчин с тремя патогенетическими механизмами, 27 (40,3%) – с участием группы с единственным фактором патогенеза, 26 (38,8%) – с участием группы с двумя факторами патогенеза.

На рисунках 14 и 14а, а также в таблице 4, представлены сведения о частотах встречаемости МС, его отдельных компонентов, а также о величинах характеризующих их показателей в зависимости от наличия рассматриваемых факторов патогенеза МС и их различных сочетаний. У 20,1% обследованных мужчин изучаемых факторов патогенеза выявлено не было; 29,3% мужчин имели один фактор (у 9,2% установлена только ИР, у 15,1% - только ДВЖТ, у 5,0% - только ДТС); 31,8% мужчин имели два фактора патогенеза (24,3% были с сочетанием ИР+ДВЖТ, 2,5% - с сочетанием ИР+ДТС, 5,0% - с сочетанием ДВЖТ+ДТС); у 18,8% мужчин имели место все три фактора патогенеза.

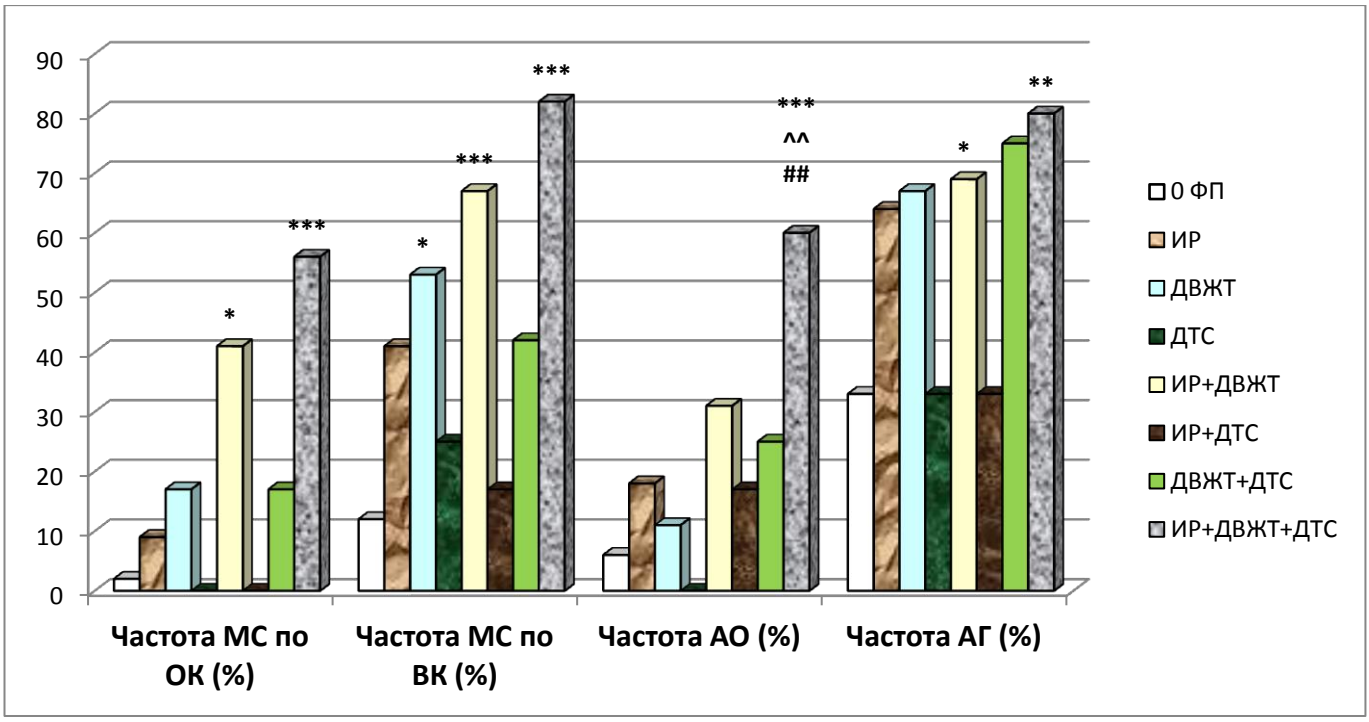


Рис. 14. Зависимость параметров, характеризующих метаболический синдром (МС), абдоминальное ожирение (АО) и артериальную гипертензию (АГ), от сочетаний факторов патогенеза метаболического синдрома

Примечание. ОК – основные компоненты; ВК – все компоненты; ДВЖТ – дисфункция висцеральной жировой ткани; ДТС – дефицит тестостерона; ИР – инсулинорезистентность; ФП – факторы патогенеза; *- достоверность различий с группой мужчин без ФП (p<0,05); ** - достоверность различий с группой мужчин без ФП (p<0,01); *** - достоверность различий с группой мужчин без ФП (p<0,001); ^^ - достоверность различий с группой мужчин с только ДВЖТ (p<0,01); ## - достоверность различий с группой мужчин с только ДТС (p<0,01)

Как видно из таблицы 4, наличие у мужчин только ИР либо ДТС, а также их сочетания, не приводило к достоверному изменению величин изученных показателей, характери-

зующих компоненты МС, относительно мужчин без факторов патогенеза, в то время как наличие ДВЖТ было связано с достоверным повышением числа компонентов МС, величин ОТ и ИК, содержания ТГ, а также снижением уровня АХС в сыворотке. При сочетании ДВЖТ с ДТС сохранялись только характерные для ДВЖТ изменения параметров, но при сочетании ДВЖТ с ИР к ним добавился достоверно повышенный уровень глюкозы. И только при сочетании трех факторов патогенеза были выявлены достоверные изменения всех изученных показателей, причем не только относительно мужчин без факторов патогенеза, но и относительно мужчин с одним или двумя факторами патогенеза МС.

Рисунки 14 и 14а демонстрируют, что в группе мужчин с сочетанием ДВЖТ+ИР МС и три его компонента (АГ, ГАХС и ИМТ) встречались чаще по сравнению с группой мужчин без факторов патогенеза. Сочетание же всех трёх факторов патогенеза МС приводило к значительному повышению частоты встречаемости всех компонентов и самого МС. Следовательно, несмотря на то, что ДТС изолированно от других факторов патогенеза не влиял на выраженность клинико-метаболических проявлений, характеризующих компоненты МС, и частоту их встречаемости, его присутствие в качестве третьего механизма патогенеза в комбинации с ДВЖТ и ИР усиливало совместные эффекты последних

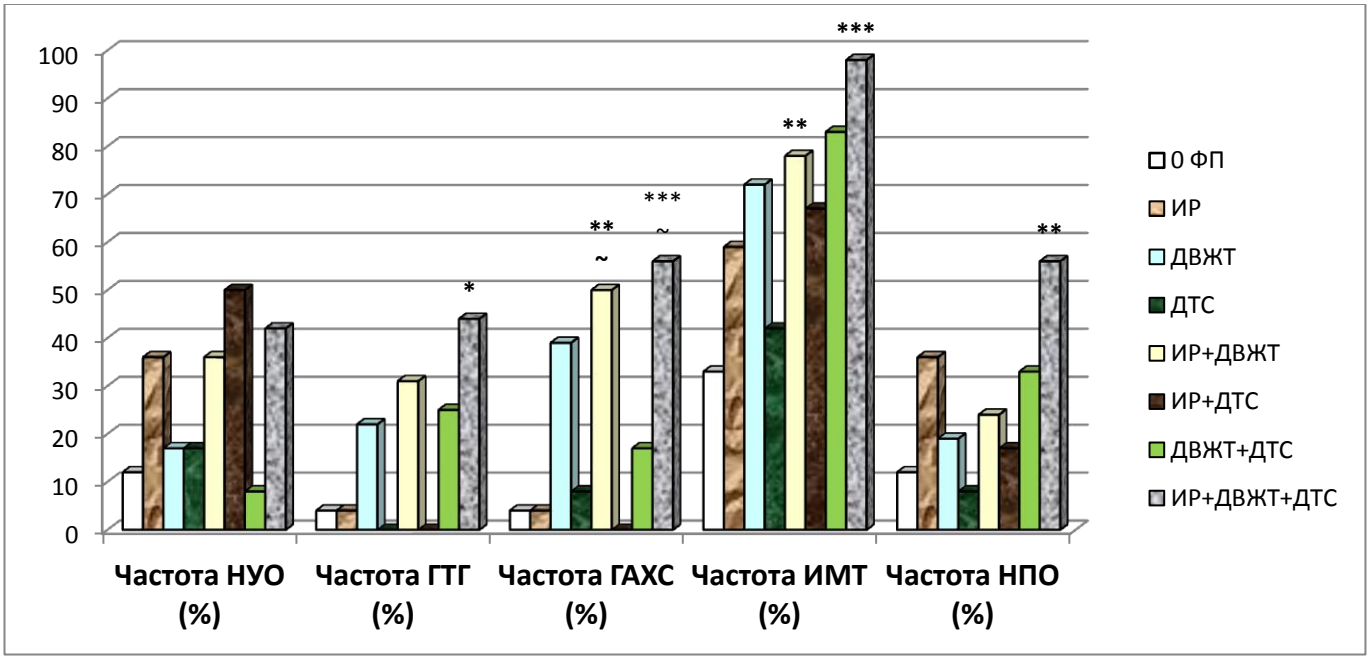


Рис. 14а. Зависимость параметров, характеризующих компоненты метаболического синдрома, от сочетаний факторов его патогенеза

Примечание. ГАХС – гипоальфахолестеринемия; ГТГ – гипертриглицеридемия; ДВЖТ – дисфункция висцеральной жировой ткани; ДТС – дефицит тестостерона; ИМТ – избыточная масса тела; ИР – инсулинорезистентность; НПО – нарушения пуринового обмена; НУО – нарушения углеводного обмена; ФП – факторы патогенеза; *- достоверность различий с группой мужчин без ФП ($p<0,05$); ** - достоверность различий с группой мужчин без ФП ($p<0,01$); *** - достоверность различий с группой мужчин без ФП ($p<0,001$); ~ - достоверность различий с группой мужчин с только ИР ($p<0,05$).

Таблица 4

Параметры, характеризующие метаболический синдром (МС) и его компоненты, у мужчин в зависимости от сочетаний факторов его патогенеза

Показатели, характеризующие МС и его компоненты	Сочетания факторов патогенеза МС								P
	1	2	3	4	5	6	7	8	
	0 (n=48)	ИР (n=22)	ДВЖТ (n=36)	ДТС (n=12)	ИР+ДВЖТ (n=58)	ИР+ ДТС (n=6)	ДВЖТ+ ДТС (n=12)	ИР+ДВЖТ+ ДТС (n=45)	
Число основных компонентов МС (n)	0,6± 0,87	1,3± 0,98	1,6± 1,03	0,6± 0,90	2,2± 1,23	1,0± 0,63	1,5± 1,09	2,8±1,35	1-3=0,0127; 1-5,8<0,0001; 2-8=0,0025; 3-8=0,0094; 4-5=0,0033; 4-8<0,0001
Число всех компонентов (n)	1,1± 1,34	2,3± 1,49	2,5± 1,38	1,1± 1,24	3,2±1,58	1,8±0,75	2,7±1,61	4,4±1,61	1-3=0,0032; 1-5<0,0001; 1,4-8<0,0001; 2-8=0,0019; 3-8=0,0017; 4-5=0,0058;
Окружность талии (см)	84,9± 8,42	92,7± 11,81	93,1± 8,16	85,8± 7,89	96,4± 9,95	94,2± 8,57	98,7± 9,00	103,7± 10,02	1-3=0,0107; 1-5,8<0,0001; 1-7=0,0027; 2-8=0,0047; 3-8=0,0026; 4-8<0,0001
АДс (мм.рт.ст.)	126± 12,7	134± 19,9	134± 15,2	127± 15,4	134± 14,6	127± 10,5	152± 25,5	139±17,9	1-7=0,0060; 1-8=0,0130; 4-7=0,0443
АДд (мм.рт.ст.)	81± 11,3	86± 14,6	86± 9,4	79±7,2	86±9,6	82± 5,8	94± 17,1	92±10,0	1-8<0,0001; 4-8=0,0039
Глюкоза (мМ)	4,85± 0,61	5,41± 0,73	4,97± 0,64	5,03± 0,83	5,52± 0,82	5,68± 0,76	4,97± 0,39	5,63± 1,29	1-5=0,0003; 1-8=0,0011
Триглицериды (мМ)	0,78± 0,27	0,81± 0,40	1,36± 0,47	0,72± 0,17	1,63± 0,96	0,89± 0,29	1,59± 0,70	1,79± 0,78	1-3,5,7,8<0,0001; 2-3=0,0002; 2-5,8<0,0001; 2-7=0,0017; 3-4=0,0009; 4-5,8<0,0001; 4-7=0,0021; 6-8=0,0392
Альфа-холестерин (мМ)	1,51± 0,38	1,42± 0,25	1,12± 0,24	1,43± 0,31	1,02± 0,22	1,60± 0,48	1,22± 0,30	1,05± 0,30	1-3,5,8<0,0001; 2-3=0,0090; 2-5,8<0,0001; 4-5=0,0021; 4-8=0,0048; 5-6=0,0166; 6-8=0,0264
Индекс Кетле (кг/м^2)	24,0± 3,50	26,9± 4,86	26,9± 2,66	24,3± 3,70	27,7±3,99	26,9±3,11	28,2±3,65	31,3±4,83	1-3=0,0215; 1-5=0,0001; 1,4-8<0,0001; 2-8=0,0038; 3-8=0,0048; 5-8=0,0168
Мочевая кислота (мкМ)	319± 63,7	369± 73,6	345± 70,2	337± 44,5	354±68,1	362±49,7	369±67,8	407±90,7	1-8<0,0001; 3-8=0,0133; 5-8=0,0259.

Из таблицы 4, рисунков 14 и 14а следует, что по частотам встречаемости МС и его компонентов, а также по абсолютным значениям показателей, характеризующих МС и его компоненты, было выявлено 79 частных достоверных различий между группами мужчин с различными сочетаниями факторов патогенеза МС, причём 43 из них (54,4%) были с участием группы мужчин со всеми тремя механизмами патогенеза, 40 (50,6%) – с участием группы мужчин без патогенетических факторов, 22 (27,8%) – с участием группы мужчин с сочетанием ИР+ДВЖТ. Для остальных групп мужчин с другими сочетаниями патогенетических факторов МС данный показатель был существенно ниже.

По результатам, приведенным на рисунках 14 и 14а, а также в таблице 4 следует отметить несколько моментов. Во-первых, три исследованных фактора патогенеза по степени их влияние на формирование МС и его отдельных компонентов в порядке убывания располагаются в следующем порядке: ДВЖТ, ИР, ДТС. Во-вторых, на разных этапах формирования МС преобладающее значение имеют различные патогенетические факторы: на ранних стадиях (когда имеют место один или два механизма патогенеза) значимую роль играют ДВЖТ и ИР; присоединение ДТС к ИР и ДВЖТ в качестве третьего фактора патогенеза МС ассоциировано с дальнейшим прогрессированием специфических для МС клинико-метаболических нарушений и формированием развёрнутых форм МС, что свидетельствует о том, что ДТС приобретает существенное патогенетическое значение лишь на поздних этапах формирования МС. В-третьих, в скрининговом исследовании II мужчины с единственным фактором патогенеза МС встречались реже, чем мужчины с несколькими патогенетическими механизмами (30% и 50% соответственно), что свидетельствует в пользу существующей точки зрения о том, что в формировании МС в большинстве случаев принимают участие одновременно несколько факторов патогенеза (Paniagua J.A., 2016).

АНАЛИЗ «ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ» СТРУКТУРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Поскольку для верификации МС достаточно установления у обследуемого лица трёх любых основных компонентов, различные комбинации, или кластеры, состоящие из трёх и более составляющих, предложено считать различными «фенотипами» МС (Lee S. et al., 2016). Выше было показано, что два потенциальных компонента МС – ИМТ и НПО, имеют не меньшую, по сравнению с основными компонентами, степень взаимосвязи с ними, ИР и ДВЖТ, поэтому при анализе «фенотипической» структуры МС в выборке мужчин из *исследования II* учитывали семь компонентов (пять основных и два дополнительных), которые могут образовывать 35 различных трёхкомпонентных комбинаций или «фенотипов» МС. «Фенотипическая» структура МС зависит от региона проживания, этнических особенностей, принадлежности к различным возрастным, гендерным, профессиональным или социальным группам (Шляхто Е.В. и др., 2009; Hong A R., Lim S., 2015). Сведений о том, каким образом «фенотипическая» структура МС зависит от наличия и различных сочетаний факторов его патогенеза, в доступной медицинской литературе нам не встретилось.

На рисунках 15 и 15а показаны наиболее распространённые «фенотипы» МС в выборке мужчин из скринингового *исследования II* в зависимости от наличия, количества и различных сочетаний факторов патогенеза МС. Практически все наиболее распространён-

ные «фенотипы» МС (первые три трёхкомпонентных сочетания с наиболее высокой частотой встречаемости) во всех сравниваемых группах включают в себя основной компонент МС АГ и дополнительный компонент ИМТ. Это точно соответствует результатам, представленным в настоящей диссертационной работе, свидетельствующим о наиболее высокой частоте встречаемости именно этих компонентов МС в обследуемой выборке, а также их наиболее высокой способности к кластерообразованию с другими компонентами.

Как видно из рисунка 15, среди мужчин с изолированной ИР в трёх из четырёх наиболее распространённых «фенотипов» МС присутствовали НУО и отсутствовали атерогенные дислипидемии. Доминирующим в этой группе, как и в выборке в целом, был «фенотип» АГ+ИМТ+НПО, что подтверждает тесную связь двух потенциальных компонентов МС (ИМТ и НПО) с ИР. В группе мужчин с изолированной ДВЖТ в двух из трёх наиболее часто встречающихся «фенотипах» МС присутствовали две атерогенные дислипидемии (ГАХС и ГТГ) и отсутствовали НУО, а доминирующим являлся «фенотип», включающий в себя один из видов дислипидемий (ГАХС). В группе мужчин с изолированным ДТС было выявлено только 3 случая МС, представленных тремя различными «фенотипами», которые включали в себя как НУО, так и один из видов дислипидемий (ГАХС). Как следствие, в объединённой группе мужчин с единственным патогенетическим механизмом тройка наиболее распространённых «фенотипов» МС включает в себя «фенотип», доминирующий в общей выборке (АГ+ИМТ+НПО), «фенотип», включающий в себя один из видов дислипидемий (ГАХС), и «фенотип» с НУО в составе (рисунок 15а).

В группе мужчин с сочетанием ИР+ДВЖТ в тройке наиболее распространённых «фенотипов» МС присутствовали «фенотипы», включающие НУО и один из видов дислипидемий (ГАХС), а также появился «фенотип» с АО в составе. Три наиболее часто встречающихся «фенотипа» МС у мужчин с сочетанием ДВЖТ+ДТС включали в себя в качестве составляющих два потенциальных компонента (ИМТ и НПО), а также один из двух доминирующих в общей выборке компонентов МС – АГ, один из видов дислипидемий (ГТГ) и АО (см. рис. 15). В объединённой группе мужчин с двумя любыми факторами патогенеза МС тройка наиболее часто встречающихся «фенотипов» МС идентична таковой в группе мужчин с сочетанием ИР+ДВЖТ, что является подтверждением того, что на начальных стадиях формирования МС ключевые роли играют именно эти два патогенетических механизма (см. рис. 15а). В группе мужчин со всеми тремя анализируемыми факторами патогенеза МС три наиболее часто встречающихся «фенотипа» МС оказались идентичными таковым в общей выборке.

Обращает на себя внимание тот факт, что ни в одной из групп мужчин с единственным фактором патогенеза МС среди наиболее распространённых «фенотипов» МС не представлены «фенотипы», включающие в себя АО. Такие результаты противоречат доминирующей в современной литературе точке зрения, согласно которой АО признаётся стартовым компонентом, ранним проявлением МС или даже этиологическим фактором в формировании остальных компонентов МС (Драпкина О.М., Чапаркина С.О., 2007; Клебанова Е.М. и др., 2007; Garg. A., 2006). При этом «фенотипы» с АО в составе появляются в числе трёх наиболее распространённых в группах мужчин с двумя факторами патогенеза, а в группе мужчин со всеми тремя механизмами патогенеза такой «фенотип» оказался доминирующим. *Такие результаты могут свидетельствовать о том, что патогенетические механизмы МС (ИР и ДВЖТ) формируются и обусловливают развитие компонентов МС*

ещё до накопления абдоминального жира в организме в количестве, соответствующем критериям АО.

Обобщённо полученные нами результаты, касающиеся взаимосвязей различных механизмов патогенеза МС с его «фенотипическими» проявлениями, а также роли андрологических расстройств в формировании МС, можно представить в виде схемы (рисунок 16). Под влиянием наследственных и средовых факторов МС может развиваться в виде патогенетически различных вариантов. Дебютный механизм патогенеза (ИР или ДВЖТ) определяет формирование свойственных для него «фенотипов» МС. По мере прогрессирования имеющихся патологических сдвигов и их коморбидного взаимодействия друг с другом присоединяются другие факторы патогенеза и новые составляющие МС. В итоге, независимо от дебютных особенностей, формируется развёрнутая клиническая форма МС, в патогенезе которой может присутствовать сразу несколько взаимодействующих и усугубляющих друг друга механизмов.

Абсолютный ДТС и ЭД, с одной стороны, являются следствием ИР, ДВЖТ и ассоциированных с ними клинико-метаболических нарушений и поэтому могут считаться полноправными компонентами МС; с другой стороны, ДТС усиливает ИР и ДВЖТ, взаимодействуя с ними по принципу патологического порочного круга, и в этом смысле его можно считать самостоятельным фактором патогенеза МС, приобретающим значение на поздних стадиях формирования МС и способствующим развитию его развёрнутых форм. Относительный ДТС, возникающий в подростковом возрасте и заключающийся в преобладании метаболических эффектов кортикостероидных гормонов на формирование конституции в сравнении с влиянием тестикулярных андрогенов, является фактором риска формирования МС, развития абсолютного ДТС и заболеваний репродуктивной системы у мужчин в зрелом возрасте.

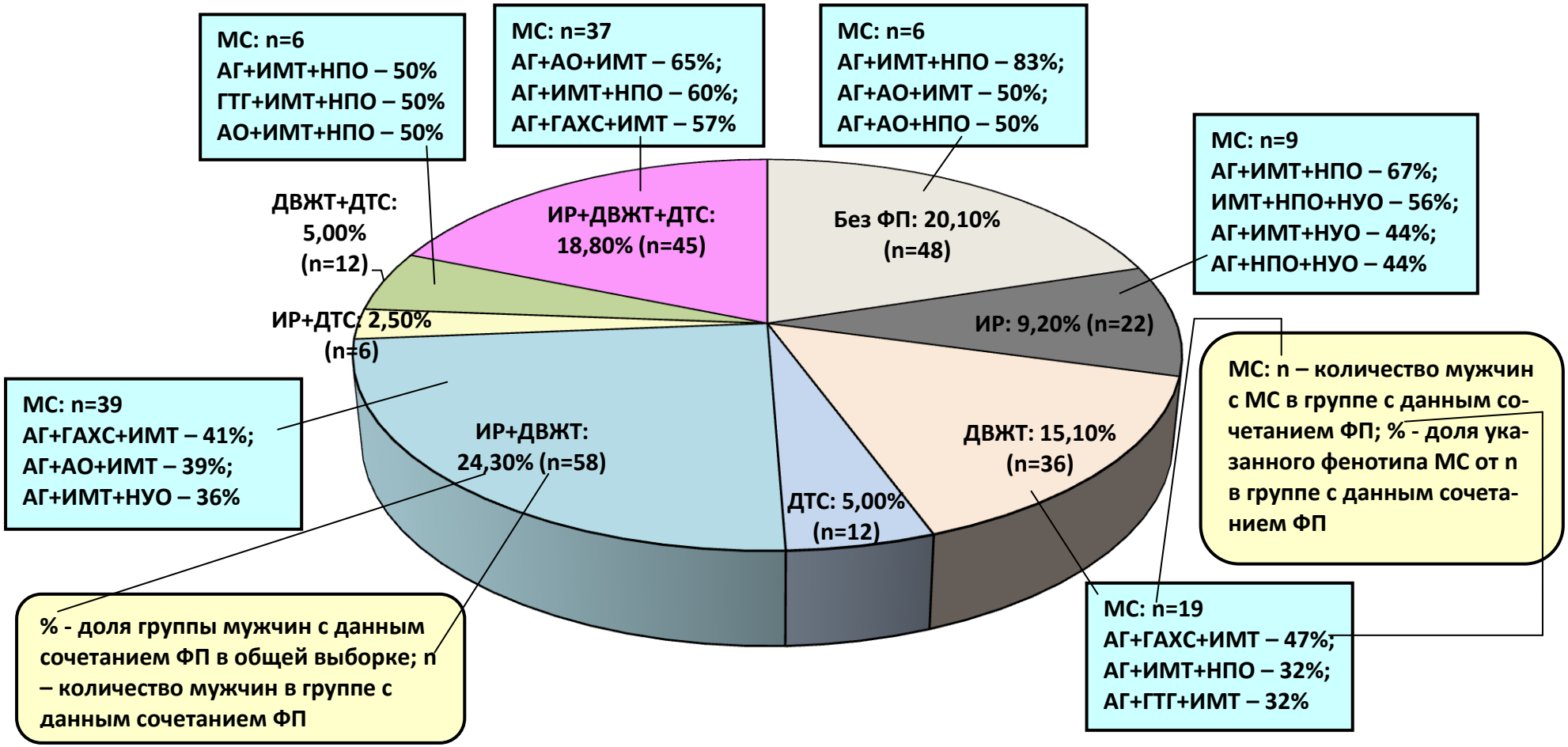


Рис. 15. Доминирующие «фенотипы» метаболического синдрома (МС) у мужчин из исследования II в зависимости от различных сочетаний факторов патогенеза МС

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; АО – абдоминальное ожирение; ГАХС – гипоальфахолестеринемия; ГТГ – гипертриглицеридемия; ДВЖТ – дисфункция висцеральной жировой ткани; ДТС – дефицит тестостерона; ИМТ – избыточная масса тела; ИР – инсулинорезистентность; НПО – нарушения пуринового обмена; НУО – нарушения углеводного обмена; ФП - факторы патогенеза.

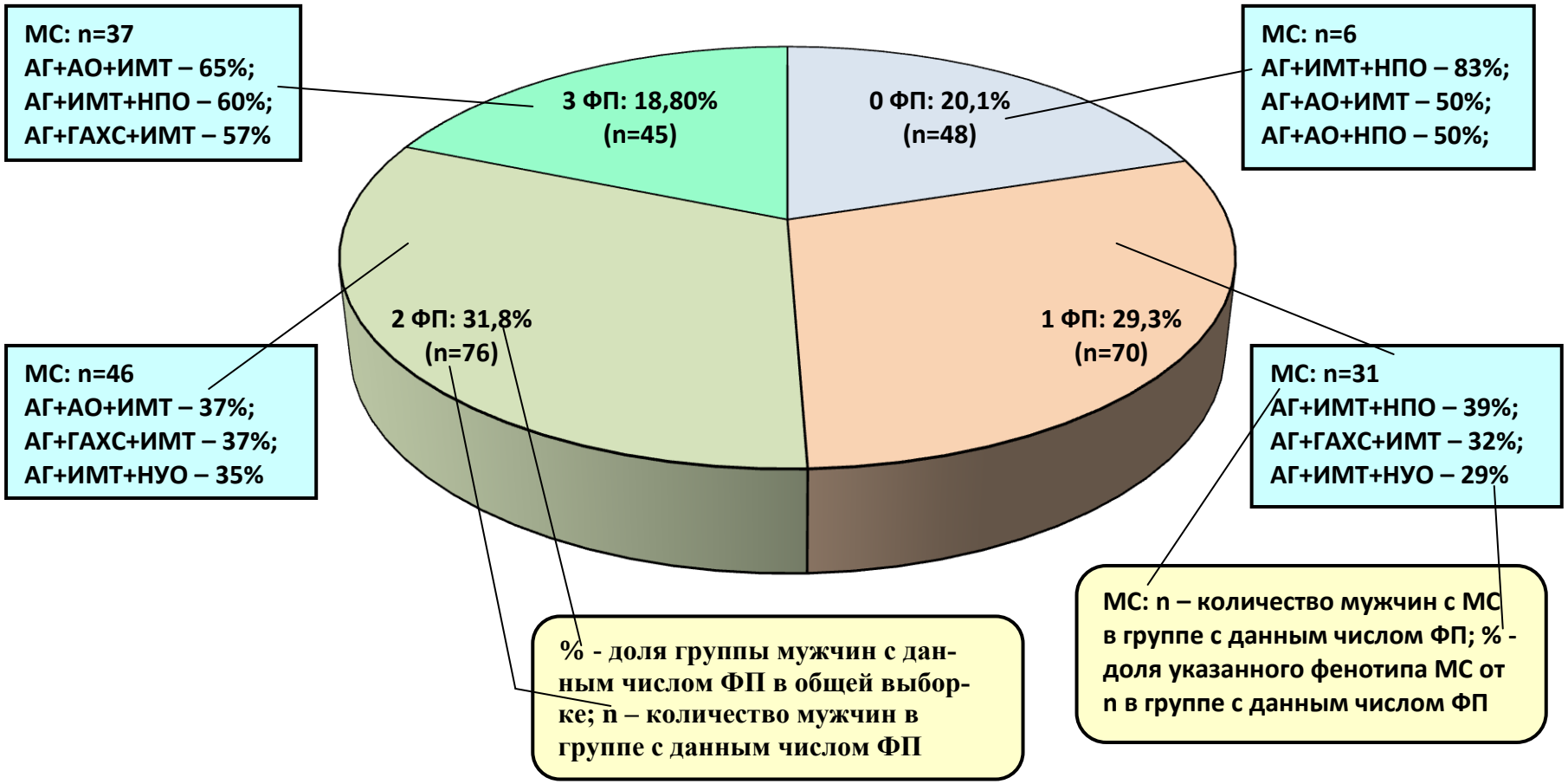
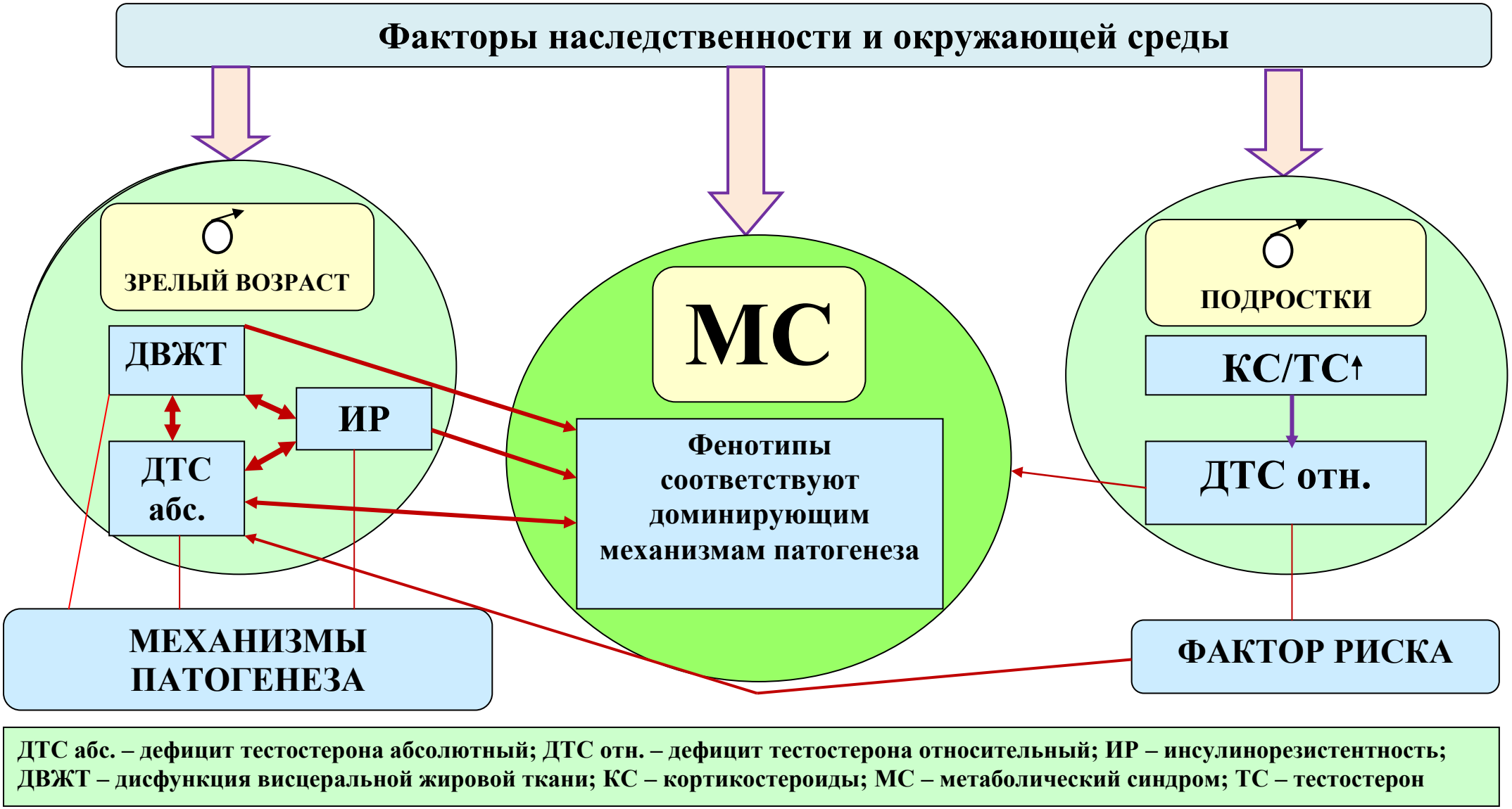


Рис. 15а. Доминирующие «фенотипы» метаболического синдрома (МС) у мужчин из исследования II в зависимости от наличия и количества одновременно выявляемых факторов патогенеза МС

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; АО – абдоминальное ожирение; ГАХС – гипоальфахолестеринемия; ГТГ – гипертриглицеридемия; ИМТ – избыточная масса тела; НПО – нарушения пуринового обмена; НУО – нарушения углеводного обмена; ФП - факторы патогенеза.



ДТС абс. – дефицит тестостерона абсолютный; ДТС отн. – дефицит тестостерона относительный; ИР – инсулинорезистентность; ДВЖТ – дисфункция висцеральной жировой ткани; КС – кортикостероиды; МС – метаболический синдром; ТС – тестостерон

Рис. 16. Метаболический синдром - динамическое транссистемное коморбидное состояние у мужчин

НОВЫЙ СПОСОБ ВЕРИФИКАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ЕГО ТЯЖЕСТИ И РИСКА РАЗВИТИЯ

Современные критерии верификации МС имеют ограниченное практическое значение в силу наличия их существенных недостатков. Во-первых, они позволяют лишь устанавливать факт наличия МС, что не даёт возможности оценить индивидуальную степень тяжести синдрома у пациента на момент обследования и в динамике. Во-вторых, лица, имеющие менее трёх основных компонентов МС, даже если имеющиеся метаболические или клинические расстройства достигают значительной степени выраженности, могут не попасть в сферу внимания специалистов, хотя и они относятся к группе повышенного сердечнососудистого риска (Kahn R. et al., 2005; Lee A.M. et al., 2016). В-третьих, игнорирование при верификации МС потенциальных компонентов с доказанными ассоциациями с ИР, ДВЖТ и основными компонентами также существенно сужает круг лиц с высоким риском развития кардиоваскулярной патологии и СД 2 типа (Abbasian M. et al., 2016; Duki Y., Naidoo D.P., 2016).

Предложенные в последние годы варианты стратификации МС и риска его развития не нашли практического применения, поскольку они либо не предлагают дискретных градаций степени тяжести МС, не учитывают дополнительных компонентов и не предполагают оценки степени риска развития МС (Gurka M.J. et al., 2014; Lee A.M. et al., 2016), либо дают возможность определить степень риска развития МС, но не позволяют устанавливать наличие собственно МС (Способ оценки…, 2010).

Разработанный новый стратификационный способ диагностики МС, защищенный патентом РФ № 2444298, отличается от действующих критериев несколькими моментами. Во-первых, в процессе верификации МС, наряду с общепринятыми основными компонентами, используются четыре дополнительных компонента, среди которых присутствует ДТС, поскольку в данной диссертационной работе была доказана его патогенетическая связь с ИР, ДВЖТ и основными компонентами МС. Во-вторых, ключевым моментом нового способа является обязательное установление наличия ИР, наличие которой в пограничных ситуациях трактуется в пользу установления диагноза МС. В-третьих, использование перцентильного метода позволяет градуировать величины показателей, характеризующих компоненты МС и ИР, причём, полученные разграничивающие степени выраженности признака значения не являются константными и могут быть легко определены в каждом подобном исследовании. В-четвёртых, предложенная методика позволяет в обследуемой группе населения сформировать единую шкалу по отношению к МС, основными элементами которой являются отсутствие риска развития МС, незначительная, умеренная и высокая степени риска развития МС, лёгкая, средняя и тяжёлая степени выраженности МС. При повторных обследованиях легко оценить, как изменяется гормонально-метаболический и клинический статус конкретного человека во времени или в зависимости от проводимых лечебно-профилактических мероприятий. В-пятых, новый диагностический подход является пластичным и корректируемым в зависимости от цели и задач предстоящего исследования. В данной диссертационной работе особое внимание было уделено ассоциациям андрологических расстройств с МС, поэтому именно ДТС был включён в четвёрку дополнительных компонентов, используемых в предложенном диагностическом алгоритме. Если в каком-либо ином исследовании акцент предполагается сделать на других патологических

состояниях, относящихся к потенциальным компонентам МС, именно они могут быть включены в состав четвёрки дополнительных диагностически значимых компонентов.

Предложенный нами стратификационный способ верификации МС позволяет не только облегчить выявление в обследуемом контингенте лиц с повышенным риском сердечнососудистой и эндокринной патологии, но и оценить структуру популяции или группы населения по степени выраженности МС и риска его развития. Именно такая структура обследованного в рамках исследования II контингента мужчин представлена на рисунке 17. Среди мужчин из скринингового обследования II с наибольшей частотой встречался МС лёгкой степени выраженности, а с наименьшей частотой – МС с тяжёлой степенью выраженности. Разные степени риска развития МС в обследованной выборке мужчин распределились относительно равномерно.

Таким образом, предложенный стратификационный способ может быть полезным не только в клинической практике, но и в эпидемиологических или групповых исследованиях с целью выявления более широкого круга лиц с повышенным кардиометаболическим риском и определения структуры обследованного контингента по отношению к различным стратификационным категориям МС и риска его развития.

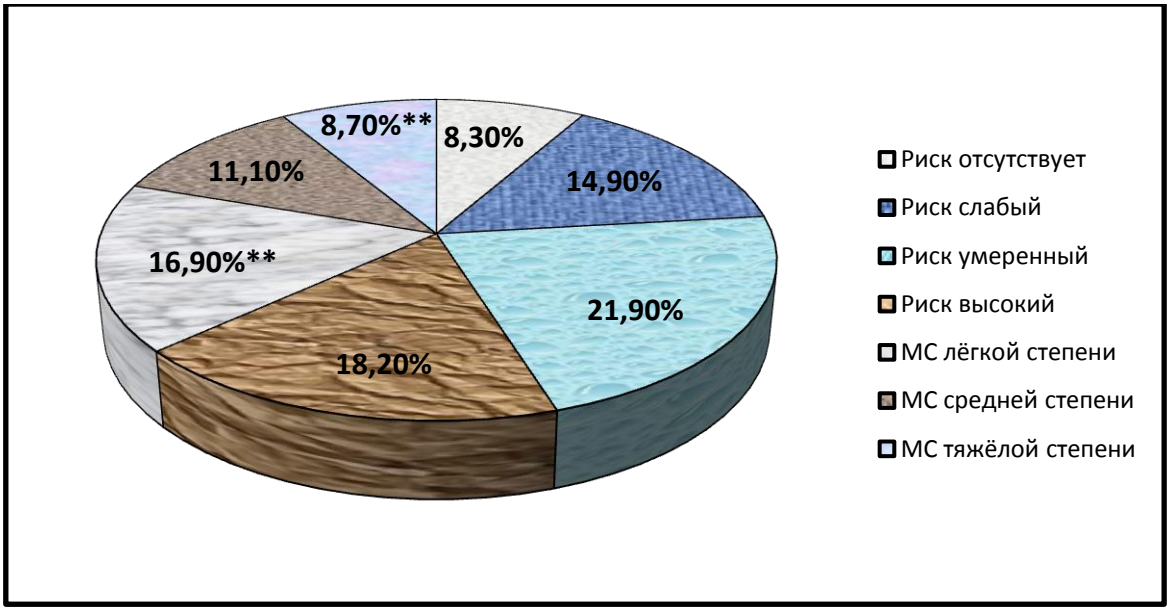


Рис. 17. Частоты встречаемости различных стратификационных категорий метаболического синдрома (МС) и риска его развития, определённые с помощью нового способа у мужчин из исследования II

Примечание: ** - достоверность различий по частотам встречаемости МС лёгкой и тяжёлой степени (p=0,0098)

Разработанный в процессе выполнения диссертационного исследования стратификационный способ диагностики МС и риска его развития (патент РФ № 2444298), был положен в основу разработки в рамках выполнения поискового исследования на базе терапевтической клиники НИИЭКМ новых медицинских технологий: «Оценка риска развития метаболического синдрома» (2014 год), «Медицинская технология оценки степени тяжести метаболического синдрома» (2015 год) и «Оценка эффективности лечения хронических неинфекционных заболеваний человека на примере лечения артериальной гипертензии» (2016 год).

ВЫВОДЫ

1. У мужчин общая избыточная масса тела и нарушения пуринового обмена, относимые к дополнительным составляющим метаболического синдрома, по сравнению с основными компонентами (абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена, гипертриглицеридемией и гипоальфахолестеринемией), имеют не менее тесные патогенетические связи с инсулинорезистентностью и дисфункцией висцеральной жировой ткани, а также с не меньшей частотой образуют кластеры с другими компонентами метаболического синдрома, что позволяет считать общую избыточную массу тела и нарушения пуринового обмена диагностически значимыми компонентами метаболического синдрома.

2. Дефицит тестостерона у мужчин зрелого возраста имеет тесные патогенетические взаимосвязи с инсулинорезистентностью, дисфункцией висцеральной жировой ткани и компонентами метаболического синдрома, в связи с чем дефицит тестостерона следует относить к фактором патогенеза метаболического синдрома.

3. Эректильная дисфункция у мужчин зрелого возраста в большей степени ассоциирована с инсулинорезистентностью, дисфункцией висцеральной жировой ткани и компонентами метаболического синдрома, чем с дефицитом тестостерона, в связи с чем эректильную дисфункцию следует относить к диагностически значимым компонентам метаболического синдрома.

4. В развитии приобретенной андрологической патологии на разных этапах онтогенеза доминирующее значение имеют различные гормонально-метаболические механизмы:

а) в пубертатном периоде в замедлении процессов полового созревания и развитии присущих для этого периода жизни расстройств половой системы имеет место относительное преобладание влияния кортикостероидных гормонов над влиянием тестикулярных андрогенов на формирование конституции подростков;

б) у мужчин зрелого возраста развитие дефицита тестостерона и эректильной дисфункции тесно связано с гормонально-метаболическими нарушениями, ассоциированными с инсулинорезистентностью, дисфункцией висцеральной жировой ткани и метаболическим синдромом.

5. У мужчин выраженность клинико-биохимических нарушений, характеризующих компоненты метаболического синдрома, частота встречаемости метаболического синдрома и его компонентов прямо пропорциональны числу одновременно выявляемых факторов патогенеза метаболического синдрома (инсулинорезистентность, дисфункция висцеральной жировой ткани и дефицит тестостерона).

6. На разных этапах формирования метаболического синдрома приоритетное значение имеют различные факторы его патогенеза:

а) на начальных стадиях (при наличии одного или двух патогенетических факторов метаболического синдрома) доминирующую роль играют дисфункция висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентность;

б) дефицит тестостерона, «присоединяющийся» на более поздних стадиях к инсулинорезистентности и дисфункции висцеральной жировой ткани в качестве третьего фактора патогенеза, способствует появлению наиболее тяжёлых многокомпонентных форм метаболического синдрома.

7. Метаболический синдром имеет патогенетически различные варианты инициации и развития:

а) в варианте с инсулинорезистентностью в качестве стартового фактора патогенеза большинство доминирующих «фенотипов» (трёхкомпонентных комбинаций) метаболического синдрома на ранней стадии включают в себя нарушения углеводного обмена;

б) в варианте с дисфункцией висцеральной жировой ткани в качестве дебютного фактора патогенеза на ранней стадии формирования метаболического синдрома преобладают «фенотипы», в составе которых присутствуют атерогенные дислипидемии;

в) вне зависимости от стартового механизма патогенеза метаболического синдрома на ранней стадии его формирования в составе доминирующих «фенотипов» метаболического синдрома отсутствует абдоминальное ожирение.

8. Метаболический синдром у мужчин проявляет свойства динамического транссистемного коморбидного состояния, поскольку вне зависимости от дебютного механизма патогенеза (инсулинорезистентности или дисфункции висцеральной жировой ткани) и свойственных для него фенотипов метаболического синдрома, в результате прогрессирования имеющихся и развития новых патологических сдвигов, а также вследствие их коморбидного взаимодействия формируются развёрнутые клинические формы метаболического синдрома, в патогенезе которых присутствует сразу несколько усугубляющих друг друга механизмов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Общая избыточная масса тела и нарушения пуринового обмена должны учитываться при верификации метаболического синдрома в качестве диагностически значимых компонентов, что позволит охватить вниманием специалистов более широкий круг лиц с повышенным кардиоваскулярным риском.

2. При наличии у мужчины зрелого возраста дефицита тестостерона или эректильной дисфункции необходимо проведение комплексного обследования, направленного на выявление у него клинико-метаболических нарушений, соответствующих компонентам метаболического синдрома.

3. У мужчин зрелого возраста с установленным метаболическим синдромом необходимо исследовать андрогенсинтетическую функцию гонад с целью выявления возрастного андрогенного дефицита на ранней стадии.

4. У мужчин зрелого возраста с метаболическим синдромом, имеющих андрогенный дефицит, должна проводиться адекватная медикаментозная коррекция последнего, которая способна существенно уменьшить степень выраженности клинико-метаболических нарушений, соответствующих компонентам метаболического синдрома.

5. Эффективная комплексная коррекция патологических состояний, соответствующих компонентам метаболического синдрома (ожирения, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, дислипидемий, нарушений пуринового обмена), у мужчин зрелого возраста с дефицитом тестостерона и/или эректильной дисфункцией будет способствовать достижению позитивных изменений в течении указанных андрологических расстройств.

6. В ежегодных плановых медицинских осмотрах мальчиков пубертатного возраста должны принимать участие врачи-андрологи, поскольку значительная часть подро-

стков находится в состоянии хронического стресса, что ассоциировано с формированием у них расстройств половой сферы.

7. В практике врачей различных специальностей (эндокринологов, кардиологов, терапевтов, андрологов) при ведении пациентов с метаболическим синдромом с целью обеспечения персонализированного подхода целесообразно использовать новый стратификационный способ верификации этого состояния, поскольку он позволяет количественно оценить не только степень имеющихся клинико-метаболических нарушений, но и динамику состояния пациента в процессе проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

СПИСОК НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лутов Ю.В., Когай М.А., Пинхасов Б.Б., Кузнецова И.Ю., Селятицкая В.Г. Частота встречаемости компонентов метаболического синдрома у пациентов терапевтической клиники, постоянно проживающих в разных регионах Сибири // Сибирский консилиум. – 2006. - № 3 (50). - С. 63-68. (Перечень ВАК до 01.2007г)
2. Пинхасов Б.Б., Шорин Ю.П., Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г. Особенности энергетического обмена у женщин с ожирением // Сибирский консилиум. – 2006. - № 3 (50). - С. 69-72. (Перечень ВАК до 01.2007г)
3. Пальчикова Н.А., Обухова О.О., Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г. Особенности течения экспериментального сахарного диабета при введении в рацион животных природного инулинового комплекса. - Бюлл. СО РАМН. – 2007. - № 2. – С. 114 – 118. (Перечень ВАК 2007г)
4. Когай М.А., Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г. Гормонально-биохимические особенности метаболического синдрома у мужчин с избыточной массой тела и ожирением // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – приложение № 1. – С. 67-69. (Перечень ВАК)
5. Когай М.А., Лутов Ю.В., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П. Метаболический синдром у лиц разного пола с избыточной массой тела и ожирением // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 1. – С. 141–143. (Перечень ВАК)
6. Лутов Ю.В., Когай М.А., Горелкин А.Г., Селятицкая В.Г. Конституционально-эндокринные особенности у юношей 15-17 лет с различным андрологическим статусом // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 1. - С. 56 – 59. (Перечень ВАК)
7. Гинсар Е.А., Лутов Ю.В. Селятицкая В.Г., Николаев Ю.А., Кейль В.Р. Распространенность и структура метаболического синдрома у работающих женщин г. Мирного (Республика Саха-Якутия) // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2008. - № 6. - С. 30-33. (Перечень ВАК 2008г)
8. Kogai M.A., Selyatitskaya V.G., Lutov Yu.V. Hormonal and Biochemical Parameters of Metabolic Syndrome in Male Patients with Body Weight Excess and Obesity // Bull. Exp. Biol. Med. –2008. Vol.146, №6. –P. 806-808. (Включен в международные базы цитирования)
9. Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М. Оценка распространенности метаболического синдрома в зависимости от критериев диагноза у работников горнодобывающей промышленности Якутии // Артериальная гипертензия. – 2010, № 5. – С. 474-478. (Перечень ВАК)
10. Гинсар Е.А., Селятицкая В.Г., Лутов Ю.В., Николаев Ю.А., Кейль В.Р. Распространенность метаболического синдрома и его структура в зависимости от массы тела у работающих мужчин г. Мирного // Профилактическая медицина. – 2010. - №1. – С.37-41. (Перечень ВАК)

11. Новикова Е.Г., Селятицкая В.Г., Лутов Ю.В. Связь хронического простатита с метаболическим синдромом у мужчин зрелого возраста // Современные проблемы науки и образования. – 2011. - № 5; URL^ www.science-education.ru/99-4860 (дата обращения: 08.11.2011. (Перечень ВАК)

12. Новикова Е.Г., Селятицкая В.Г., Лутов Ю.В., Митрофанов И.М. Связь гипогонадизма с метаболическим синдромом у мужчин разных возрастных групп // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. - Т. 10, выпуск 1. – С. 54-62. (Перечень ВАК до 30.11.2015г)

13. Новикова Е.Г., Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г. Ассоциация эректильной дисфункции с гипогонадизмом и метаболическим синдромом у мужчин разных возрастных групп // Успехи геронтологии. – 2012, № 4. – С. 685-690. (Включен в международные базы цитирования)

14. Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г., Кузьминова О.И., Новикова Е.Г. Связь эректильной дисфункции с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом у мужчин Западно-Якутского промышленного района // Фундаментальные исследования. – 2012, № 5, часть 1. – С. 63-67. (Перечень ВАК до 30.11.2015г)

15. Митрофанов И. М., Селятицкая В. Г., Николаев Ю. А., Лутов Ю. В. Распространенность метаболического синдрома в организованной популяции // Клиническая медицина. – 2012, № 11. – С. 47-51. (Включен в международные базы цитирования)

16. Николаев Ю.А., Селятицкая В.Г., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Лутов Ю.В. Динамика распространённости дислипидемий у трудящихся Западно-Якутского промышленного района // Атеросклероз. – 2012, Т 8, № 1. – С. 21-26. (Перечень ВАК)

17. Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г. Взаимосвязь основных и дополнительных компонентов метаболического синдрома с инсулинорезистентностью у пришлых жителей западно-якутского промышленного района // Фундаментальные исследования. – 2013, № 9, часть 6. – С. 1043-1048. (Перечень ВАК до 30.11.2015г)

18. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Шеина Ю.И., Лутов Ю.В. Связь факторов риска и гормональных механизмов бесплодия с избыточной массой тела и абдоминальным типом отложения жира у мужчин // Фундаментальные исследования. – 2013, № 12, часть 2. – С. 200-204. (Перечень ВАК до 30.11.2015г)

19. Лутов Ю.В., Новикова Е.Г., Селятицкая В.Г. Роль абдоминального ожирения в развитии заболеваний предстательной железы // Международный журнал экспериментального образования. – 2014, № 1. – С 73-77.

20. Lutov Yu. V., Selyatitskaya V. G., Epanchintseva E. A., and Ryabichenko T. I. Relationship between the andrological status of adolescents and the anthropometric and hormonal parameters // Human Physiology. - 2014, Vol. 40, No. 4. - PP. 463–469. (Включен в международные базы цитирования)

21. Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г., Деев Д.А. Ассоциация инсулинорезистентности и дисфункции висцеральной жировой ткани с компонентами метаболического синдрома у мужчин Западно-Якутского промышленного района //Якутский медицинский журнал.– 2016.-№ 2.–С.32-34. (Перечень ВАК)

22. Пинхасов Б. Б., Селятицкая В. Г., Карапетян А. Р., Лутов Ю. В. Ассоциация возрастного ожирения с метаболическим синдромом у мужчин // Успехи геронтологии. - 2016. - Т. 29, №1. - С. 86–92. (Включен в международные базы цитирования)

23. Епанчинцева Е. А., Селятицкая В. Г., Свиридова М. А., Лутов Ю. В. Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. - 2016 – Т. 17, № 3 – С. 47-53. (Перечень ВАК)

24. Лутов Ю.В., Васильева О.В., Новикова Е.Г., Селятицкая В.Г. Взаимосвязь ме-

таболического синдрома и его компонентов с инсулинорезистентностью и дисфункцией висцеральной жировой ткани у мужчин // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3; URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=26479 (Перечень ВАК)

25. Пинхасов Б.Б., Лутов Ю.В., Деев Д.А., Селятицкая В.Г. Стратификация риска развития и тяжести метаболического синдрома у пациентов терапевтического профиля // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 412-418. (Включен в международные базы цитирования)

26. Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г., Васильева О.В., Пинхасов Б.Б. Взаимоотношения основных факторов патогенеза метаболического синдрома с его компонентами у мужчин // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – Т. 37, № 6. – С. 97-104. (Перечень ВАК)

27. Pinkhasov B. B., Selyatitskaya V. G., Karapetyan A. R., Deev D. A., Lutov, Y. V., Astrakhantseva, E. L., Minina, N. G. Age dynamics of metabolic syndrome in men with different types of obesity // Obesity facts. 23st European Obesity Summit (EOS) – Joint Congress of EASO and IFSO-EC. Gothenburg, Sweden (June 1 – 4, 2016). – 2016. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 92. (Включен в международные базы цитирования)

28. Deev D. A., Pinkhasov B. B., Lutov Y. V., Karapetyan, A. R., Selyatitskaya V. G. Assessment of metabolic syndrome risk and severity // Obesity facts. 23st European Obesity Summit (EOS) – Joint Congress of EASO and IFSO-EC. Gothenburg, Sweden (June 1 – 4, 2016). – 2016. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. 93. (Включен в международные базы цитирования)

29. Pinkhasov B.B.; Deev D.A.; Mohova I.G.; Lutov Yu.V.; Kuzminova O.I.; Selyatitskaya V.G. Age dynamics of adipose tissue accumulation and obesity types formation in men and women // Obesity Facts. The European Journal of obesity. 2017. Vol.10, Suppl.1. P.56. 24th European Congress on Obesity (ECO2017), Porto, Portugal, May 17-20, 2017: Vol. 10, Suppl. 1. – P. 56. (Включен в международные базы цитирования)

30. Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г. Способ диагностики метаболического синдрома // Патент РФ на изобретение № 244429, дата публикации 10.03.2012 года.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АО – абдоминальное ожирение
АХС – альфа-холестерин
ГАХС – гипоальфахолестеринемия
ГТГ – гипертриглицеридемия
ГХС – гиперхолестеринемия
ДВЖТ – дисфункция висцеральной жировой ткани
ДТС – дефицит тестостерона
ЗПР – замедленное половое развитие
ИАсс – индекс ассоциативности
ИВО – индекс висцерального ожирения
ИК – индекс Кетле
ИМТ – избыточная масса тела
ИР – инсулинорезистентность
МИЭФ – международный индекс эректильной функции
МК – мочевая кислота
МС – метаболический синдром
НПО – нарушения пуринового обмена
НУО – нарушения углеводного обмена
ОБ – окружность бёдер
ОТ – окружность талии
СИО – суммарный индекс отношений
ТГ - триглицериды
ТС – тестостерон
ХС – общий холестерин
ЭД – эректильная дисфункция

Соискатель Ю.В. Лутов