

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Айдарбековой Дильбар Нургалиевны на тему «**Динамика показателей метаболического синдрома и их связь с генетическими предикторами и уровнем комплаентности**» представленной на соискание степени доктора по философии (PhD) по образовательной программе 8D10110-«Медицина»

Актуальность исследования:

Метаболический синдром (МС) в настоящее время является широко распространённым мультифакторным патологическим состоянием, характеризующимся сочетанием абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии и нарушений углеводного обмена. В связи с этим он рассматривается как один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа (Neeland et al., 2024; Rochlani et al., 2021).

Уровень медикаментозной комплаентности пациентов оказывает непосредственное влияние на динамику метаболических показателей и является одним из ключевых факторов, обеспечивающих эффективный контроль хронических заболеваний, профилактику сердечно-сосудистых осложнений и улучшение клинических исходов (Jin et al., 2022; Schnorrerova et al., 2025).

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что в формировании метаболического синдрома наряду с факторами окружающей среды важную роль играет генетическая предрасположенность. Геномные исследования ассоциаций (GWAS) выявили сотни генетических вариантов, участвующих в развитии ожирения и метаболических нарушений, показав, что полиморфизмы генов FTO, IRS-1 и ряда других генов оказывают влияние на риск развития заболевания (Loos & Yeo, 2022; Keller et al., 2023).

Комплексное изучение динамики компонентов метаболического синдрома в связи с генетическими факторами и уровнем приверженности к лечению является одним из наиболее важных и актуальных направлений современной медицины.

Цель исследования:

Динамика показателей метаболического синдрома в 10-летнем проспективном исследовании и определение их взаимосвязи с генетическими предикторами и уровнем комплаентности.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику клинико-метаболических показателей у лиц с метаболическим синдромом в 10-летнем проспективном исследовании.
2. Валидация казахской версии опросника MMAS-8, предназначенного для оценки уровня медикаментозной комплаентности, и анализировать влияния медикаментозной комплаентности на метаболические показатели.
3. Определить взаимосвязи динамики клинико-метаболических показателей у лиц с метаболическим синдромом с полиморфизмами генов FTO и IRS-1.

Научная новизна исследования:

В 10-летнем проспективном исследовании в Туркестанской области изучалась связь генетических предикторов и медикаментозной комплаентности с динамикой клинико-метаболических показателей.

Практическое значение исследования:

Результаты исследования позволяют разработать конкретные практические рекомендации, пригодные для применения в клинической практике.

1. Результаты исследования позволили определить основные факторы риска развития метаболического синдрома в течение 10-летнего периода наблюдения. Повышение артериального давления и увеличение окружности талии являются наиболее значимыми независимыми прогностическими факторами синдрома. Полученные результаты имеют важное практическое значение для раннего выявления метаболического синдрома, формирования групп риска, планирования профилактических мероприятий и повышения эффективности скрининговых программ на уровне первичной медико-санитарной помощи.

2. Исследование подтвердило, что казахская версия опросника MMAS-8 является надежным и валидизированным инструментом. Она позволяет оценивать уровень приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике, своевременно выявлять пациентов с низкой приверженностью к лечению и организовывать для них необходимые коррекционно-профилактические мероприятия. Это способствует повышению приверженности к терапии и профилактике осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты

исследования показали, что оценка и повышение медикаментозной комплаентности являются важным практическим направлением профилактики и эффективного контроля метаболического синдрома.

3. Результаты исследования показали, что полиморфизмы FTO rs9939609 и IRS1 rs2943641 не обладают значимой прогностической ценностью в отношении долгосрочного развития метаболического синдрома. Полученные данные обосновывают необходимость приоритизации в клинической практике раннего выявления и коррекции модифицируемых факторов риска, таких как повышенное артериальное давление, увеличение окружности талии, избыточная масса тела и особенности образа жизни, по сравнению с применением генетического тестирования при профилактике и контроле метаболического синдрома.

Публикация диссертации:

В научных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в науке и высшем образовании Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан – 1 статья; 2 статьи в изданиях, индексируемых в Web of Science или Scopus; 5 тезисов в материалах зарубежных конференций; получено 2 свидетельства об авторском праве.

Рекомендации по итогам защиты диссертации:

1. Артериальное давление и окружность талии рассматриваются как основные независимые прогностические показатели, характеризующие риск развития метаболического синдрома. Изменения этих антропометрических и гемодинамических параметров позволяют выявить ранние стадии инсулинорезистентности и кардиометаболических нарушений. Поэтому систематический контроль артериального давления и окружности талии на уровне первичной медико-санитарной помощи занимает важное место в эффективном планировании мероприятий по своевременной диагностике и профилактике метаболического синдрома.

2. Опросник MMAS-8 является надежным и валидным инструментом для оценки комплаентности лекарств к терапии; его факторная структура состоит из двух основных компонентов: забвения и дисциплинарных трудностей. Это позволяет эффективно разрабатывать вмешательства, направленные на коррекцию комплаентности. В ходе диспансерного наблюдения за пациентами с риском РС рекомендуется систематически оценивать медикаментозную комплаентность по шкале MMAS-8, своевременно выявлять и корректировать низкую комплаентность. Усиление обучения пациентов и врачебного консультирования, направленное на повышение адекватности медикаментов, способствует улучшению профилактики метаболических изменений.

3. Явного влияния генов FTO и IRS-1 на метаболические показатели в исследуемой популяции не выявлено, поэтому их использование в качестве инструмента рутинного скрининга в клинической практике нецелесообразно. В профилактике и управлении метаболическим синдромом преобладает роль факторов (образ жизни, антропометрические показатели, поведенческие риски), которые можно изменить (модифицируем), а не генетических факторов, поэтому в системе здравоохранения основное внимание профилактических программ должно быть сосредоточено на этих факторах.

Расширение комплексных программ скрининга для выявления ранних стадий метаболического синдрома и поддержание динамического контроля над группами высокого риска является важной стратегией для снижения распространенности метаболических заболеваний.

Материалы и методы исследования:

Дизайн исследования: по задачам I и III – когортное проспективное исследование; по задаче II – одномоментное поперечное (кросс-секционное) исследование. Исследование проведено среди 552 жителей региона Туркестан. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Тип выборки — целенаправленная неслучайная выборка. Основным критерием отбора участников было то, что эти пациенты проходили лечение в Клинико-диагностическом центре Международного казахско-тюркского университета имени Ходжи Ахмеда Ясави 10 годами ранее (в период с 2012 по 2014 год) считалось проведенным, а исследовательский проект, который включал данные 938 пациентов, проживающих в городе Туркестан, и финансировался нынешним Министерством образования и науки Республики Казахстан в период с 2012 по 2014 гг., (государственная регистрация № 0112РК00154, код G-2012) является его продолжением. Соответственно, данное исследование является продолжением грантового исследовательского проекта Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан на 2023–2025 гг. в рамках грантового финансирования проекта «Изучение генетических аспектов питания, образа жизни и комплаентности пациентов с метаболическим синдромом в 10-летнем проспективном исследовании». (номер проекта AP19676909) было рассмотрено комитетом по этике и проведено в соответствии с биоэтическими требованиями.

Из 938 пациентов, участвовавших в исследовании в 2012–2014 гг., 56 умерли, 130 переехали в другие страны и города, а 200 вышли из исследования. Остальные 552 респондента участвовали в исследовании с 2023 по 2025 год.

Критерии включения: жители, зарегистрированные в старом реестре данных (2012–2014 гг.) Клинико-диагностического центра Международного казахско-турецкого университета имени Ходжа Ахмеда Ясави. Критерии исключения: участники, которые переехали или не дали согласия на повторное участие в исследовании.

Общие клинико-исследовательские методы: анкетирование (анкета MMAS-8), антропометрические измерения; лабораторные методы: уровень глюкозы натощак, 2-часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ), уровень глюкозы в венозной крови, гликированный гемоглобин, триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и липопротеины низкой плотности (ЛПНП), а также генетические исследования (rs9939609 (T > A) в FTO и rs2943641 (C > T) вблизи IRS-1). Указанные лабораторные анализы проводились в лаборатории Клинико-диагностического центра Международного казахско-турецкого университета имени Ходжа Ахмеда Ясави. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием лицензионных версий программных пакетов SPSS 29.0, STATA и R.

Результаты исследования:

Для выполнения I этапа исследования из общего числа 552 участников были исключены 118 человек с МС, выявленным в 2014 году. В результате окончательная выборка составила 434 респондента. Среди участников исследования 21,2% составили мужчины, а 78,8% — женщины. Средний возраст участников на исходном этапе исследования составил 40,9 года, а к моменту контрольного обследования увеличился до 52,9 года. Частота вновь выявленного МС составила 40,3%. При сравнении исходного и контрольного этапов исследования отмечено статистически значимое увеличение распространенности двух наиболее частых компонентов метаболического синдрома: повышенного артериального давления — с 20,5% до 33,9% ($p < 0,001$) и увеличенной окружности талии — с 65,9% до 74,4% ($p < 0,001$).

У 68,4% участников количество компонентов МС увеличилось, у 26,5% осталось неизменным, и лишь у 5,1% их количество уменьшилось. Примечательно, что значительное увеличение количества компонентов у лиц, имевших два компонента на исходном уровне, указывало на высокую склонность этой группы к развитию метаболического синдрома.

Анализ многомерной логистической регрессии показал, что модель, включающая артериальное давление и окружность талии, обладала наибольшей прогностической способностью ($AUC = 0,76$) по сравнению с показателями ($AUC = 0,72$) и количеством ($AUC = 0,71$) компонентов метаболического синдрома, превосходя модели, основанные на компонентах МС ($AUC = 0,72$) и их количестве ($AUC = 0,71$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что артериальное давление и окружность талии являются ключевыми независимыми маркерами для раннего прогнозирования метаболического синдрома, и подчеркивают важность их регулярного мониторинга.

В исследовании, проведенном в главе II, было распространено 460 анкет среди пациентов с артериальной гипертензией, из которых 400 были полностью заполнены (доля ответивших составила 87 %). Участники на 68,5 % состояли из женщин, 98 % были жителями города Туркестан. Возрастной диапазон составлял 27–78 лет, средний возраст — 54 года. 51,75 % респондентов имели степень бакалавра, а 24,75 % — более высокий уровень образования. 58,5% участников имели оплачиваемую работу, а примерно четверть были пенсионерами. Кроме того, 89,5% сообщили, что не курят, и примерно 79% — что не употребляют алкоголь.

Казахская версия опросника MMAS-8 продемонстрировала высокую надежность и внутреннюю согласованность (Cronbach's $\alpha = 0,76$). По результатам повторного тестирования была установлена очень высокая стабильность опросника во времени (ICC = 0,99). Конфирматорный факторный анализ показал, что однофакторная модель не обеспечивает полного соответствия данным, тогда как эксплораторный факторный анализ выявил два основных поведенческих аспекта медикаментозной комплаентности: забывание о приеме лекарственных препаратов и соблюдение режима их ежедневного приема. Полученные результаты подтверждают, что казахская версия опросника MMAS-8 является надежным и валидным инструментом для оценки приверженности пациентов к медикаментозной терапии.

При изучении влияния медикаментозной комплаентности на клинико-метаболические показатели у пациентов с метаболическим синдромом среди 552 респондентов были выделены две группы: с низким уровнем медикаментозной комплаентности — 362 человека ($n=362$) и со средним/высоким (достаточным) уровнем комплаентности — 190 человек ($n=190$). Средний возраст составил $43,5 \pm 11,1$ года в группе с низкой комплаентностью и $42,0 \pm 11,4$ года в группе с достаточной комплаентностью.

($p=0,147$). По половому составу в группе с низкой комплаентностью мужчины составили 20,4%, женщины — 79,6%, тогда как в группе с достаточной комплаентностью мужчины составили 28,0%, женщины — 72,0% ($p=0,057$). У пациентов с низким уровнем медикаментозной комплаентности распространенность метаболического синдрома была значительно выше по сравнению с пациентами со средним и высоким уровнем комплаентности (60,5% против 33,3%; ОШ=3,06; 95% ДИ: 2,13–4,45; $p<0,001$). Кроме того, в данной группе достоверно чаще выявлялись абдоминальное ожирение (87,8% против 75,7%; ОШ=2,32; $p<0,001$), сниженный уровень липопротеинов высокой плотности (59,4% против 40,7%; ОШ=2,13; $p<0,001$), повышенное артериальное давление (62,7% против 42,9%; ОШ=2,24; $p<0,001$) и повышенный уровень триглицеридов (45,9% против 34,4%; ОШ=1,62; $p=0,010$). В то же время статистически значимых различий между группами по распространенности повышенного уровня глюкозы выявлено не было ($p=0,083$).

Результаты десятилетнего динамического исследования, охватывающего период 2014–2024 гг. и проведенного в соответствии с главой III, позволили провести комплексную оценку влияния генов FTO-1 и IRS-1 на метаболические и антропометрические показатели. Общий размер выборки для гена FTO-1 составил 197 респондентов ($n=197$), а для гена IRS-1 — 195 участников ($n=195$). Генотипы, идентифицированные для обоих генов (FTO-1: AA, TA, TT; IRS-1: CC, CT, TT), и не было выявлено статистически значимых различий при сравнении с социально-демографическими переменными, что свидетельствует о однородности исходных характеристик генотипических групп.

Сравнение клинических и лабораторных показателей (липидный профиль, гликемические показатели, артериальное давление и антропометрические показатели) для гена FTO также не выявило статистически значимых различий между генотипами AA, TA и TT. Аналогичные результаты были получены для гена IRS-1: генотипы CC, CT и TT демонстрировали однородный профиль клинико-метаболических показателей.

Непараметрический дисперсионный анализ, проведенный с использованием метода ART (Aligned Ranks Transformation), показал, что основной эффект генотипа FTO был статистически незначимым для всех исследуемых параметров ($p > 0,20$). Кроме того, взаимодействие FTO-1 $\times$ Время также не было значимым ($p > 0,55$), что указывает на то, что временные изменения метаболических и антропометрических параметров носили схожий характер во всех генотипических группах. Однако влияние времени было значимым: общий холестерин ($p < 0,001$), глюкоза натощак ($p < 0,001$) и глюкоза после завтрака ($p < 0,001$) демонстрировали значимые изменения во времени. 001), липопротеинов высокой плотности ($p<0,001$), липопротеинов низкой плотности ($p=0,004$), окружности талии ($p=0,006$) и индекса массы тела ($p=0,029$).

Пост-хок анализ по Уилкоксоу показал, что общий холестерин, глюкоза натощак, ЛПВП, ЛПНП, окружность талии и индекс массы тела достоверно изменялись с течением времени во всех генотипах гена FTO-1 (AA, TA, TT) ($p<0,001$). 001). Постпрандиальная глюкоза изменялась только в группах TA ($p=0,001$) и TT ($p=0,005$) и не была значимой в группе AA ($p=0,107$). Изменения систолического и диастолического артериального давления наблюдались только у генотипа TT (САД: $p<0,001$; ДАД: $p=0,001$), однако из-за отсутствия взаимодействия «генотип $\times$ время» эти различия были расценены как внутригрупповая вариация.

Анализ гена IRS-1 с помощью метода ART также показал, что основной эффект генотипа не был статистически значимым ($p = 0,21–0,93$), и взаимодействия между генотипом и временем обнаружено не было ($p = 0,55–0,95$). Фактор времени был значимо связан с общим холестерином ($p < 0,001$), глюкозой натощак ($p < 0,001$), тестом на толерантность к глюкозе ($p < 0,001$), ЛПВП ($p < 0,001$), ЛПНП ($p = 0,004$), окружностью талии ($p = 0, 0,006$) и масса тела ($p = 0,029$) с течением времени. Пост-хок анализы показали, что липидные, глюкозные и антропометрические параметры значительно изменились между моментом времени 1 и моментом времени 2 во всех генотипах IRS-1 ($p<0,001–0,004$), однако эти изменения были одинаковыми для всех генотипов, что подтверждает отсутствие генетического эффекта.

В целом полученные результаты демонстрируют, что гены FTO и IRS-1 не влияют ни на исходные уровни, ни на 10-летнюю динамику метаболических и антропометрических параметров в исследуемой популяции. Все основные изменения метаболического профиля, показателей глюкозы, липидного обмена и антропометрических параметров объясняются влиянием временного фактора. Таким образом, результаты исследования убедительно демонстрируют, что генотипы FTO и IRS-1 не играют значимой роли в качестве модераторов метаболических изменений, а фактор времени является ключевым детерминантом долгосрочной динамики.

Выводы:

1. Результаты проведенного исследования показали, что компоненты метаболического синдрома (МС) в период контрольного наблюдения характеризуются неблагоприятной динамикой. В ходе 10-летнего наблюдения частота впервые выявленных случаев, полностью соответствующих диагностическим критериям метаболического синдрома, составила 40,3%.

У большинства участников (68,4%) по сравнению с исходным этапом исследования отмечено увеличение числа компонентов метаболического синдрома, у 26,5% их количество осталось без изменений, и лишь у 5,1% наблюдалось уменьшение числа компонентов. Особого внимания заслуживает тот факт, что у участников, имевших на исходном этапе два компонента метаболического синдрома, в ходе наблюдения отмечалось значительное увеличение их количества, что свидетельствует о высокой предрасположенности данной группы к развитию метаболического синдрома.

Несмотря на то что возраст достоверно ассоциировался с развитием метаболического синдрома ($p < 0,001$), статистически значимой связи с полом выявлено не было ($p = 0,350$). Вместе с тем установлено, что развитие метаболического синдрома тесно связано с увеличением числа его компонентов на исходном этапе исследования, а также с наличием двух ключевых компонентов — повышенного артериального давления (64,0%; $p < 0,001$) и увеличенной окружности талии (53,15%; $p < 0,001$).

По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа показатели артериального давления и окружности талии продемонстрировали наивысшую прогностическую точность ($AUC = 0,76$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышенное артериальное давление и увеличенная окружность талии являются ведущими независимыми маркерами раннего выявления метаболического синдрома.

2. Результаты анализа психометрических свойств анкеты MMAS-8 показали, что ее внутренняя устойчивость и надежность удовлетворительны. Из восьми элементов «как часто вы забываете принимать лекарства?» 8-й вопрос показал самый высокий общий коэффициент корреляции элементов ($r = 0,72$), а альфа-значение Кронбаха достигло 0,84, что доказывает его тесную связь с общим уровнем приверженности и значительный вклад во внутреннюю однородность шкалы.

Метаболический синдром был выявлен у 60,5% пациентов с низкой приверженностью к лечению, тогда как среди пациентов со средней и высокой приверженностью его распространенность составила 33,3%. Почти двукратное различие в абсолютных значениях было статистически значимым ($p < 0,001$), что соответствует приблизительно трехкратному увеличению риска развития метаболического синдрома при низкой приверженности к лечению (ОШ 3,06; 95% ДИ 2,13–4,45). Наиболее выраженная ассоциация была установлена для наличия метаболического синдрома в целом (ОШ 3,06). Среди отдельных компонентов наиболее сильная связь наблюдалась для абдоминального ожирения (ОШ 2,32), повышенного артериального давления (ОШ 2,24) и сниженного уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (ОШ 2,13). Умеренная ассоциация выявлена для гипертриглицеридемии (ОШ 1,62). Единственным компонентом, для которого доверительный интервал включал единицу, была повышенная глюкоза натощак (ОШ 1,40; 95% ДИ 0,96–2,06). Несмотря на отсутствие статистической значимости, направление выявленной связи сохранялось.

3. Результаты 10-летнего динамического исследования показали, что полиморфизмы генов FTO-1 и IRS-1 не оказывают статистически значимого влияния на клинические и метаболические показатели. Согласно результатам ART-анализа, основной эффект генотипа FTO-1 ($p > 0,20$) и взаимодействие «генотип × время» ($p > 0,55$), а также основной эффект генотипа IRS-1 ($p = 0,21–0,93$) и взаимодействие «генотип × время» ($p = 0,55–0,95$) не достигли статистической значимости. Полученные данные свидетельствуют о том, что исследованные генетические варианты не определяют долгосрочные изменения изучаемых клинических и метаболических показателей.

Кроме того, фактор времени оказал статистически значимое влияние на уровень общего холестерина ($p < 0,001$), глюкозы натощак и после нагрузки ($p < 0,001$), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($p < 0,001$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($p = 0,004$), окружности талии ($p = 0,006$) и индекса массы тела ($p = 0,029$). Результаты post-hoc анализа показали, что во всех генотипических группах изменения исследуемых показателей происходили в одинаковом направлении ($p < 0,001–0,004$), что подтверждает преобладающее влияние фактора времени и факторов окружающей среды над генетическими факторами в долгосрочной динамике метаболических показателей.