

На правах рукописи

Алексеева Наталья Сергеевна

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ:
КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ
ВЗАИМОСВЯЗИ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в Новокузнецком государственном институте усовершенствования врачей – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Белобородова Екатерина Витальевна доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Пинхасов Борис Борисович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эндокринологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

Погожева Алла Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии»

Трубачева Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук, заведующая отделением популяционной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Саприна Татьяна Владимировна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В России, как и во всем мире, в последние годы отмечается устойчивый рост распространенности ожирения, сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ) – факторов риска, тесно связанных между собой и объединяемых в рамках метаболического синдрома (МС) [Мамедов М.Н., 2011; Гриневич В.Б. и соавт., 2012; Учамприна В.А. и соавт., 2012; Рапопорт С.И. и соавт., 2013; Журавлев Ю.И. и соавт., 2014; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2015; Воевода М.И. и соавт., 2016; Ostrihoňová T. et al., 2017; Thaman R.G. et al., 2017]. На развитие МС влияет образ жизни человека и прежде всего поведенческие факторы риска, которые приводят к увеличению преждевременной смертности населения России [Баланова Ю.А. и соавт., 2014; Бойцов С.А. и соавт., 2017; Оганов Р.Г. и соавт., 2017; Кавешников В.С. и соавт., 2018]. Известно, что течение МС усугубляют нарушения психоэмоционального состояния, сна, которые, с одной стороны, являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а с другой, – механизмами социально-психологической адаптации [Закревский В.В., 2013; Калашникова М.Ф. и соавт., 2014; Шальнова С.А. и соавт., 2014; Язуина Н.А. и соавт., 2014; Левин О.С., 2016; Гафаров В.В. и соавт., 2017; Селиванова Г.Б., 2017; Незнанов Н.Г. и соавт., 2018].

Если ранее МС чаще был распространен среди граждан среднего и пожилого возраста, то за последние два десятилетия наблюдается его значительное увеличение среди подростков и молодых людей [Mente A. et al., 2010; Симонова Г.И. и соавт., 2011; Воевода М.И. и соавт., 2016; Mbugua S.M. et al., 2017; Ostrihoňová T. et al., 2017; Ruilope L.M. et al., 2018]. Демографическая ситуация в стране такова, что пожилых людей год от года становится всё больше, соответственно, тяжесть факторов риска МС, частота которых с возрастом только увеличивается, будет влиять на количество обращений в медицинские учреждения, что повлечет за собой дополнительные расходы со стороны системы здравоохранения. Поэтому отдаленный эффект превентивных мер для молодых людей с МС наиболее результативен.

Большая часть ученых признает, что ключевая патогенетическая роль МС принадлежит абдоминальному ожирению, инсулинорезистентности и хроническому системному воспалению. Прерывая цепь последовательных событий на различных этапах развития МС с помощью медикаментозной и немедикаментозной терапии, можно предотвратить или замедлить развитие ССЗ и СД 2 типа, продлить жизнь пациенту [Драпкина О.М. и соавт., 2010; Мамедов М.Н., 2011; Журавлев Ю.И. и соавт., 2014; Беспалова И.Д., 2016; Ройтберг Г.Е. и соавт., 2016; Шальнова С.А. и соавт., 2017]. Достижению данной цели во многом препятствует низкая приверженность к лечению и изменению образа жизни, характерная для большинства здоровых людей и пациентов с МС [Салмина-Хвостова О.И. и соавт., 2008; Лукина Ю.В. и соавт., 2017; Небиеридзе Д.В. и соавт., 2017; Шавловская О.А. и соавт., 2018].

Поэтому одним из перспективных направлений является поиск дополнительных факторов, влияющих на причину развития МС, что является теоретической базой, основой новых, патогенетически обоснованных способов терапии. В ряде исследований показано, что десинхроноз, наблюдающийся у человека в результате нарушения цикла сон–бодрствование может способствовать развитию МС [Kitagawa A. et al., 2012; Рапопорт С.И. и соавт., 2013; Беленков Ю.Н. и соавт., 2015; Cardinali D.P. et al., 2017]. Известно, что мелатонин играет ведущую роль в синхронизации гормональных стимулов и метаболических процессов. Снижение

секреции мелатонина ведет к целому ряду гормонально-метаболических и психологических нарушений в организме человека [Анисимов В.Н., 2007; Джериева И.С. и соавт., 2011; Nagorny C.L. et al., 2011; Коненков В.И. и соавт., 2013; Рапопорт С.И. и соавт., 2013; Navarro-Alarcón M. et al., 2014, Тюзиков И.А. и соавт., 2015; Cardinali D.P. et al., 2017; Akbari M. et al., 2018].

В настоящее время накоплено достаточное количество клинических исследований, посвященных различным биологическим эффектам витамина D и его благоприятному влиянию на здоровье человека [Zittermann A., 2006; Forman J.R. et al., 2007; Muscogiuri G. et al., 2010; Muszkat et al., 2010; Holick M.F., 2012; Kassi E. et al., 2013; Talaei A. et al., 2013; Филатова Т.Е. и соавт., 2017; Янковская Л.В. и соавт., 2017; Imga N.N. et al., 2019]. Однако, несмотря на это, до сих пор не определены механизмы совместного влияния мелатонина и витамина D на МС, особенно у молодых людей. Кроме того, остается много нерешенных и дискуссионных вопросов, касающихся терапии МС препаратами мелатонина и холекальциферола.

Таким образом, поиск дополнительных механизмов, влияющих на патогенез МС и, соответственно, на эффективность лечебных мероприятий, представляет собой актуальную научную проблему.

Степень разработанности темы диссертации

Большинство российских и зарубежных исследовательских групп занимаются изучением и поиском оптимальных методов лечения МС. Лечебно-профилактические мероприятия МС, проводимые для лиц молодого возраста, являются ключевыми факторами для снижения хронических заболеваний в старости. В современной литературе освещены вопросы плеiotропных эффектов мелатонина [Nagorny C.L. et al., 2011; Коненков В.И. и соавт., 2013; Арушанян Э.Б., 2013; Рапопорт С.И. и соавт., 2013; Navarro-Alarcón M. et al., 2014; Тюзиков И.А. и соавт., 2015] и витамина D, а также их влияние на здоровье человека [Holick M.F., 2012; Kassi E. et al., 2013; Talaei A. et al., 2013; Филатова Т.Е. и соавт., 2017; Янковская Л.В. и соавт., 2017; Imga N.N. et al., 2019]. Однако несмотря на то, что изучена протективная роль мелатонина и витамина D, вопрос об их значимости при МС пока остается открытым.

В ряде исследований отмечена безопасность и эффективность лечения препаратами мелатонина при различных патологических состояниях, включая МС, нарушения психоэмоционального статуса и сна [Мендель В.Э. и соавт., 2010; Koziróg M. et al., 2011; Датиев В.К. и соавт., 2013; Рапопорт С.И. и соавт., 2013; Akbari M. et al., 2018]. Разработаны клинические рекомендации по лечению дефицита витамина D у взрослых [Holick M.F. et al., 2011; Пигарова Е.А. и соавт., 2015]. Однако, несмотря на эффективность и безопасность препаратов мелатонина и витамина D, их назначение с целью коррекции МС не нашло широкого применения в клинической практике. Неизученным остается вопрос о результативности персонализированной терапии МС, учитывающей влияние мелатонина и витамина D, не установлены потенциальные предикторы, определяющие необходимость данного лечения. Проведение подобного рода исследований открывает перспективы поиска дополнительных механизмов, влияющих на патогенетические составляющие МС, позволяет практическому врачу прогнозировать эффективность и целесообразность терапии. Эти малоизученные и нерешенные вопросы явились предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: установить роль мелатонина и витамина D в реализации клинико-гормональных и психологических взаимосвязей у молодых пациентов с метаболическим синдромом, разработать патогенетически обоснованные персонафицированные методы коррекции.

Задачи:

1. Установить роль уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонин в моче) в реализации клинико-метаболического, гормонального (лептин, инсулин, серотонин в крови) и психоэмоционального статусов (нарушение пищевого поведения, депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность) и качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость, синдром апноэ во сне) у молодых пациентов с метаболическим синдромом.

2. Определить значение уровня витамина D (25(OH) витамин D в крови) в формировании клинико-метаболического, гормонального (лептин, инсулин, серотонин в крови, 6-сульфатоксимелатонин в моче) и психоэмоционального статусов (нарушение пищевого поведения, депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность), качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость, синдром апноэ во сне) у пациентов с метаболическим синдромом.

3. Установить совместную роль уровня мелатонина (6-сульфатокси-мелатонин в моче) и витамина D (25 (OH) витамин D в крови) в реализации клинико-метаболического, гормонального (лептин, инсулин, серотонин в крови) и психоэмоционального статусов (нарушение пищевого поведения, депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность), качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость, синдром апноэ во сне) у молодых пациентов с метаболическим синдромом.

4. Определить компоненты метаболического синдрома (предиабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия), нарушения психоэмоционального статуса (депрессия, тревога, тревожность) и сна (субъективная характеристика сна), ассоциированные с сочетанием сниженной концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонин в моче) и уровня витамина D (25 (OH) витамин D в крови).

5. Разработать патогенетически обоснованный персонафицированный метод лечения пациентов с метаболическим синдромом, учитывая совместное влияние уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонин в моче) и витамина D (25(OH) витамин D в крови), оценить его эффективность.

Научная новизна исследования

Впервые установлена совместная роль уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25 (OH) витамин D в крови) в реализации клинико-метаболического (выраженность абдоминального ожирения, системное воспаление (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП), повышение уровня САД), гормонального (гиперлептинемия, снижение уровня серотонина в сыворотке крови) и психоэмоционального статусов (экстернальный и эмоциогенный типы нарушения пищевого поведения, депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность), в снижении качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость, синдром апноэ во сне) у пациентов с МС.

Впервые выявлено, что снижение уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже 57 нг/мл уже при оптимальном значении витамина D ассоциировано с

основными патогенетическими звеньями МС – инсулинорезистентностью (НОМА-IR) и системным воспалением (hsCRP), а также гипергликемией, снижением в крови концентрации серотонина, экстернальным типом нарушения пищевого поведения и нарушениями сна (снижение субъективной характеристики и продолжительности сна, дневная сонливость и САС).

Установлено, что снижение уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже 41 нг/мл при недостаточности витамина D сопряжено с преобладанием ведущих патогенетических звеньев МС (системное воспаление (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (НОМА-IR), абдоминальное ожирение (ИМТ, вес, ОТ)), а также с гиперлептинемией, гипергликемией, повышением уровня САД, снижением в крови концентрации серотонина, нарушениями психоэмоционального статуса (экстернальный тип нарушения пищевого поведения, депрессия) и сна (снижение субъективной характеристики и продолжительности сна, дневная сонливость и САС).

Впервые показано, что снижение уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже 33 нг/мл при дефиците витамина D у пациентов с МС ассоциировано с инсулинорезистентностью (НОМА-IR) и системным воспалением (hsCRP), гиперинсулинемией, гипергликемией, гиперлептинемией, гиперлипидемией (ОХС, ХС ЛПНП), повышением уровня САД, снижением в крови концентрации серотонина, нарушениями психоэмоционального статуса (реактивная и личностная тревожность, общая и психическая астения, эмоциогенный тип нарушения пищевого поведения) и сна (снижение субъективной характеристики и продолжительности сна, дневная сонливость и САС).

Впервые установлено, что дефицит витамина D независимо от уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) повышает шанс выявления предиабета у пациентов с МС в 5,8 раза (ОШ=5,8; 95% ДИ 1,8-18,7; $p=0,006$), гиперлипидемии – в 15 раз (ОШ=15; 95% ДИ 1,7-134,7; $p=0,009$), АГ – в 26,3 раза (ОШ=26,3; 95% ДИ 6,6-105,1; $p<0,001$). При этом недостаток витамина D независимо от уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) повышает шанс выявления АГ в 10,5 раза (ОШ=10,5; 95% ДИ 2,9-37,7; $p<0,001$).

Впервые выявлено, что снижение уровня мелатонина (6-сульфатокси-мелатонина в моче) до 47 нг/мл и ниже повышает шанс выявления гиперлипидемии у пациентов с МС в 6 раз (ОШ=6; 95% ДИ 1,9-18,5; $p=0,002$), а снижение уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 42,5 нг/мл и 34,5 нг/мл и ниже повышает шанс выявления предиабета и АГ у пациентов с МС в 4,3 раза и в 10 раз соответственно (ОШ=4,3; 95% ДИ 1,8-10,2; $p=0,001$ и ОШ=10; 95% ДИ 2,8-36; $p<0,001$).

Установлено, что сочетание гиповитаминоза D и снижения уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 45 нг мл и ниже у молодых пациентов с МС повышает шанс выявления предиабета (ОШ=5,1; 95% ДИ 1,2-20,1; $p=0,004$), нарушений психоэмоционального статуса (депрессии – ОШ=105; 95% ДИ 11-1022; $p<0,001$, тревоги – ОШ=85; 95% ДИ 9,1-793; $p<0,001$) и сна (соответственно при недостаточности витамина D – ОШ=8,3; 95% ДИ 2,2-31,2; $p=0,003$, при дефиците витамина D – ОШ=108,8; 95% ДИ 11,7-1008; $p<0,001$).

Впервые установлено, что на фоне модификации образа жизни комбинация препаратов метформина, мелатонина и холекальциферола у пациентов с МС и предиабетом, имеющих гиповитаминоз D, наиболее эффективна, при этом наблюдается как коррекция ведущих патогенетических звеньев данного синдрома – инсулинорезистентности (НОМА-IR) и системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α ,

ИЛ-6), – так и снижение массы тела, улучшение липидного профиля (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), гормонального (лептин, инсулин, серотонин в крови) и психоэмоционального статусов (депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность) с формированием рационального типа пищевого поведения и повышением качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость).

Впервые показано повышение эффективности терапии пациентам с МС без предиабета, имеющих гиповитаминоз D, на фоне модификации образа жизни и плейотропных эффектов препаратов мелатонина и холекальциферола: противовоспалительного (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), снижения инсулинорезистентности (НОМА-IR), гиполипидемического (ОХС, ХС ЛПНП), восстановления показателей гормонального (лептин, серотонин в крови) и психоэмоционального статусов (депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность) с формированием рационального типа пищевого поведения и повышением качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные в результате проведенного исследования данные значительно расширяют имеющиеся представления о совместной роли уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) в реализации предиабета, нарушений психоэмоционального статуса (депрессия, тревога) и субъективной характеристики сна у пациентов с МС. В работе определена необходимость скринингового обследования всех пациентов с МС для выявления гиповитаминоза D и сниженного уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) как факторов, отягощающих течение данного синдрома. Полученные новые результаты исследования обосновывают целесообразность коррекции сниженного уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) для предупреждения развития предиабета, нарушений психоэмоционального статуса (депрессия, тревога) и сна у пациентов с МС.

В настоящем исследовании научно обоснована необходимость персонализированной терапии МС, которая учитывает совместную роль уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25 (ОН) витамина D в крови), выявлены потенциальные предикторы, определяющие необходимость данного лечения. Установлены плейотропные эффекты препаратов мелатонина и холекальциферола (противовоспалительный, снижение инсулинорезистентности, гиполипидемический, восстановление показателей гормонального и психоэмоционального статусов с формированием рационального типа пищевого поведения и повышением качества сна) у пациентов с МС.

Результаты научно-исследовательской работы могут быть включены в дополнительные профессиональные программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей общей практики, терапевтов, эндокринологов, кардиологов. Полученные данные могут стать основой методических рекомендаций по разработке терапевтических схем лечения пациентов с МС.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры общей врачебной практики в раздел «Внутренние болезни» и кафедры терапии в разделы «Болезни сердечно-сосудистой системы» и «Эндокринные заболевания» НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Новокузнецк), а также кафедры психиатрии и наркологии в раздел «Психотерапия» ГБОУ ВПО «Тюменский

государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень). Полученные данные исследования применяют в работе МЛПУ «Городская клиническая больница № 5» (Новокузнецк), ГБУЗ КО «Новокузнецкий центр медицинской профилактики» (Новокузнецк), ГБУЗ КО «Междуреченская городская больница» (Междуреченск), ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» (Кемерово).

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели было проведено двухэтапное исследование на базе кафедры общей врачебной практики (семейного врача) НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ГБУЗ КО НГКБ № 5 (Новокузнецк). На первом этапе в рамках одномоментного (поперечного) исследования была установлена совместная роль уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) в реализации клинико-метаболического, гормонального и психоэмоционального статусов и качества сна у молодых пациентов с МС. На втором этапе было проведено проспективное сравнительное исследование с оценкой эффективности персонализированного лечения пациентов с МС, учитывающее совместное влияние уровня мелатонина и витамина D. На каждом этапе были выбраны методологически оправданные и высокоинформативные методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Для молодых пациентов с МС характерно снижение уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче – в 3 раза) и его десинхроноз (уплощение ночного пика и смещение на 3:00-6:00 часов, вместо 2:00-4:00 часов). Изменение гормонального статуса сопряжено с выраженностью абдоминального ожирения, системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), инсулинорезистентностью, АГ, гиперлептинемией, снижением уровня серотонина в сыворотке крови, нарушениями липидного (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) и пуринового обменов (МК), психоэмоционального статуса (эмоциогенный и экстернальный типы нарушения пищевого поведения, депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность) и качества сна (дневная сонливость, субъективная характеристика и продолжительность сна, САС).

2. Гиповитаминоз D (недостаточность и дефицит) у молодых пациентов с МС ассоциирован с существенным повышением показателей системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), инсулинорезистентностью (НОМА-IR), АГ, нарушениями гормонального (6-сульфатоксимелатонин в моче, инсулин, лептин, серотонин в крови) и психоэмоционального статусов (депрессия, тревога, личностная и реактивная тревожность) и качества сна (дневная сонливость и САС). Дефицит витамина D у пациентов с МС сопряжен с преобладанием показателей абдоминального ожирения (ОТ, ИМТ), нарушениями липидного (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) и пуринового обменов (МК), эмоциогенным типом пищевого поведения, снижением качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна).

3. Снижение уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже 57 нг/мл уже при оптимальном значении витамина D ассоциировано с основными патогенетическими звеньями МС (инсулинорезистентность (НОМА-IR) и системное воспаление (hsCRP)), а также гипергликемией, снижением концентрации серотонина в сыворотке крови, экстернальным типом нарушения пищевого поведения и нарушением сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость и САС). При этом дальнейшее снижение как уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонин в моче

ниже 41 нг/мл), так и витамина D (25(OH) витамин D в крови ниже 30 нг/мл) у пациентов с МС сопряжено с более выраженным изменением показателей абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП), САД, гормонального (снижение уровня серотонина в сыворотке крови, гиперлептинемия) и психоэмоционального статусов (экстернальный и эмоциогенный типы нарушения пищевого поведения, депрессия, реактивная и личностная тревожность, общая и психическая астения), а также качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость, САС).

4. Сочетание гиповитаминоза D и снижения уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 45 нг/мл и ниже у пациентов с МС повышает шанс выявления предиабета в 5,1 раза (ОШ=5,1; 95% ДИ 1,2-20,1), нарушений психоэмоционального статуса (депрессии – в 105 раз – ОШ=105; 95% ДИ 11-1022; тревоги – в 85 раз – ОШ=85; 95% ДИ 9,1-793) и сна (при недостаточности витамина D – в 8,3 раза ОШ=8,3; 95% ДИ 2,2-31,2, при дефиците витамина D – в 108,8 раза – ОШ=108,8; 95% ДИ 11,7-1008).

5. Персонализированный метод лечения пациентов с МС, учитывающий совместное влияние уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25(OH) витамина D в крови), способствует снижению медиаторов системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), инсулинорезистентности (НОМА-IR), абдоминального ожирения (ИМТ, вес, ОТ), улучшению показателей липидного обмена (при предиабете – ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ; без предиабета – ОХС, ХС ЛПНП), гормонального (лептин, серотонин в крови) и психоэмоционального статусов (депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность, общая астения) с формированием рационального типа пищевого поведения и повышением качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость).

Степень достоверности и апробация результатов

Выбор цели исследования и постановка задач, достаточная выборка клинического исследования, анализ полученных результатов и их корректная интерпретация, статистическая обработка данных, выполненная согласно принципам доказательной медицины, свидетельствуют о высокой достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, представленных в работе.

Результаты диссертационного исследования неоднократно были доложены и обсуждены на межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «МЕДИЦИНА XXI» (Новокузнецк, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики заболеваний и формирования здорового образа жизни среди населения Западной Сибири» (Новокузнецк, 2011, 2014); межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2012, 2014); Всероссийской научно-практической конференции «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке: приоритетные направления в диагностике и профилактике. Актуальные проблемы организации здравоохранения» (Новокузнецк, 2014); XIX Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: междисциплинарные аспекты медицины» (Ленинск-Кузнецк, 2015); X-ом Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015), V Съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2016); Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2016); IV Международном конгрессе «Профилактика и

лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход» (Москва, 2016); межрегиональной научно-практической конференции «Метаболический синдром. Современные возможности и дальнейшие перспективы терапии» (Новокузнецк, 2017).

Результаты диссертационной работы отмечены в рамках конкурса молодых терапевтов на X Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015), на V Съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2016), а также премией (II место в конкурсе молодых ученых) на Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2016).

Декларация личного участия автора. Автор принимал активное участие в разработке концепции и дизайна исследования, клиническом обследовании пациентов, проведении анкетирования, лечебных мероприятий, формировании базы данных, интерпретации полученных результатов, публикации материалов исследования, подготовке 5 заявок на изобретение и оформлении рукописи диссертации.

Публикации. По теме диссертации опубликована 61 научная работа, в том числе 19 – в журналах, включенных ВАК в перечень периодических изданий, рекомендуемых к публикации основных результатов диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Получено 5 патентов РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 346 страницах машинописного текста, содержит 84 таблицы и 60 рисунков, состоит из введения, 7 глав: обзора литературы, описания материала и методов исследования и 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 480 источников (257 отечественных и 223 зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Данное исследование проводилось на базе кафедры общей врачебной практики (семейного врача) НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ГБУЗ КО НГКБ № 5. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России (протокол № 43). Для достижения поставленной цели и решения задач было проведено двухэтапное исследование, в рамках которого были использованы критерии включения и исключения.

Критериями включения были пациенты с МС, диагностированным согласно критериям экспертов ВНОК (2009). Основной признак – это абдоминальное ожирение: у мужчин ОТ более 94 см и у женщин ОТ более 80 см. Дополнительными признаками считали: АГ с показателями АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., повышение уровня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение концентрации ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,2$ ммоль/л у женщин, повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, нарушение гликемии натощак (НГН) (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л). Наличие у пациента абдоминального ожирения и 2-х из дополнительных критериев являлись основанием для диагностирования у него МС; наличие информированного

согласия на участие в исследовании; возраст 18-44 года; длительное проживание (более 10 лет) в Новокузнецке. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

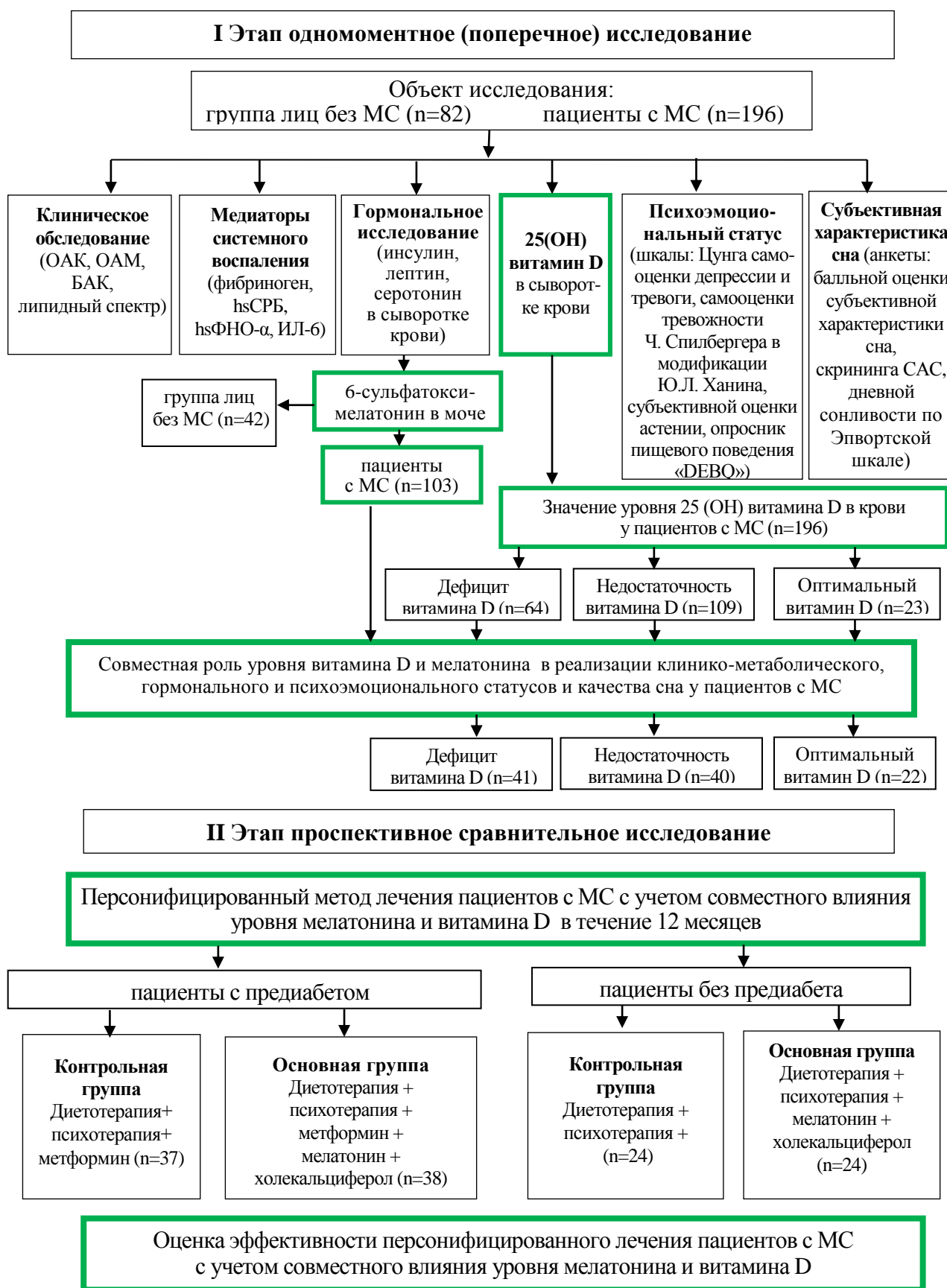


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями исключения были постменопаузальный МС; СД 1 и 2 типа; заболевания щитовидной железы и репродуктивной системы, требующие гормональной коррекции; терапия статинами, препаратами кальция, витамином D, β -блокаторами, глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными, гормональными контрацептивами; длительная и частая инсоляция; семейная гиперхолестеринемия (по данным анамнеза); хроническая болезнь почек с нарушением азотовыделительной функции; воспалительные заболевания кишечника, синдром жировой мальабсорбции; сопутствующие заболевания в стадии обострения, аллергические заболевания; беременность и лактация; посменная работа в ночное время суток; пациенты с диагнозом «нервная булимия» (F50.2) и «нервная анорексия» (F50.0). На втором этапе исследования дополнительно были исключены пациенты с МС, имеющие риск возникновения синдрома апноэ во сне (САС) (суммарный балл по анкете скрининга САС > 4) и морбидное ожирение (ИМТ > 40).

Распределение пациентов с МС и контрольной группы (без МС) в соответствии с использованными методами исследования на первом этапе представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов с МС и контрольной группы (без МС) в соответствии с использованными методами исследования на первом этапе

Методы исследования	Пациенты с МС, n	Контрольная группа (без МС), n
Клиническое обследование	196	82
Оценка метаболических нарушений	196	82
Определение в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) уровня медиаторов системного воспаления (фибриноген, hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6)	196	82
Оценка гормонального статуса в сыворотке крови методом ИФА (инсулин, лептин, серотонин)	196	82
Изучение суточного ритма мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) методом ИФА	103	42
Оценка уровня 25(ОН) витамина D в сыворотке крови методом ИФА	196	82
Изучение психоэмоционального статуса: - шкала Цунга самооценки депрессии и тревоги, - шкала самооценки тревожности Ч. Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина, - субъективная шкала оценки астении MFI-20 (С. Feuerstein, 1992), - диагностика пищевого поведения голландским опросником «DEBQ» (Т. Van Strien, 1986)	196	82
Оценка субъективной характеристики сна: - анкета балльной оценки субъективной характеристики сна, - анкета скрининга САС, - Эпвортская шкала дневной сонливости	196	82

На первом этапе в осенне-весенний период в рамках одномоментного (поперечного) исследования было обследовано 196 пациентов с МС (51% (n=100) – женщин, 49% (n=96) – мужчин, средний возраст 34,9 \pm 6,6 лет) и 82 человека контрольной группы с сопоставимыми демографическими (51,2%, (n=42) женщин и

48,8% (n=40) мужчин, $p=0,976$) и возрастными характеристиками (средний возраст $34,1 \pm 6,6$ лет, $p=0,2843$) без признаков МС (ОТ у женщин – < 80 см, у мужчин – < 94 см, АД $< 130/85$ мм рт. ст., ХС ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л, ХС ЛПВП $> 1,2$ ммоль/л, ТГ $< 1,7$ ммоль/л, глюкоза в плазме крови натощак $< 6,1$ ммоль/л), с нормальной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) $> 18,5$ и < 25 кг/м²), без жалоб и хронических заболеваний в стадии обострения, с учетом аналогичных критериев исключения из программы исследования.

Нарушение углеводного обмена (предиабет) зарегистрировали у 60,7% (n=119) пациентов с МС: НГН – у 50% (n=98), НТГ – у 10,7% (n=21).

При наличии АГ (уровень АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.) пациенты с МС (63,3%, n=124) принимали антигипертензивную терапию в индивидуально подобранных дозах. Так, монотерапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) получали 52,4% (n=65) пациентов с МС, комбинацию и-АПФ и диуретика – 38,7% (n=48), комбинацию блокаторов медленных кальциевых каналов и диуретика – 8,8% (n=11). При данной терапии целевой уровень АД ($< 130/85$ мм рт. ст.) регистрировали на протяжении исследования у всех пациентов с МС. Уровень мелатонина (особенности суточный экскреции 6-сульфатоксимелатонина в моче) изучали у 103 пациентов с МС (мужчин – 43,7% (n=45), женщин – 56,3% (n=58) в возрасте $34,8 \pm 6,5$ лет) и у 42 лиц контрольной группы (мужчин – 45,2% (n=19), женщин – 54,8% (n=23), в возрасте $35,2 \pm 5,5$ лет). Группы были сопоставимы по полу ($p=0,865$) и возрасту ($p=0,8715$).

На втором этапе было проведено проспективное сравнительное исследование. Разработан патогенетически обоснованный персонафицированный метод лечения у пациентов с МС с предиабетом и без предиабета с учетом совместного влияния уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25(ОН) витамина D в сыворотке крови). В каждой категории пациентов с МС в зависимости от проводимого лечения было выделено по две группы. Пациенты с МС и предиабетом – контрольная группа (n=37), основная группа (n=38) и пациенты без предиабета – контрольная группа (n=24) и основная группа (n=24). Оценку эффективности терапии у пациентов с МС проводили через 12 месяцев.

Диетологическую и психотерапевтическую помощь на втором этапе исследования изучаемые категории пациентов с МС (с предиабетом, без предиабета, в контрольных и основных группах) получали в рамках «Школы коррекции поведенческих факторов риска». При этом было проведено 5 занятий: в первые 6 месяцев – 3 занятия (1 раз в 2 месяца), затем еще 2 занятия (1 раз в 3 месяца) длительностью по 120 минут (60 минут диетолог, 60 минут – психотерапевт).

Пациентам с МС при наличии предиабета (в контрольной и основной группах) помимо дието- и психотерапии был рекомендован препарат метформин (Глюкофаж) с постепенной титрацией дозы до 1700 мг/сутки (850 мг в два приема) в течение 12 месяцев. В основной группе пациентам с МС и предиабетом дополнительно к указанному лечению проводили коррекцию концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) (препаратом Мелаксен) и уровня витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) (препаратом АкваДетрим).

Кроме рекомендованного в рамках исследования лечения, пациенты с МС и предиабетом при наличии АГ (в контрольной группе n=29, в основной – n=32) получали антигипертензивную терапию в индивидуально подобранных дозах: монотерапию и-АПФ – 37,9% (n=11) пациентов контрольной группы, 31,2% (n=10)

пациентов основной группы; комбинацию и-АПФ и диуретика – 62,1% (n=18) пациентов контрольной группы, 68,8% (n=22) пациентов основной группы.

Пациентам с МС (без предиабета и с предиабетом) в основных группах назначали препараты мелатонина (Мелаксен) в дозе 3 мг за 30 минут до сна в течение 6 месяцев и холекальциферола (АкваДетрим) – при недостаточности витамина D – в дозе 2000 МЕ в течение 12 месяцев, при дефиците витамина D – в дозе 4000 МЕ в течение 6 месяцев, затем дозу уменьшали до 2000 МЕ в течение последующих 6 месяцев.

Пациенты с МС (без предиабета) и гиповитаминозом D при наличии АГ (в контрольной группе n=14, в основной – n=14), кроме рекомендованного в рамках исследования лечения, получали антигипертензивную терапию в индивидуально подобранных дозах: монотерапию и-АПФ – 71,4% (n=10) пациентов контрольной группы и 78,6% (n=11) пациентов основной группы; комбинацию и-АПФ и диуретика – 28,6% (n=4) пациентов контрольной группы и 21,4% (n=3) пациентов основной группы. На фоне антигипертензивной терапии у всех пациентов с МС (без предиабета) фиксировали целевой уровень АД (<130/85 мм рт. ст.) на протяжении исследования.

Методы статистической обработки результатов

Количественные данные были представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 нижнего и верхнего квартиля (Q_{25} ; Q_{75}), качественные признаки показаны в виде абсолютных значений (n) и процентной доли (%). Сравнения независимых групп по качественному показателю проводились в ходе анализа таблиц сопряжённости критерием Хи-квадрат Пирсона. В случае статистической значимости омнибусного теста проводились апостериорные тесты методом Хи-Квадрат с поправкой Холма-Бонферрони. Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ≤ 5) оценку статистической значимости проводили с помощью точного критерия Фишера. В качестве показателя величины эффекта рассчитывалось отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. Сравнение двух независимых выборок по количественному показателю проводили с помощью критерия Манна-Уитни, а нескольких – по количественному показателю с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для множественных апостериорных сравнений использовали критерий Данна. Сравнения между уровнями нескольких переменных по количественному показателю проводились в ходе многофакторного робастного дисперсионного анализа по медианам (пакет `quantreg v. 5.51`). Множественные апостериорные сравнения средних в рамках дисперсионного комплекса проводили методом Данна. Сравнение двух связанных выборок по количественному показателю осуществляли с помощью критерия Вилкоксона. В качестве величины эффекта рассчитывалась медиана разности выборок и её 95% доверительный интервал (методом Ходжеса-Лемана). Для сравнения интенсивности сдвига (медиан разности связанных выборок) в двух группах исследования применялся критерий Муда. Для поиска связей между количественными показателями использовали ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Для анализа зависимости качественного дихотомического отклика от количественного показателя и прогноза риска использовалась модель бинарной логистической регрессии с последующим построением ROC-кривых. Проверка значимости отличия площади под ROC-кривой от 0,5 проводилась по z-критерию, точка оптимального разделения групп по величине исследуемого показателя находилась по критерию Юдена. Расчёты и графические построения выполнены в пакете R (version 3.6.1). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Роль уровня мелатонина в реализации клинического, гормонального и психоэмоционального статусов и качества сна у молодых пациентов с метаболическим синдромом

В молодом возрасте при МС было выявлено достоверное снижение среднесуточного уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) в 3 раза (дневного – в 2,4 раза и ночного – в 3,4 раза) (Таблица 2) и нарушение ритма его экскреции (уплощение ночного физиологического пика и смещение на 3:00-6:00 часов, вместо 2:00-4:00 часов), по сравнению с контрольной группой (без МС) (Рисунок 2).

Таблица 2 – Показатели 6-сульфатоксимелатонина в моче у пациентов с МС и лиц контрольной группы (без МС), *Me* (Q_{25} ; Q_{75})

Группы	Концентрация 6-сульфатоксимелатонина, нг/мл		
	среднесуточная	дневная	ночная
Пациенты с МС (n=103)	20,1 (20,2; 22,9)	14,5 (14,4; 16,0)	37,0 (32,0; 48,0)
Контрольная (без МС) (n=42)	60,3 (54,2; 73,5)*	35,5 (30,1; 45,9)*	128,3 (120,4; 136,5)*

Примечание: n – количество исследуемых, * достоверность различий – $p < 0,001$, между пациентами с МС (метаболическим синдромом) и лиц без метаболического синдрома с использованием критерия U-теста Манна-Уитни.

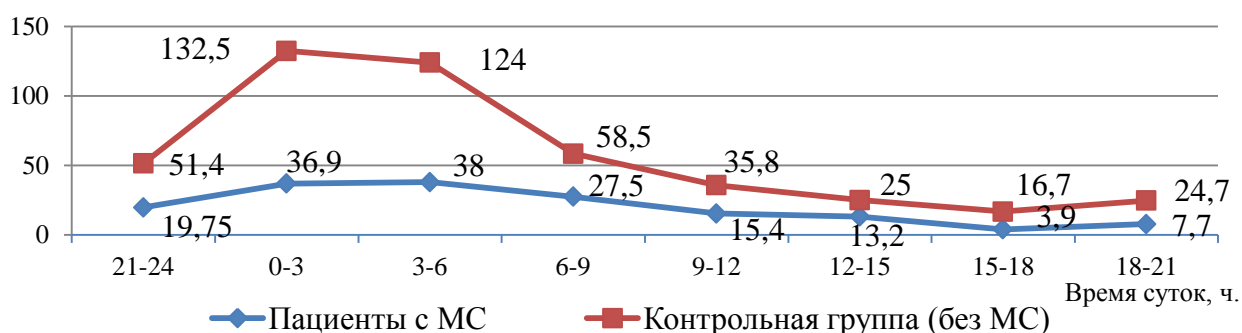


Рисунок 2 – Суточный ритм экскреции 6-сульфатоксимелатонина в моче у пациентов с МС и контрольной группы (без МС), нг/мл

Для определения взаимосвязи между уровнем мелатонина (6-сульфатоксимелатонином в моче) и клинико-лабораторными показателями пациенты с МС были распределены по ночному значению метаболита мелатонина ниже медианы (≤ 37 нг/мл) и выше медианы (> 37 нг/мл) (Таблица 3).

В результате, у пациентов с МС при уровне мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) 37 нг/мл и ниже (ниже медианы) зарегистрировано наиболее выраженное изменение изучаемых клинико-лабораторных показателей как основных патогенетических составляющих МС – абдоминального ожирения (ОТ, ИМТ), инсулинорезистентности (НОМА-IR) и системного воспаления (hsФНО- α , hsСРБ, ИЛ-6), так и показателей липидного (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) и пуринового (МК) обменов, АД, гормонального статуса (серотонин, лептин, инсулин в крови). Полученные результаты согласуются с данными литературы [Mulder I.I. et al., 2009; Рапопорт С.И. и соавт., 2013; Cardinali D.P. et al., 2017; Reutrakula S. et al., 2017], указывая на неоспоримую роль мелатонина при МС.

Таблица 3 – Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей и уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) у пациентов с МС, $Me (Q_{25}; Q_{75})$

Показатели	Уровень 6-сульфатоксимелатонина		U(p) ¹
	Ниже медианы (≤ 37 нг/мл) (n=63)	Выше медианы (> 37 нг/мл) (n=52)	
ИМТ, кг/м ²	33,8 (31,3; 36,1)	30,2 (28,4;31,6)	5,3 (<0,001)
ОТ, см	97 (90; 112)	85 (80; 96)	4,2 (<0,001)
Инсулин, мкМЕ/мл	19,4 (16,0; 22,5)	14,0 (11,8; 17,6)	5,3 (<0,001)
НОМА-IR	5,4 (4,2; 6,3)	3,5 (2,6; 4,4)	5,1 (<0,001)
ОХС, ммоль/л	5,9 (5,6; 6,0)	5,3 (4,8; 5,8)	4,1 (<0,001)
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 (3,4; 4,4)	3,3 (2,8; 3,7)	4,3 (<0,001)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,0; 1,4)	1,4 (1,3; 1,5)	2,2 (0,030)
ТГ, ммоль/л	1,8 (1,5; 2,4)	1,6 (1,4; 1,9)	2,6 (0,009)
МК, мкмоль/л	377 (300; 467)	330 (288; 390)	3 (0,050)
САД, мм рт.ст	139 (128; 145)	125 (121; 135)	4,4 (<0,001)
ДАД, мм рт.ст	87 (80; 90)	82 (80; 87)	2,6 (0,009)
hsCRP, мг/л	4,1 (3,4; 4,8)	3,0 (2,7; 3,6)	4,9 (<0,001)
hsФНО- α , пг/мл	4,9 (3,9; 5,9)	2,9 (2,0; 3,9)	5,3 (<0,001)
ИЛ-6, пг/мл	7,0 (5,9; 8,0)	5,3 (4,8; 6,4)	5 (<0,001)
Лептин, нг/мл	22,0 (16,8; 31,0)	14,9 (8,9; 19,0)	4,3 (<0,001)
Серотонин, нг/мл	69 (56; 80)	145 (91; 167)	6,9 (<0,001)

При распределении пациентов с МС по типам пищевого поведения согласно уровню мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) было выявлено увеличение частоты нарушений пищевого поведения (98,4%) при значении метаболита мелатонина 37 нг/мл и ниже (ниже медианы). При этом преобладали эмоциогенный (54%, $p < 0,001$) и экстернальный типы нарушения пищевого поведения (33,3%, $p = 0,006$). При уровне мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) 37 нг/мл и ниже (ниже медианы) у пациентов с МС наблюдали более выраженные изменения показателей психоэмоционального статуса, в отличие от пациентов с МС с уровнем метаболита в моче выше данного значения (Таблица 4).

Таблица 4 – Взаимосвязь показателей психоэмоционального статуса и уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) у пациентов с МС, $Me (Q_{25}; Q_{75})$

Показатели	Уровень 6-сульфатоксимелатонина		U (p)
	Ниже медианы (≤ 37 нг/мл) (n=63)	Выше медианы (> 37 нг/мл) (n=52)	
Шкала депрессии Цунга, баллы	51 (42; 55)	36 (29; 43)	5 (<0,001)
Шкала тревоги Цунга, баллы	42 (32; 46)	32 (25; 41)	2,6 (0,008)
Шкала тревожности Спилбергера, баллы:			
	реактивная	37 (29; 46)	28 (24; 37)
личностная	42 (29; 47)	31 (26; 41)	3,1 (0,002)

Низкий уровень мелатонина может являться основной причиной уменьшения уровня серотонина в головном мозге и опосредованно влиять на функции гипоталамо-гипофизарной системы и быть маркером психоэмоциональных нарушений [Witterberg L. et al., 1979; Джериева И.С. и соавт., 2011]. При уровне мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) 37 нг/мл и ниже (ниже медианы) у пациентов с МС наблюдалось значительное снижение показателей качества сна, в отличие от пациентов со значением метаболита мелатонина выше 37 нг/мл (выше медианы) (Таблица 5).

Т а б л и ц а 5 – Показатели качества сна согласно уровню мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) у пациентов с МС, *Me* (Q_{25} ; Q_{75})

Показатели	Уровень 6-сульфатоксимелатонина		U (p)
	Ниже медианы (≤ 37 нг/мл) (n=63)	Выше медианы (> 37 нг/мл) (n=52)	
Анкета субъективной характеристики сна, баллы	18 (16; 20)	25 (21; 26)	6,6 (<0,001)
Продолжительность сна, часы	7 (7; 7)	8 (7; 8)	5,2 (<0,001)
Эпвортская шкала дневной сонливости, баллы	14 (10; 15)	3 (1; 11)	5,6 (<0,001)
Анкета скрининга САС, баллы	3 (2; 4)	1 (1; 2)	6 (<0,001)

Таким образом, снижение уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) у молодых пациентов с МС сопряжено с нарушениями клинко-метаболического (ОТ, ИМТ, hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6, НОМА-IR, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, МК, АГ), гормонального (инсулин, лептин, серотонин) и психоэмоционального статусов (эмоциогенный и экстернальный типы нарушения пищевого поведения, депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность), качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость, САС).

Уровень витамина D в формировании клинического, гормонального и психоэмоционального статусов и качества сна у молодых пациентов с метаболическим синдромом

Согласно протоколу исследования, был определен уровень витамина D (25(ОН) витамина D в крови) у пациентов с МС и у лиц контрольной группы (без МС). Оптимальные значения витамина D зарегистрировали у 11,7% (n=23) пациентов с МС и у 42,7% (n=35) лиц контрольной группы ($\chi^2=33,538$, $p<0,001$). Недостаток отметили у 55,6% (n=109) пациентов с МС и у 57,3% (n=47) лиц контрольной группы ($\chi^2=0,068$, $p=0,794$). Дефицит витамина D (32,7%, n=64) выявили только у пациентов с МС. При оценке общего уровня витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) установлено его достоверное снижение (24,0 (18,0; 27,85) нг/мл) у пациентов с МС по сравнению с контрольной группой, без МС (29,15 (27,0; 39,9) нг/мл, $p<0,001$). Полученные данные находят подтверждение у ряда исследователей, которые отмечают, что при МС наблюдается более значимое снижение уровня витамина D [Pittas A.G. et al., 2006; Wang T.J. et al., 2008; Talaei A. et al., 2013; Mansouri M. et al., 2018]. Не вызывает сомнения, что Новокузнецк расположен в зоне дефицита солнечных дней и особенно ультрафиолетовых лучей В типа, необходимых для синтеза предшественников витамина D в коже. Фактор дефицита инсоляции присутствовал как у пациентов с МС, так и у лиц контрольной группы, учитывая, что в исследование были включены только люди, длительно проживающие в одном регионе.

Для изучения роли витамина D в реализации МС было сформировано три группы пациентов с МС, сопоставимых по возрасту и полу, согласно уровню витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) (Таблица 6).

Таблица 6 – Клинико-метаболический профиль и гормональный статус пациентов с МС согласно уровню витамина D (25 (ОН) витамина D в крови), $Me (Q_{25}; Q_{75})$

Показатели	Уровень 25 (ОН) витамина D			N(p) ¹	Парные сравнения p ²
	дефицит (n=64)	недостаточность (n=109)	оптимальный (n=23)		
1	2	3	4	5	6
25 (ОН) витамин D, нг/мл	16,2 (11,8; 18,4)	26,3 (24,0; 28,0)	36,7 (34,5; 39,9)	83,8 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ <0,001
ОТ, см	108 (94; 116)	86 (82; 92)	92 (82; 96)	36,7 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,300
ИМТ, кг/м ²	35,0 (33,0; 36,7)	30,5 (29,0; 32,0)	29,9 (28,4; 31,3)	43,5 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,290
Инсулин, мкМЕ/мл	19,0 (16,0; 23,0)	17,5 (13,0; 19,4)	13,4 (12,0; 14,9)	27,7 (<0,001)	p ¹⁻² =0,020 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ <0,001
НОМА-IR	5,6 (4,6; 6,3)	4,1 (3,1; 5,5)	2,8 (2,4; 3,8)	36,7 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,003
ОХС, ммоль/л	6,0 (5,6; 6,1)	5,5 (5,0; 5,9)	5,2 (4,9; 5,8)	15,3 (<0,001)	p ¹⁻² =0,006 p ¹⁻³ =0,002 p ²⁻³ =0,940
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,2 (3,7; 4,5)	3,3 (2,9; 3,9)	3,2 (2,8; 3,4)	33,1 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,360
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,9; 1,3)	1,4 (1,3; 1,5)	1,4 (1,3; 1,6)	24,6 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,250
ТГ, ммоль/л	2,3 (1,8; 2,8)	1,6 (1,5; 1,8)	1,5 (1,3; 1,6)	33,2 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,090
САД, мм рт.ст.	140 (133; 146)	133 (127; 140)	121 (119; 124)	38,3 (<0,001)	p ¹⁻² =0,010 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ <0,001
ДАД, мм рт.ст.	87 (82; 90)	86 (80; 89)	80 (78; 80)	29,2 (<0,001)	p ¹⁻² =0,160 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ <0,001
МК, мкмоль/л	456 (365; 498)	343 (297; 377)	294 (250; 355)	26,6 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,170
hsСРБ, мг/л	4,2 (3,9; 5,1)	3,4 (2,9; 3,9)	2,7 (2,5; 2,9)	47,9 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,001
hsФНО-α, пг/мл	5,3 (4,5; 6,5)	3,8 (3,0; 4,8)	1,9 (1,3; 2,3)	63,2 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ <0,001

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
ИЛ-6, пг/мл	7,4 (6,8; 8,0)	6,0 (5,1;6,6)	4,6 (4,2;5,1)	51,3 (<0,001)	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
Лептин, нг/мл	23,0 (19,0; 32,0)	19,0 (15,0; 23,0)	7,7 (6,3; 9,1)	48,2 (<0,001)	$p^{1-2}=0,010$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
Серотонин, нг/мл	70 (60; 80)	88 (60; 125)	160 (150; 180)	41,7 (<0,001)	$p^{1-2}=0,020$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$
6-сульфатокси-мелатонин, нг/мл	33,0 (29,0; 36,0)	41,0 (35,0; 48,2)	56,8 (37,0 66,0)	38,3 (<0,001)	$p^{1-2}=0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}=0,006$

Примечание: применяли критерий $H(p)^1$ – Краскела-Уоллиса, парные сравнения² – апостериорный критерий Данна; p^{1-2} – статистические различия между пациентами с дефицитом и недостаточностью витамина D, p^{1-3} – статистические различия между пациентами с дефицитом и оптимальным уровнем витамина D, p^{2-3} – статистические различия между пациентами с недостаточностью и оптимальным уровнем витамина D.

При МС и гиповитаминозе D (дефицит и недостаточность витамина D) отмечены более выраженные нарушения клинко-метаболического профиля пациентов с преобладанием показателей системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), инсулинорезистентности (НОМА-IR), повышенного уровня АД (САД, ДАД), а также изменения показателей гормонального статуса (инсулин, лептин, серотонин в крови, 6-сульфатоксимелатонин в моче) (в отличие от пациентов с оптимальным значением витамина D). Дефицит витамина D у пациентов с МС был сопряжен с превалированием показателей абдоминального ожирения (ОТ, вес, ИМТ), нарушениями пуринового (МК) и липидного обменов с повышением атерогенных фракций (ОХС, ХС ЛПНП, ТГ) и снижением антиатерогенных (ХС ЛПВП) (в отличие от пациентов с оптимальным уровнем и недостаточностью витамина D).

Полученные нами результаты (Таблица 6) указывают на более выраженные нарушения клинко-метаболического и гормонального статусов у молодых пациентов с МС и гиповитаминозом D (особенно с дефицитом витамина D). В ряде зарубежных исследований также отмечена связь витамина D с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, маркерами системного воспаления и отдельными компонентами МС [Chiu K.C. et al., 2004; Raygan F. et al., 2018; Mansournia M.A. et al., 2018].

Со снижением уровня витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) у пациентов с МС регистрировали увеличение частоты нарушений пищевого поведения, что может быть связано с выявленными поведенческими факторами риска у пациентов с МС (преобладание в рационе легкоусвояемых углеводов, недостаточное употребление рыбы и морепродуктов и гиподинамия), влияющими на обеспеченность организма витамином D. Эмоциогенный тип нарушения пищевого поведения преобладал у пациентов с МС и дефицитом витамина D (68,8%) по сравнению с пациентами, имеющими недостаточность витамина D (20,2%, $p=0,001$) и его оптимальное значение (17,4%, $p=0,001$). Некоторые исследователи также отмечают связь гиповитаминоза D с тревожностью и депрессией [Alavi N.M. et al., 2018; Altunsoy N. et al., 2018; Fazelian S. et al., 2019; Mohaddesi H. et al., 2019].

При снижении уровня витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) фиксировали более выраженные нарушения психоэмоционального статуса (депрессия, тревога, тревожность) у пациентов с МС (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение показателей психоэмоционального статуса у пациентов с МС согласно уровню витамина D (25 (ОН) витамина D в крови), *Me* (Q_{25} ; Q_{75})

Показатели	Уровень 25 (ОН) витамина D			H (p) ¹	Парные сравнения p ²
	дефицит (n=64)	недостаточность (n=109)	оптимальный (n=23)		
Шкала депрессии Цунга, баллы	51 (47; 55)	42 (38; 49)	28 (25; 29)	49,9 (<0,001)	p ¹⁻² =0,004 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ <0,001
Шкала тревоги Цунга, баллы	44 (40; 46)	39 (29; 45)	24 (22; 26)	40,8 (<0,001)	p ¹⁻² =0,020 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ <0,001
Шкала тревожности Спилбергера, баллы: - реактивная	38 (32; 46)	32 (28; 44)	24 (22; 25)	52,9 (<0,001)	p ¹⁻² =0,040 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ <0,001
- личностная	44 (31; 49)	36 (31; 43)	25 (23; 26)	49,8 (<0,001)	p ¹⁻² =0,140 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ <0,001

Примечание: применяли критерий H (p)¹ – Краскела-Уоллиса, парные сравнения² – апостериорный критерий Данна; p¹⁻² – статистические различия между пациентами с дефицитом и недостаточным уровнем витамина D, p¹⁻³ – статистические различия между пациентами с дефицитом и оптимальным уровнем витамина D, p²⁻³ – статистические различия между пациентами с недостаточностью и оптимальным уровнем витамина D.

У пациентов с МС и дефицитом витамина D, в отличие от пациентов с недостаточностью и оптимальным уровнем витамина D, наблюдалась более высокая частота и выраженность субъективных нарушений сна (Таблица 8).

Таблица 8 – Субъективная характеристика сна при различном уровне витамина D (25 (ОН) – витамина D в крови) у пациентов с МС, *Me* (Q_{25} ; Q_{75})

Показатели	Уровень витамина D			H (p) ¹	p ²
	дефицит (n=64)	недостаточность (n=109)	оптимальный (n=23)		
Анкета субъективной характеристики сна, баллы	18 (16; 19)	21 (19; 25)	25 (22; 26)	36,8 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,210
Продолжительность сна, часы	7 (7; 7)	7 (7; 8)	7 (7; 8)	31,1 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,710
Эпвортская шкала дневной сонливости, баллы	15 (11; 15)	10 (3; 13)	3 (1; 5)	44,8 (<0,001)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,003
Анкета скрининга САС, баллы	3 (2; 4)	2 (1; 2)	1 (0; 1)	29,5 (<0,001)	p ¹⁻² =0,002 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻³ =0,006

Примечание: H (p)¹ – Краскела-Уоллиса, парные сравнения p² – апостериорный критерий Данна; p¹⁻² – статистические различия между пациентами с дефицитом и недостаточностью витамина D, p¹⁻³ – статистические различия между пациентами с дефицитом и оптимальным уровнем витамина D, p²⁻³ – статистические различия между пациентами с недостаточностью и оптимальным уровнем витамина D.

По анкете субъективной характеристики сна пограничные значения и нарушения сна (от 21 балла и менее) выявили у 56,9% (n=62) пациентов с МС и недостаточностью витамина D и у 78,1% (n=50) пациентов с дефицитом витамина D ($\chi^2=6,635$, $p=0,005$). Дневная сонливость и повышенный риск САС преобладали у пациентов с МС и гиповитаминозом D (дефицит и недостаточность витамина D), в отличие от пациентов, имеющих оптимальный уровень витамина D. Полученные нами данные совпадают с результатами зарубежных исследований, которые показывают связь сниженного уровня 25(ОН) витамина D (в крови) и нарушения качества сна (уменьшение продолжительности сна, увеличение частоты и выраженности дневной сонливости, а также риск САС) [Andersen M.L. et al., 2012; Salepci V. et al., 2017; Archontogeorgis K. et al., 2018; Gao Q. et al., 2018].

Выявленная в ходе исследования тесная связь сниженного уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) указывает на возможный механизм реализации их дополнительных плеiotропных эффектов у пациентов с МС, что послужило основанием для следующего этапа исследования.

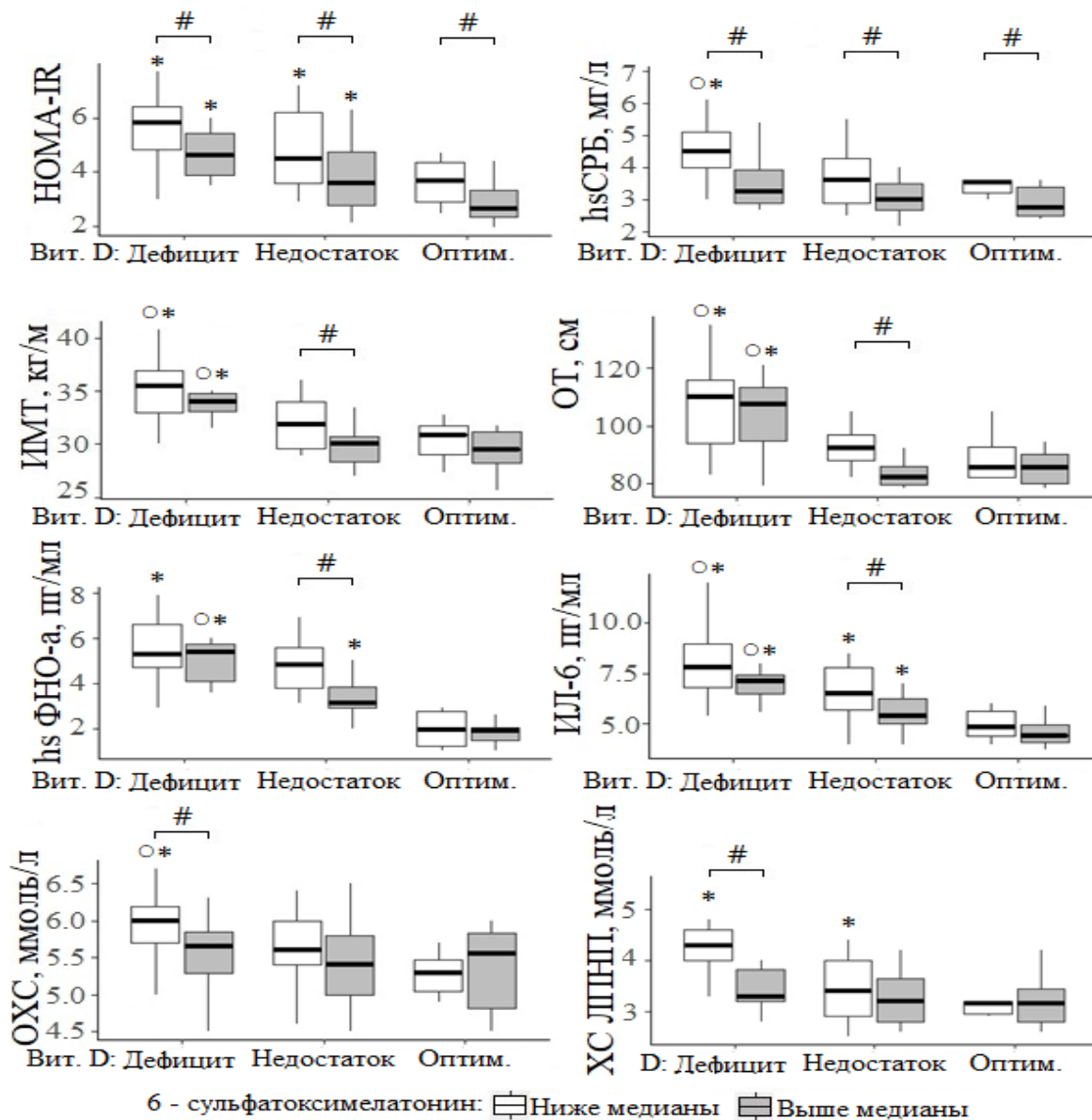
Совместная роль уровня мелатонина и витамина D в реализации клинико-лабораторного профиля, психоэмоционального статуса и качества сна у молодых пациентов с метаболическим синдромом

Пациенты с МС при различном значении витамина D (дефицит, недостаточность, оптимальный) были дополнительно разделены на группы по уровню мелатонина (ниже/выше медианы в каждой категории витамина D). Выделены пациенты с уровнем мелатонина ниже групповых медиан (с дефицитом витамина D и уровнем мелатонина ниже 33 нг/мл, с недостаточностью витамина D и уровнем мелатонина ниже 41 нг/мл, с оптимальным значением витамина D и уровнем мелатонина ниже 57 нг/мл), а также пациенты с уровнем мелатонина выше групповых медиан (с дефицитом витамина D и уровнем мелатонина выше 33 нг/мл, с недостаточностью витамина D и уровнем мелатонина выше 41 нг/мл, с оптимальным значением витамина D и уровнем мелатонина выше 57 нг/мл).

В результате было выявлено, что основные патогенетические составляющие МС – абдоминальное ожирение (ОТ, вес, ИМТ), системное воспаление (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6) и инсулинорезистентность (глюкоза, инсулин, НОМА-IR), а также показатели гормонального статуса (лептин, серотонин в крови), липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП) и АД (САД) – у пациентов с МС зависят как от значения витамина D (25 (ОН) витамина D в крови), так и от уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче). При этом индекс инсулинорезистентности НОМА-IR и концентрация hsCRP у молодых пациентов с МС взаимосвязаны с уровнем мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) на каждом значении витамина D. При уровне мелатонина ниже медианного значения наблюдались более выраженные нарушения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и концентрации hsCRP в отличие от пациентов с уровнем мелатонина выше групповых медиан (33 нг/мл при дефиците, 41 нг/мл при недостаточности и 57 нг/мл при оптимальном уровне витамина D). При этом у пациентов с гиповитаминозом D выявлены более существенные изменения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и концентрации hsCRP, чем у пациентов с оптимальным уровнем витамина D (Рисунок 3).

Показатели абдоминального ожирения (ОТ, вес, ИМТ), системного воспаления (hsФНО- α , ИЛ-6), углеводного обмена (глюкоза) у пациентов с МС были

взаимосвязаны с уровнем мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) при недостаточности витамина D. Выраженность показателей абдоминального ожирения (ОТ, вес, ИМТ) при недостаточности витамина D статистически значимо была больше у пациентов с уровнем мелатонина ниже 41 нг/мл, чем у пациентов со значением мелатонина выше указанного. В зависимости от уровня витамина D более выраженные изменения антропометрических показателей (ОТ, вес, ИМТ) отмечены у пациентов с МС и дефицитом витамина D (в отличие от пациентов с недостаточностью и оптимальным значением витамина D) (Рисунок 3).



Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с оптимальным уровнем витамина D, $p \leq 0,05$, o – статистически значимые различия по сравнению с недостатком витамина D, $p \leq 0,05$, # – статистически значимые различия между уровнями мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче), $p \leq 0,05$.

Рисунок 3 – Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, показатели абдоминального ожирения (ИМТ, ОТ), системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), ОХС и ХС ЛПНП у пациентов с МС в зависимости от уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25 (ОН) витамина D в крови)

Выраженность нарушений показателей системного воспаления (hsФНО- α , ИЛ-6) у молодых пациентов с МС с недостаточностью витамина D и уровнем

мелатонина выше 41 нг/мл статистически значимо была меньше, чем у пациентов с мелатонином ниже данного значения. В зависимости от уровня витамина D наиболее значительные изменения показателей системного воспаления (hsФНО- α , ИЛ-6) выявлены у пациентов с гиповитаминозом D (дефицит и недостаточность витамина D) по сравнению с пациентами, имеющими оптимальное значение витамина D. Данная тенденция наблюдалась при уровне мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) выше и ниже медианы (Рисунок 3).

Концентрация глюкозы у молодых пациентов с МС была взаимосвязана с уровнем мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) при недостаточности витамина D. Гипергликемия у молодых пациентов с МС с оптимальным значением витамина D и уровнем мелатонина выше 57 нг/мл, а также с недостаточностью витамина D и уровнем мелатонина выше 41 нг/мл статистически значимо была менее выраженной по сравнению с пациентами, имеющими уровень мелатонина ниже соответствующих значений. Значительные изменения уровня гликемии выявлены у пациентов с МС и дефицитом витамина D (в отличие от пациентов с недостаточностью и оптимальным уровнем витамина D).

При рассмотрении показателей липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) у пациентов с МС была зарегистрирована взаимосвязь уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) только с концентрацией ОХС и ХС ЛПНП при дефиците витамина D. Концентрация ОХС, ХС ЛПНП у пациентов с МС различалась в зависимости от значения витамина D только при уровне мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже медианы. Так, более выраженные нарушения показателей липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП) наблюдались у пациентов с МС и дефицитом витамина D при уровне метаболита мелатонина ниже 33 нг/мл в отличие от пациентов, имеющих значение мелатонина выше указанного. Более значительные нарушения концентрации ОХС, ХС ЛПНП выявлены у пациентов с МС и дефицитом витамина D (в отличие от пациентов с недостаточностью и оптимальным уровнем витамина D) (Рисунок 3). Дефицит витамина D у пациентов с МС ассоциировался с более высоким (по сравнению с оптимальным уровнем и недостаточностью витамина D) значением концентрации ТГ и с более низким уровнем ХС ЛПВП. Концентрация показателей липидного обмена – ХС ЛПВП, ТГ у пациентов с МС с оптимальным уровнем и недостаточностью витамина D не различалась.

При анализе показателей АД в зависимости от значения витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) и уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) у пациентов с МС выявлено, что уровень САД взаимосвязан с метаболитом мелатонина при недостаточности и дефиците витамина D. Но показатель ДАД был взаимосвязан только с уровнем витамина D. Более выраженный уровень САД отмечен у пациентов с МС с гиповитаминозом D и уровнем мелатонина ниже медианного (при дефиците витамина D – 33 нг/мл, при недостаточности – 41 нг/мл), чем у пациентов со значением мелатонина выше групповых медиан. В целом повышенный уровень АД (САД, ДАД) у молодых пациентов с МС ассоциировался как с дефицитом, так и с недостаточностью витамина D.

Показатели гормонального статуса (лептин, серотонин, инсулин в крови) у пациентов с МС зависели как от уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче), так и от недостаточности и дефицита витамина D. Концентрация лептина у пациентов с МС различалась в зависимости от значения витамина D только при уровне 6-сульфатоксимелатонина ниже медианы. Более выраженная гиперлептинемия была выявлена у пациентов с МС с гиповитаминозом D и уровнем мелатонина ниже

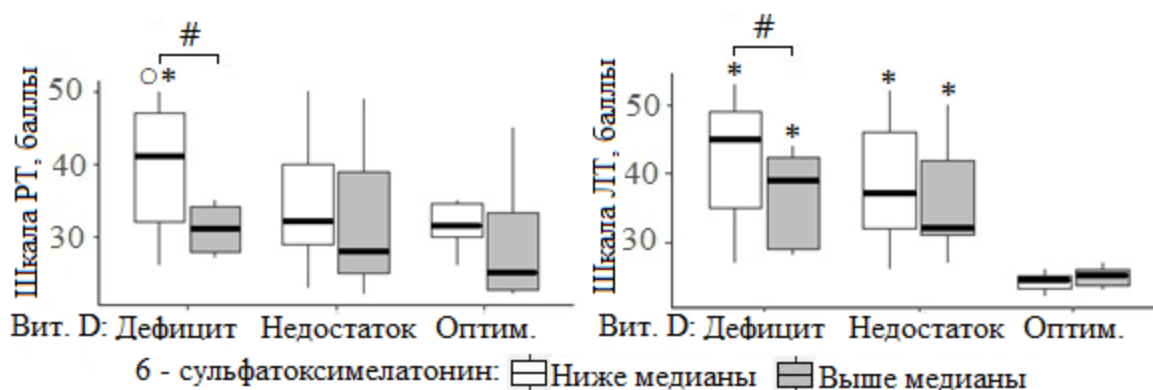
41 нг/мл (при недостаточности витамина D) и 33 нг/мл (при дефиците витамина D) в отличие от пациентов с уровнем мелатонина выше указанных значений. Концентрация серотонина у пациентов с МС статистически значимо была выше при уровне мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) выше медианы (33 нг/мл – при дефиците, 41 нг/мл – при недостаточности и 57 нг/мл – при оптимальном уровне витамина D), чем при значении метаболита мелатонина ниже медианы, независимо от уровня витамина D. При этом более высокое значение серотонина отмечено у пациентов с МС и оптимальным уровнем витамина D (в отличие от пациентов с недостаточностью и дефицитом витамина D). Наиболее низкий уровень серотонина зафиксирован у пациентов с гиповитаминозом D и уровнем мелатонина ниже медианы. Более выраженная гиперинсулинемия наблюдалась у пациентов с МС с гиповитаминозом D и уровнем мелатонина ниже 41 нг/мл (при недостаточности витамина D) и 33 нг/мл (при дефиците витамина D) в отличие от пациентов с уровнем мелатонина выше указанных значений. Концентрация инсулина не различались у пациентов с МС, имеющих дефицит и недостаточность витамина D.

Показатели психоэмоционального статуса (депрессия, реактивная и личностная тревожность, общая и психическая астения) у молодых пациентов с МС зависели как от значения витамина D (25 (ОН) витамина D в крови), так и от уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче). Однако у некоторых показателей психоэмоционального статуса (шкала тревоги Цунга, физическая астения, пониженная активность, снижение мотивации) отметили зависимость только от значения витамина D (25 (ОН) витамина D в крови), взаимосвязь уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) с данными показателями была опосредована сильной корреляцией со значением витамина D. Более выраженные нарушения показателей психоэмоционального статуса (в частности депрессия, тревога, личностная тревожность) зарегистрированы у пациентов с МС и дефицитом витамина D (по сравнению с пациентами с оптимальным уровнем и недостаточностью витамина D). Выраженность депрессии (шкала Цунга) у пациентов с МС зависела как от уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче), так и от значения витамина D, его недостаточности и дефицита. При этом наибольшая выраженность депрессии у пациентов с МС наблюдалась при дефиците витамина D и уровне мелатонина ниже 33 нг/мл, а также недостаточности витамина D и уровне мелатонина ниже 41 нг/мл (в отличие от пациентов с показателями мелатонина выше соответствующих значений).

Показатели общей и психической астении у молодых пациентов с МС зависели от уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) при дефиците витамина D. Более выраженные нарушения показателей общей и психической астении наблюдались у пациентов с дефицитом витамина D и уровнем мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже 33 нг/мл (в отличие от пациентов, имеющих показатели выше данного значения). При уровне мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) выше медианы показатели общей и психической астении не зависели от концентрации витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) и были при дефиците и недостаточности витамина D на уровне, сопоставимом с его оптимальным значением.

Повышенное значение личностной и реактивной тревожности у молодых пациентов с МС было взаимосвязано с уровнем мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) только при дефиците витамина D. Также было установлено, что при дефиците витамина D и уровне мелатонина ниже 33 нг/мл у пациентов с МС наблюдается более выраженная тревожность (реактивная и личностная), в отличие от пациентов с уровнем мелатонина выше данного значения. При уровне мелатонина

(6-сульфатоксимелатонина в моче) выше медианы показатель реактивной тревожности у пациентов с МС не зависел от значения витамина D и был при дефиците и недостаточности витамина D на уровне, сопоставимым с оптимальным значением витамина D (Рисунок 4).



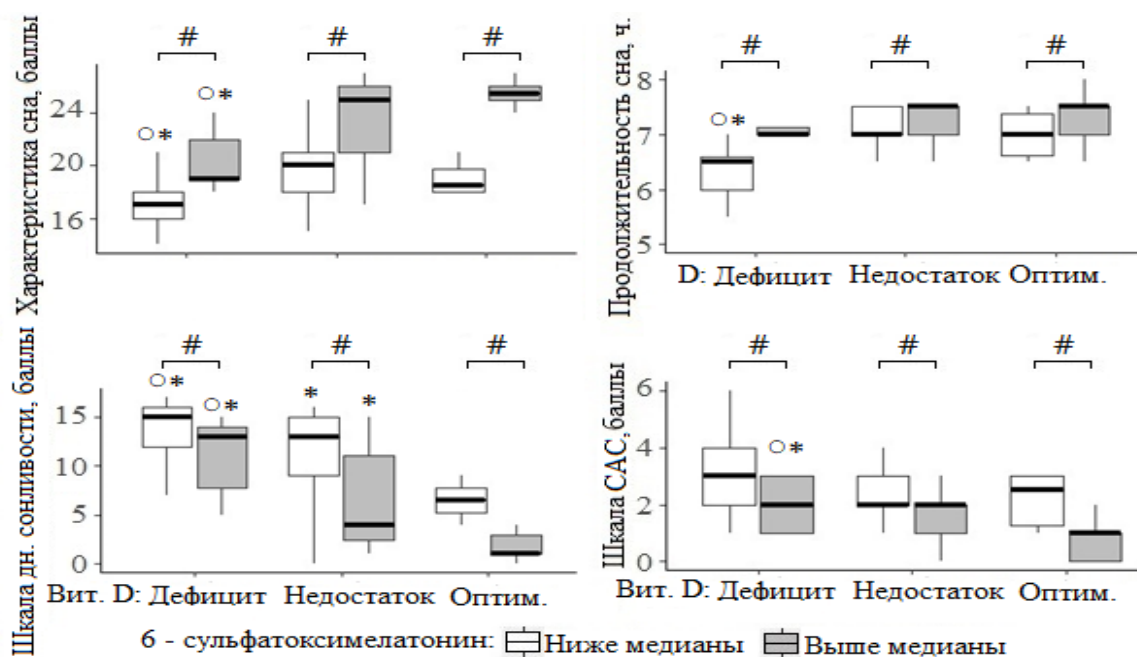
Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с оптимальным уровнем витамина D, $p \leq 0,05$, o – статистически значимые различия по сравнению с недостатком витамина D, $p \leq 0,05$, # – статистически значимые различия между уровнями мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче), $p \leq 0,05$.

Рисунок 4 – Выраженность реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) у пациентов с МС в зависимости от уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25 (ОН) витамина D в крови)

Нами было выявлено, что при уровне мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже медианы различия распределения пациентов с МС по типу пищевого поведения не зависят от концентрации витамина D ($p=0,08$). При уровне мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) выше групповых медиан у пациентов с МС и дефицитом витамина D отсутствовал рациональный тип пищевого поведения, в отличие от пациентов, имеющих недостаточный (78,9%, $p=0,001$) и оптимальный уровень витамина D (90%, $p=0,001$). Взаимосвязь пищевого поведения с уровнем мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) при дефиците витамина D статистически значима ($p=0,02$), в частности, при значении мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже медианы (33 нг/мл) чаще (69,6%) встречался эмоциогенный тип пищевого поведения, по сравнению с пациентами, имеющими показатель мелатонина выше медианы (27,8%, $p=0,032$). При недостаточности витамина D и уровне мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже медианы (41 нг/мл), по сравнению с пациентами со значением мелатонина выше медианы, чаще встречался экстернальный тип пищевого поведения (42,9%, $p=0,03$) и реже рациональный (4,8%, $p<0,001$). При оптимальном значении витамина D у пациентов с МС и уровне мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже медианы (57 нг/мл), по сравнению с пациентами со значением мелатонина выше медианы, статистически значимо чаще встречался экстернальный тип пищевого поведения (63,6%, $p=0,008$) и отсутствовал рациональный ($p<0,001$).

У молодых пациентов с МС была зарегистрирована взаимосвязь показателей качества сна (субъективная характеристика сна и его продолжительность, дневная сонливость, САС) с уровнем мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) при различном значении витамина D (оптимальном, недостаточности и дефиците). При уровне мелатонина ниже медианного выраженность нарушений сна статистически значимо была больше, чем у пациентов с уровнем мелатонина выше групповых медиан

(33 нг/мл – при дефиците витамина D, 41 нг/мл – при недостаточности витамина D и 57 нг/мл – при оптимальном уровне витамина D). У пациентов с дефицитом витамина D наблюдалось более существенное снижение субъективной характеристика сна и его продолжительности (в отличие от пациентов с недостаточностью и оптимальным уровнем витамина D). При уровне мелатонина выше медианы продолжительность сна у пациентов с МС не зависела от значения витамина D. Более выраженную дневную сонливость отметили при гиповитаминозе D (Рисунок 5).



Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с оптимальным уровнем витамина D, $p \leq 0,05$, o – статистически значимые различия по сравнению с недостатком витамина D, $p \leq 0,05$, # – статистически значимые различия между уровнями мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче), $p \leq 0,05$.

Рисунок 5 – Качество сна у пациентов с МС в зависимости от уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25 (ОН) витамина D в крови)

При уровне мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже медианы концентрация витамина D существенно не влияла на показатель САС, его значение оставалось высоким даже при оптимальном значении витамина D и статистически значимо не отличалось от дефицита и недостаточности витамина D.

Компоненты метаболического синдрома, нарушения психоэмоционального статуса и сна, ассоциированные с сочетанием сниженной концентрации мелатонина и уровня витамина D у анализируемой категории пациентов

Анализ взаимосвязи частоты выявления предиабета и концентрации витамина D установил, что дефицит витамина D у молодых пациентов с МС повышал шанс выявления предиабета в 5,8 [1,8-18,7] раза, в отличие от пациентов с оптимальным его уровнем ($p=0,006$) и в 3,2 [1,2-9,1] раза по сравнению с пациентами с недостаточностью витамина D ($p=0,040$). Частота выявления предиабета у пациентов с МС, имеющих недостаточность и оптимальный уровень витамина D, статистически значимо не отличалась ($p=0,270$).

В результате анализа взаимосвязи частоты выявления предиабета и уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) было установлено, что снижение

концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 42,5 нг/мл и ниже у пациентов с МС повышало шанс выявления предиабета в 4,3 [1,8-10,2] раза, в отличие от пациентов с уровнем метаболита мелатонина более 42,5 нг/мл ($p=0,001$).

Дальнейший анализ позволил выявить статистически значимую взаимосвязь риска выявления предиабета одновременно с концентрацией мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ($p=0,02$) и уровнем витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) ($p=0,03$), а именно с его дефицитом ($p=0,009$). R^2 -Нэйджелкерка был равен 0,29, показатель AUC (площадь под ROC-кривой) соответствовал 0,77 [0,67-0,87]. Анализ взаимосвязи частоты выявления предиабета с уровнем мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) на каждом уровне витамина D показал, что концентрация мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) у пациентов с МС взаимосвязана с риском выявления предиабета только при недостаточности витамина D ($p=0,04$). R^2 -Нэйджелкерка соответствовал 0,19, показатель AUC (площадь под ROC-кривой) – 0,72 [0,55-0,89]. Показатель AUC при дефиците витамина D был равен 0,47 [0,23-0,72], при оптимальном уровне – 0,60 [0,44-0,80]. Для определения значения мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче), наилучшим образом разделяющего выборку по вероятности выявления предиабета при недостаточности витамина D, был рассчитан индекс Юдена. Максимальное его значение составило 0,54 в точке 45 нг/мл. В итоге сочетание недостаточности витамина D и снижения концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 45 нг/мл и ниже у пациентов с МС увеличивало шанс выявления предиабета в 5,1 [1,3-20,1] раза по сравнению с пациентами, имеющими оптимальный уровень витамина D ($p=0,04$). Дефицит витамина D независимо от уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) повышал шанс выявления предиабета у пациентов с МС в 5,8 [1,8-18,7] раза, в отличие от пациентов с оптимальным значением витамина D ($p=0,006$) (Рисунок 6).

Далее, при рассмотрении частоты нарушений липидного обмена (ХС ЛПВП, ХС ЛПВП, ТГ), у молодых пациентов с МС в зависимости от уровня витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) было отмечено, что дефицит витамина D повышает шанс выявления гиперлипидемии в 15 [1,7-134,7] раз по сравнению с пациентами, имеющими оптимальный его уровень ($p=0,009$), а также в 11,6 [1,4-96,6] раза, в отличие от пациентов с недостаточным значением витамина D ($p=0,02$) (Рисунок 6). Частота нарушений липидного обмена у пациентов с МС с недостаточностью и оптимальным уровнем витамина D статистически значимо не отличалась ($p=0,67$).

При снижении концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 47 нг/мл и ниже шанс выявления гиперлипидемии у молодых пациентов с МС статистически значимо был выше в 6 [1,9-18,5] раз, чем у пациентов со значением метаболита мелатонина более 47 нг/мл ($p=0,002$). Анализ взаимосвязи гиперлипидемии с концентрацией мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) на разных уровнях витамина D не выявил статистически значимых различий частоты гиперлипидемии в зависимости от значения мелатонина ($p=0,35$), а только от уровня витамина D ($p=0,05$), в частности его дефицита ($p=0,02$).

Анализируя далее частоту АГ у пациентов с МС в зависимости от уровня витамина D (25 (ОН) витамина в D крови) было установлено, что дефицит витамина D повышал шанс выявления АГ в 26,3 [6,6-105,1] раза (по сравнению с пациентами с оптимальным его уровнем, $p<0,001$). Недостаточность витамина D повышала шанс выявления АГ у пациентов с МС в 10,5 [2,9-37,7] раза (в отличие от пациентов с оптимальным значением витамина D, $p<0,001$) (Рисунок 6).

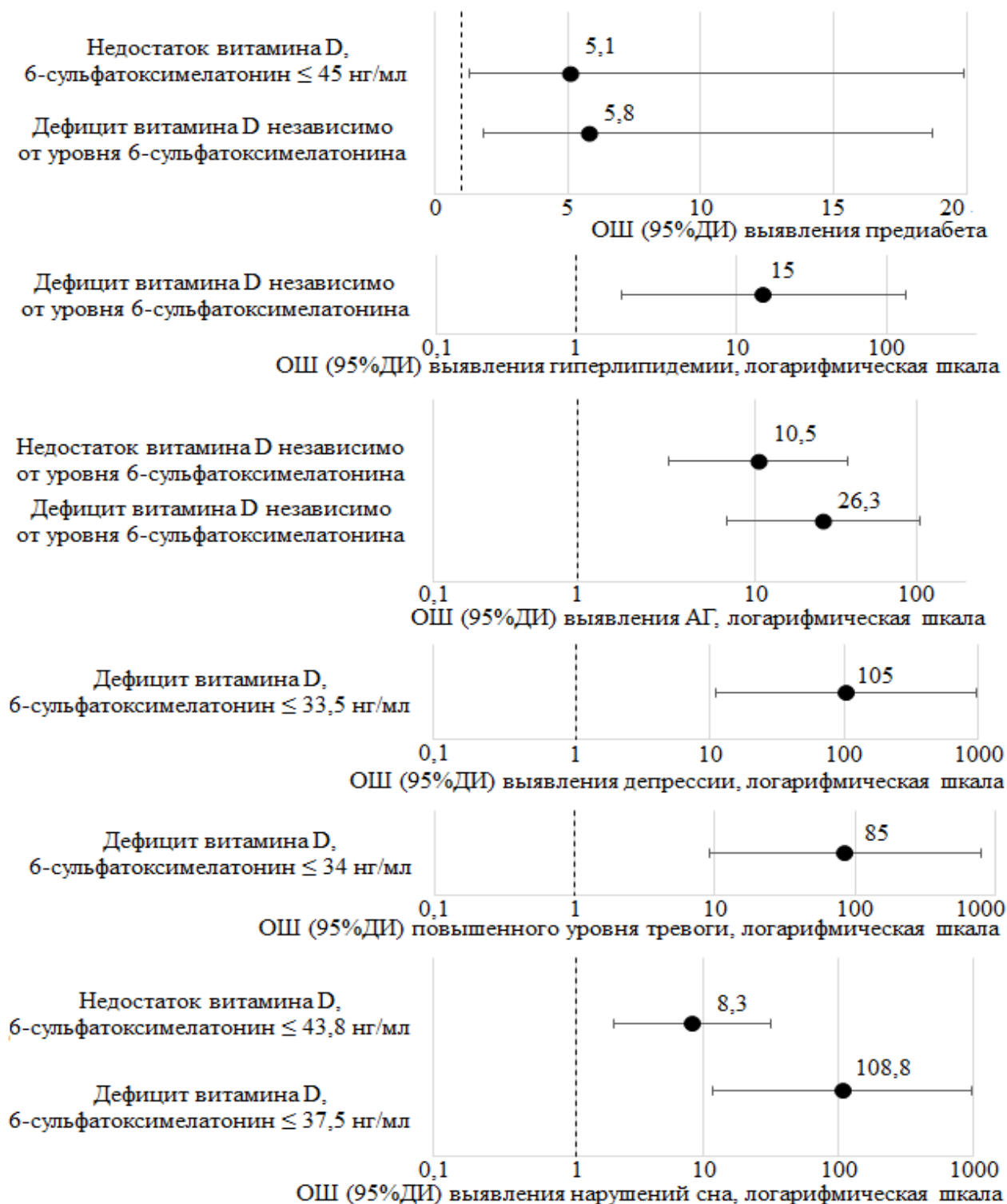


Рисунок 6 – Отношение шансов (ОШ (95% ДИ)) наличия компонентов МС, нарушений психоэмоционального статуса и сна в зависимости от уровня витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) и мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) по сравнению с пациентами с оптимальным уровнем витамина D

При снижении уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 34,5 нг/мл и ниже у молодых пациентов с МС повышался шанс выявления АГ в 10 [2,8-36] раз, в отличие от пациентов с уровнем метаболита мелатонина более 34,5 нг/мл ($p < 0,001$). Анализ взаимосвязи АГ одновременно с концентрацией мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и уровнем витамина D не выявил

статистически значимых различий частоты АГ в зависимости от концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ($p=0,63$), а только от уровня витамина D ($p<0,001$), а именно от дефицита ($p<0,001$) и недостаточности ($p<0,001$).

Анализ частоты встречаемости депрессии показал, что шанс выявления депрессии при МС у молодых пациентов с дефицитом витамина D был выше в 29,6 [3,6-242,1] раза, по сравнению с пациентами, имеющими оптимальный уровень витамина D ($p<0,001$) и выше в 4,2 [1,6-10,9] раза, в отличие от пациентов с недостаточностью витамина D ($p=0,004$). Частота депрессии при МС у пациентов с недостаточностью и оптимальным уровнем витамина D статистически значимо не отличалась ($p=0,080$).

Снижение концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 36,5 нг/мл и ниже у молодых пациентов с МС повышает шанс выявления депрессии в 9,6 [3,6-25,5] раза по сравнению с пациентами, имеющими значение метаболита мелатонина более 36,5 нг/мл ($p<0,001$).

Дальнейший анализ показал статистически значимую взаимосвязь частоты выявления депрессии у пациентов с МС одновременно с концентрацией мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ($p=0,05$) и уровнем витамина D ($p=0,04$). Данная взаимосвязь проявлялась только при дефиците витамина D ($p=0,007$). Сочетание дефицита витамина D и снижения концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 33,5 нг/мл и ниже (критическое значение определялось с помощью критерия Юдена, который был равен 0,66) у пациентов с МС увеличивает шанс выявления депрессии в 105 [11-1022] раз по сравнению с пациентами, имеющими оптимальный уровень витамина D с этой же концентрацией мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ($p<0,001$) (Рисунок 6).

При дефиците витамина D у молодых пациентов с МС шанс выявления тревоги был выше в 14 [3,9-49,5] раз по сравнению с пациентами с оптимальным его значением ($p<0,001$) и в 6,2 [2,3-16,8] раза выше, в отличие от пациентов с недостаточностью витамина D ($p<0,001$). Частота тревоги у пациентов с МС с недостаточностью и оптимальным уровнем витамина D статистически значимо не отличалась ($p=0,17$).

При снижении концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 44,5 нг/мл и ниже шанс выявления тревоги у молодых пациентов с МС статистически значимо был выше в 10,7 [3,8-29,6] раза, чем у пациентов со значением метаболита мелатонина более 44,5 нг/мл ($p<0,001$). Далее в ходе анализа была установлена статистически значимая взаимосвязь частоты выявления тревоги у пациентов с МС одновременно с уровнем мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ($p=0,02$) и витамина D ($p=0,02$). Данная взаимосвязь была статистически значима только при дефиците витамина D ($p=0,004$). Сочетание дефицита витамина D и снижения концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 34 нг/мл и ниже (критическое значение определялось с помощью критерия Юдена, который был равен 0,73) у пациентов с МС увеличивало шанс выявления тревоги в 21,9 [2,3-205,8] раза по сравнению с пациентами, имеющими дефицит витамина D и значение мелатонина более 34 нг/мл ($p=0,002$) и в 85 [9,1-793] раз по сравнению с пациентами, имеющими оптимальный уровень витамина D ($p<0,001$) (Рисунок 6).

Анализ нарушений сна установил, что при дефиците витамина D у молодых пациентов с МС шанс выявления нарушений сна был выше в 24,5 [6,2-96] раза, чем у пациентов с оптимальным его уровнем ($p<0,001$) и выше в 6,5 [2,1-20,2] раза, по сравнению с пациентами с недостаточностью витамина D ($p=0,04$). При недостаточности витамина D у пациентов с МС шанс выявления нарушений сна был

выше в 3,8 [1,2-12,2] раза по сравнению с пациентами, имеющими оптимальное значение витамина D ($p=0,02$). Было установлено, что снижение концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 44 нг/мл и ниже повышает шанс выявления нарушений сна у пациентов с МС в 20,1 [6,9-58,5] раза, в отличие от пациентов со значением метаболита мелатонина более 44 нг/мл ($p>0,001$).

Для определения совместной роли витамина D и мелатонина в реализации нарушений сна у пациентов с МС был проведён анализ взаимосвязи наличия нарушений сна одновременно с уровнем витамина D (25 (ОН) витамин D в крови) и концентрацией мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче). В результате была выявлена статистически значимая взаимосвязь частоты нарушений сна как с уровнем витамина D ($p=0,05$), так и с уровнем мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ($p<0,001$). Взаимосвязь нарушений сна с мелатонином (6-сульфатоксимелатонина в моче) была статистически значима как при дефиците витамина D ($p=0,01$), так и при его недостаточности ($p=0,03$). Сочетание недостаточности витамина D и снижения концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 43,8 нг/мл и ниже (индекс Юдена равен 0,44) у молодых пациентов с МС повышает шанс выявления нарушений сна в 7,3 [1,7-30,1] раза, по сравнению с пациентами со значением мелатонина более 43,8 нг/мл ($p=0,003$) и в 8,3 [2,2-31,2] раз по сравнению с пациентами МС, имеющими оптимальный уровень витамина D ($p<0,001$). Сочетание дефицита витамина D и снижения концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 37,5 нг/мл и ниже у пациентов с МС повышало шанс выявления нарушений сна в 32 [2,8-362] раза, по сравнению с пациентами, имеющими значение мелатонина более 37,5 нг/мл ($p=0,003$) и в 108,8 [11,7-1008] раз по сравнению с пациентами с оптимальным витамином D ($p<0,001$) (Рисунок 6).

Таким образом, к группе риска по выявлению предиабета относились пациенты с МС, у которых наблюдалось сочетание недостаточности витамина D и снижения концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 45 нг/мл и ниже, а также пациенты с дефицитом витамина D, независимо от уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче). Среди всех пациентов с МС и предиабетом 75% ($n=51$, всего 68) принадлежали к указанной группе риска, а среди пациентов без предиабета было 28% ($n=10$, всего 35, $\chi^2=20,6$, $p<0,001$). В группе риска по выявлению гиперлипидемии при МС были пациенты с дефицитом витамина D, так как у 46% пациентов с гиперлипидемией диагностирован дефицит витамина D ($n=40$, всего 87), среди пациентов с МС и без гиперлипидемии, дефицит витамина D встречался в 6% ($n=1$, всего 16) случаев ($\chi^2=8,9$, $p=0,003$). В группе риска по выявлению АГ при МС были пациенты с гиповитаминозом D, так как у 94% пациентов с АГ наблюдался дефицит и недостаточность витамина D ($n=63$, всего 67), а у пациентов без АГ гиповитаминоз D встречался в 50% ($n=18$, всего 36) случаев ($\chi^2=27,1$, $p<0,001$).

К группе риска по выявлению депрессии при МС относились пациенты с сочетанием дефицита витамина D и снижения уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 33,5 нг/мл и ниже, так как их было 57% ($n=20$ из 35), среди пациентов без депрессии – 6% ($n=4$ из 68, $\chi^2=34,0$, $p<0,001$). В группе риска повышенного уровня тревоги при МС были пациенты с сочетанием дефицита витамина D и снижения концентрации мелатонина (6-сульфатокси-мелатонина в моче) до 34 нг/мл и ниже – 46% ($n=25$, всего 54), среди пациентов без тревоги – 2% ($n=1$ из 49) ($\chi^2=26,7$, $p<0,001$).

В группу риска по выявлению нарушений сна при МС входили пациенты с сочетанием дефицита витамина D и снижения концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 37,5 нг/мл и ниже, а также пациенты с сочетанием недостаточности витамина D и снижения концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 43,8 нг/мл и ниже, так как их было 80% (n=49, всего 62), среди пациентов без нарушений сна таких пациентов – 20% (n=8, всего 41) ($\chi^2=35,8$, $p<0,001$).

Также стоит отметить, что у пациентов с предиабетом (n=68) наблюдалось увеличение частоты АГ (74%, n=50), тревоги (60%, n=41), депрессии (44%, n=30) и нарушений сна (69%, n=47), в отличие от пациентов без предиабета (n=35) (АГ в 49% случаев (n=17, $\chi^2=6,3$, $p=0,01$), тревога – в 38% (n=13, $\chi^2=4,3$, $p=0,03$), депрессия – в 15% (n=5, $\chi^2=9,2$, $p=0,002$) и нарушения сна – в 44% случаев (n=15, $\chi^2=6,7$, $p=0,010$) соответственно). Таким образом, была выявлена группа риска пациентов с МС с предиабетом и гиповитаминозом D, которым первоначально необходимо осуществлять как коррекцию концентрации мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче), так и уровня витамина D (25 (ОН) витамина D в крови).

Оценка эффективности лечебных мероприятий у пациентов с метаболическим синдромом

Полученные данные послужили основанием для дальнейшего этапа исследования и разработки персонализированного метода лечения для молодых пациентов с МС, направленного на коррекцию основных патогенетических звеньев МС (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и хроническое системное воспаление) с учетом совместного влияния уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25 (ОН) витамина D в крови).

Оценка эффективности лечебных мероприятий у пациентов с метаболическим синдромом с предиабетом и гиповитаминозом D

После проведенной терапии у пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D мы отметили статистически значимое изменение показателей: антропометрических (ИМТ, вес), углеводного (глюкоза, инсулин, НОМА-IR), липидного (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ) и пуринового обменов (МК), системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), гормонального статуса (лептин, серотонин в крови) как в контрольной группе, так и в основной (Таблица 9). Однако большая эффективность лечения у пациентов МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D была достигнута на фоне комбинации препаратов метформина, мелатонина и холекальциферола. Так, в основной группе пациентов МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D наблюдалось более выраженное снижение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR ($p<0,001$, по сравнению с контрольной), при этом медиана была ниже клинически значимого уровня (2,1 (1,9; 2,2)).

В основной группе у пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D было более выраженное снижение массы тела, чем в контрольной ($p=0,02$). При этом значимого различия при снижении ОТ между группами у пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D зарегистрировано не было ($p=0,56$).

В основной группе пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D на фоне дополнительной терапии препаратами мелатонина и холекальциферола был установлен более выраженный результат, который указывает на противовоспалительный эффект (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), снижение инсулинорезистентности и массы тела.

Таблица 9 – Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D до и после лечения

Показатели	Контрольная группа				Основная группа				Сравнение между группами ²		
	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		Изменение ¹		Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		Изменение ¹		До лечения, U (p)	После лечения, U (p)	Δ^3 , Md (p)
	До лечения	После лечения	$\Delta\%$	W(p)	До лечения	После лечения	$\Delta\%$	W(p)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Вес, кг	97 (88; 107)	90 (80; 97)	-7,7 [-8,2; -7,2]	5,3 ($<0,001$)	96 (88; 108)	82 (74; 93)	-14,1 [-14,7; -13,4]	5,4 ($<0,001$)	0,3 (0,78)	2,4 (0,02)	63,5 ($<0,001$)
ИМТ, кг/м ²	32 (31; 35)	29 (28; 31)	-8,6 [-9,4; -7,8]	5,3 ($<0,001$)	32 (30; 34)	28 (26; 30)	-12,8 [-13,8; -12,2]	5,4 ($<0,001$)	0,4 (0,71)	2,5 (0,01)	37,4 ($<0,001$)
ОТ, см	96 (88; 110)	90 (83; 101)	-6,8 [-7,3; -6,3]	5,3 ($<0,001$)	98 (88; 107)	91 (78; 95)	-9,2 [-11,2; -7,1]	5,3 ($<0,001$)	0,8 (0,46)	1,8 (0,08)	0,3 (0,56)
Глюкоза, ммоль/л	6,2 (6,1; 6,3)	5,3 (5,2; 5,5)	-14,5 [-16,1; -13,7]	5,3 ($<0,001$)	6,3 (6,1; 6,4)	5,0 (4,8; 5,2)	-20,6 [-22,2; -19,0]	5,4 ($<0,001$)	1,3 (0,19)	4,7 ($<0,001$)	20,3 ($<0,001$)
Инсулин, мкМЕ/мл	19,9 (17,0; 21,0)	13,0 (11,0; 14,0)	-32,7 [-35,7; -28,9]	5,3 ($<0,001$)	18,3 (16,9; 22,9)	9,8 (8,9; 10,0)	-53,0 [-60,1; -45,9]	5,4 ($<0,001$)	0,0 (0,99)	5,8 ($<0,001$)	24,7 ($<0,001$)
НОМА-IR	5,5 (4,6; 5,9)	3,2 (2,8; 3,5)	-39,8 [-45,5; -34,4]	5,3 ($<0,001$)	5,5 (4,7; 6,4)	2,1 (1,9; 2,2)	-63,6 [-70,9; -56,4]	5,4 ($<0,001$)	0,8 (0,44)	6,9 ($<0,001$)	43,3 ($<0,001$)
ОХС, ммоль/л	6,0 (5,7; 6,4)	5,2 (5,0; 5,5)	-13,3 [-15,8; -10,8]	5,2 ($<0,001$)	6,1 (5,9; 6,5)	4,8 (4,6; 4,9)	-23,0 [-25,4; -19,7]	5,4 ($<0,001$)	0,5 (0,62)	5,6 ($<0,001$)	18,2 ($<0,001$)
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 (3,6; 4,3)	3,1 (2,8; 3,7)	-16,3 [-20,0; -10,0]	4,6 ($<0,001$)	4,0 (3,3; 4,6)	2,4 (2,4; 2,5)	-38,8 [-45,0; -31,3]	5,4 ($<0,001$)	0,0 (0,99)	6,8 ($<0,001$)	18,2 ($<0,001$)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,0; 1,4)	1,4 (1,1; 1,5)	11,5 [9,6; 13,1]	5,2 ($<0,001$)	1,2 (0,9; 1,4)	1,6 (1,4; 1,7)	30,0 [27,1; 33,8]	5,4 ($<0,001$)	0,4 (0,69)	3,4 ($<0,001$)	20,4 ($<0,001$)
ТГ, ммоль/л	2,0 (1,6; 2,4)	1,6 (1,4; 1,7)	-20,0 [-24,0; -15,0]	5,2 ($<0,001$)	1,7 (1,5; 2,4)	1,2 (1,0; 1,5)	-41,2 [-50,0; -32,9]	5,4 ($<0,001$)	0,6 (0,58)	5,1 ($<0,001$)	18,2 ($<0,001$)
МК, мкмоль/л	380 (326; 456)	332 (296; 354)	-18,0 [-24,7; -11,3]	5,2 ($<0,001$)	405 (365; 474)	342 (280; 389)	-20,5 [-25,7; -15,8]	5,4 ($<0,001$)	0,8 (0,44)	0,63 (0,52)	3,0 (0,08)
САД, мм рт. ст.	138 (132; 144)	122 (120; 124)	-12,3 [-13,8; -10,1]	5,1 ($<0,001$)	141 (132; 146)	120 (120; 124)	-13,5 [-15,6; -11,3]	5,4 ($<0,001$)	1,0 (0,31)	1,3 (0,19)	1,6 (0,21)
ДАД, мм рт. ст.	88 (84; 90)	80 (79; 80)	-8,0 [-10,2; -5,7]	4,7 ($<0,001$)	88 (84; 90)	80 (78; 80)	-10,2 [-11,4; -8,0]	5,3 ($<0,001$)	0,8 (0,40)	1,8 (0,07)	0,7 (0,42)

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
hs-СРБ, мг/л	4,2 (3,4; 4,7)	2,7 (2,4; 3,1)	-33,3 [-38,1; -27,4]	5,3 ($<0,001$)	4,0 (3,4; 4,9)	1,0 (0,8; 1,3)	-73,8 [-80,0; -68,8]	5,4 ($<0,001$)	0,1 (0,96)	7,1 ($<0,001$)	63,5 ($<0,001$)
Фибриноген, г/л	3,5 (3,3; 3,8)	3,5 (3,3; 3,7)	0,0 [-1,4; 0,0]	0,4 (0,67)	3,56 (3,0; 3,8)	3,5 (3,1; 3,7)	-1,4 [-2,8; 0,0]	1,9 (0,06)	0,5 (0,59)	1,3 (0,19)	0,0 (0,95)
hsФНО- α , пг/мл	4,8 (4,0; 4,9)	3,0 (2,8; 3,7)	-30,2 [-35,4; -25,0]	5,3 ($<0,001$)	4,4 (4,0; 4,9)	2,0 (0,96; 2,50)	-55,2 [-58,4; -52,6]	5,4 ($<0,001$)	0,4 (0,66)	6,1 ($<0,001$)	40,3 ($<0,001$)
ИЛ-6, пг/мл	7,0 (5,8; 8,0)	5,8 (5,0; 6,4)	-20,0 [-22,9; -17,1]	5,3 ($<0,001$)	7,0 (6,5; 8,0)	4,1 (3,0; 4,4)	-42,5 [-47,9; -38,0]	5,4 ($<0,001$)	0,4 (0,71)	5,8 ($<0,001$)	75,0 ($<0,001$)
Лептин, нг/мл	19,0 (16,0; 28,0)	16,0 (12,1; 23,0)	-26,3 [-32,9; -21,1]	5,3 ($<0,001$)	19,4 (16,0; 29,0)	9,3 (7,9; 15,3)	-59,0 [-70,4; -46,9]	5,4 ($<0,001$)	0,2 (0,87)	4,0 ($<0,001$)	32,0 ($<0,001$)
Серотонин, нг/мл	78 (69; 88)	90 (78; 98)	14,1 [10,9; 19,2]	5,3 ($<0,001$)	79 (67; 89)	160 (148; 168)	98,1 [86,8; 106,9]	5,4 ($<0,001$)	0,1 (0,92)	7,2 ($<0,001$)	46,5 ($<0,001$)
6-сульфат- оксимелатонин, нг/мл	37 (32; 44)	38 (32; 44)	1,4 [-1,4; 2,7]	0,6 (0,56)	36 (30; 43)	104 (94; 112)	180,6 [171,1; 188,9]	5,0 ($<0,001$)	0,6 (0,56)	6,6 ($<0,001$)	45,5 ($<0,001$)
25 (ОН) витамин D, нг/мл	19,0 (16,0; 24,0)	19,2 (16,0; 23,0)	0,0 [-1,6; 1,1]	0,2 (0,77)	19,9 (16,9; 25,5)	48,0 (44,9; 52,0)	138,2 [133,4; 145,7]	5,4 ($<0,001$)	0,8 (0,42)	7,5 ($<0,001$)	67,3 ($<0,001$)

Примечание: контрольная группа – диетотерапия + психотерапия + метформин, основная группа – диетотерапия + психотерапия + метформин + мелатонин + холекальциферол; ¹ – приведены медиана и 95% ДИ (доверительный интервал) индивидуальных изменений значений показателя относительно исходного уровня, выраженных в процентах – $\Delta\%$. Для оценки медианы применялся метод Ходжеса-Лемана. Статистическая значимость изменений проверялась с помощью теста для связанных выборок Вилкоксона – W(p); ² – для сравнения значений показателя в основной группе и группе контроля применялся критерий Манна-Уитни – U(p); ³ – сравнение медианы индивидуальных изменений показателя, выраженных в процентах относительно исходного уровня (интенсивности изменений) между основной группой и группой контроля осуществлялось с помощью медианного критерия Муда – Md(p).

Концентрация ИЛ-6 (в крови) в контрольной группе пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D не достигла целевого уровня (ИЛ-6 менее 5,0 пг/мл) в отличие от основной группы. Полученная положительная динамика ведущих патогенетических звеньев МС – инсулинорезистентности (НОМА-IR) и системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), а также снижение степени ожирения у пациентов с МС в изучаемых группах указывает как на благоприятное влияние изменение массы тела и улучшение метаболического профиля пациентов [Racil G. et al., 2013; Kastorini C.-M. et al., 2016; Monfort-Pires M. et al., 2017; Rahamon S.K. et al., 2017], так и на плеiotропные эффекты метформина, показанные в ряде исследований [Друк И.В. и соавт., 2016; Bulatova N. et al., 2018; Jing Y. et al., 2018].

В результате проведенной терапии у пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D отметили статистически значимые изменения показателей липидного обмена (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ) в основной и контрольной группах. Положительная динамика показателей липидного обмена у пациентов с МС (с предиабетом) в изучаемых группах указывает как на благоприятное влияние модификации образа жизни (изменение пищевого рациона), снижение массы тела и улучшение метаболического профиля пациентов [Catapano A.L. et al., 2016; Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр, М. 2017; Rahamon S.K. et al., 2017], так и на плеiotропные эффекты метформина, отмеченные в ряде исследований [Друк И.В. и соавт., 2016; Bulatova N. et al., 2018; Jing Y. et al., 2018]. Однако более выраженный результат снижения показателей липидного обмена (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ) установили в основной группе пациентов с МС на фоне дополнительной терапии препаратами мелатонина и холекальциферола, что подтверждает плеiotропный гиполлипидемический эффект.

Благодаря использованию методов психотерапевтической помощи, улучшению метаболического профиля пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D наблюдалось достоверное изменение уровня серотонина (в крови) в контрольной группе. Однако наибольшее повышение концентрации серотонина было достигнуто у пациентов основной группы. Более выраженный результат снижения уровня лептина в сыворотке крови был также достигнут в основной группе пациентов с МС. Значимое снижение уровня лептина в контрольной группе обусловлено как плеiotропными эффектами метформина [Мкртумян А.М. и соавт, 2014; Друк И.В. и соавт., 2016; Bulatova N. et al., 2018; Jing Y. et al., 2018], так и положительной динамикой снижения массы тела пациентов с МС [Kastorini C.-M. et al., 2016; Rahamon S.K. et al., 2017; Monfort-Pires M. et al., 2017]. Терапия препаратами мелатонина и холекальциферола у пациентов с МС (с предиабетом) в основной группе способствовала повышению уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина в моче в 2,8 раза и восстановлению концентрации 25 (ОН) витамина D в крови до оптимального значения.

Таким образом, была доказана эффективность, переносимость и безопасность как терапии препаратом метформина, так и комбинации препаратов метформина, мелатонина и холекальциферола у пациентов с МС. Однако наиболее выраженный эффект от лечения был зарегистрирован в основной группе пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D, в отличие от контрольной, на фоне дополнительной терапии препаратами мелатонина и холекальциферола. После лечения наиболее выраженную положительную динамику показателей психоэмоционального статуса (реактивная и личностная тревожность, депрессия, тревога, общая астения) у пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D наблюдали в основной группе по

сравнению с контрольной. Так, в основной группе уровень реактивной и личностной тревожности с умеренного значения (38 (32; 46) и 42 (31; 47) соответственно) снизился до низкого (26 (25; 27) и 27 (25; 28), $p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Благодаря использованию методов психотерапевтической помощи, у пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D в контрольной группе было отмечено снижение уровня личностной тревожности на 1,8 [-2,3; -0,8]% до 42 (35; 48) баллов ($p = 0,040$). Однако несмотря на это, у пациентов контрольной группы сохранялись умеренные нарушения личностной тревожности. Поэтому в основной группе пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D была зарегистрирована более выраженная эффективность лечения ($p < 0,001$).

В результате лечения уровень депрессии (шкала Цунга) в основной группе снизился на 38,9 [-46,7; -32,2]% до 28 (24; 30) баллов ($p < 0,001$), тогда как в контрольной положительного изменения уровня депрессии зафиксировано не было (с 47 (39; 55) до 47 (39; 51), баллов $p = 0,061$). В итоге эффективность терапии в основной группе пациентов с МС была выше ($p < 0,001$). Значимое снижение уровня тревоги (шкала Цунга) выявлено у пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D как в основной (с 39 (35; 45) до 26 (25; 29) баллов, $p < 0,001$), так и в контрольной группах (с 43 (40; 46) до 42 (40; 45) баллов, $p = 0,050$). Однако более выраженный результат лечения зарегистрировали у пациентов основной группы ($p < 0,001$), при этом средний уровень тревоги снизился до низкого (на 33,3 [-39,7; -28,2]%). Снижение уровня общей астении наблюдалось как в основной (с 12 (11; 13) до 3 (3; 4) баллов, $p < 0,001$), так и в контрольной группах (с 12 (11; 13) до 11 (9; 11) баллов, $p = 0,006$). По нашему мнению, положительная динамика метаболического профиля пациентов с МС и использование методов психотерапевтической помощи способствовали значимому снижению общей астении в контрольной группе. Однако более выраженное изменение общей астении было в основной группе на 75 [-79,2; -66,7]%, в отличие от контрольной – на 12,5 [-20,8; -4,2]% ($p < 0,001$). После проведенной терапии в контрольной группе рациональный тип пищевого поведения наблюдался у 67,6% ($n = 25$, всего 37) пациентов, а в основной – у 94,7% ($n = 36$, всего 38). При этом наибольшая эффективность лечения была зарегистрирована у пациентов основной группы ($p = 0,003$).

При анализе результатов терапии у пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D значимых изменений по изучаемым показателям качества сна (субъективная характеристика сна и его продолжительность, дневная сонливость) в контрольной группе мы не выявили, в отличие от пациентов основной группы. Так, в контрольной группе у данной категории пациентов после лечения сохранялись пограничные значения сна ($p = 0,270$) и умеренная выраженность дневной сонливости ($p = 0,091$), при этом продолжительность сна не изменилась ($p = 0,070$). В основной группе у пациентов с МС (с предиабетом) и гиповитаминозом D при анализе субъективной характеристики сна наблюдалось увеличение балла с пограничного значения до нормального (с 19 (18; 23) до 26 (25; 27), $p < 0,001$). При этом улучшение субъективной характеристики сна сопровождалось увеличением продолжительности сна (с 7 (6,5; 7,5) до 7,5 (7,0; 7,5) часов, $p < 0,001$) и снижением умеренной выраженности дневной сонливости (с 12 (9; 15) до 3 (2; 4) баллов, $p < 0,001$).

Оценка эффективности лечебных мероприятий у пациентов с метаболическим синдромом без предиабета и с гиповитаминозом D

При рассмотрении динамики клинико-лабораторных показателей у пациентов с МС (без предиабета) и гиповитаминозом D стоит отметить значимое снижение

показателей абдоминального ожирения как в основной группе, так и в контрольной (Таблица 10). Положительная динамика антропометрических показателей в изучаемых группах при МС отражает эффективность мероприятий, направленных на модификацию образа жизни (рациональное питание, повышение комплаентности) при коррекции абдоминального ожирения, которая была доказана в ряде исследований [Салмина-Хвостова О.И., 2008; Драпкина О.М. и соавт., 2010; Silveira M.M. et al., 2013; Самородская И.В. и соавт., 2016; Бойцов С.А. и соавт., 2017]. Однако более значимый результат снижения абдоминального ожирения (вес, ИМТ, ОТ) у пациентов с МС (без предиабета) и гиповитаминозом D зафиксирован в основной группе, в отличие от контрольной.

В результате проведенного лечения снижение абдоминального ожирения сопровождалось улучшением показателей углеводного, липидного и пуринового обменов, системного воспаления как в контрольной группе, так и в основной (Таблица 10). Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR в контрольной группе пациентов с МС (без предиабета) и гиповитаминозом D клинически значимого уровня (ниже 2,77) не достиг (3,6 (3,0; 4,2)). При этом в основной группе пациентов с МС выявлен достоверно более выраженный результат снижения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR в отличие от пациентов контрольной ($p < 0,001$). Несмотря на достоверное изменение медианы показателей системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6) в результате лечения, у пациентов контрольной группы мы не зарегистрировали целевого их значения (hsCRP < 3 мг/л, hsФНО- α – 0-3,22 пг/мл, ИЛ-6 – 0-5,0 пг/мл), в отличие от пациентов основной группы.

В основной группе, в отличие от контрольной, достигалось более значимое снижение медианы показателей ОХС ($p = 0,006$) и ХС ЛПНП ($p = 0,003$). Концентрация ТГ у пациентов с МС после проведенной терапии снизилась как в основной группе ($p < 0,001$), так и в контрольной ($p < 0,001$), однако значимого различия в эффективности лечения между группами мы не зафиксировали ($p = 0,98$). Кроме того, установлена тенденция к повышению концентрации ХС ЛПВП в основной группе (с 1,3 (1,3; 1,4) до 1,4 (1,4; 1,5) ммоль/л), но данное изменение оказалось статистически не значимым ($p = 0,060$). В контрольной группе у пациентов с МС и гиповитаминозом D значимого изменения концентрации ХС ЛПВП не зарегистрировано ($p = 0,870$). При этом стоит отметить, что различий между изучаемыми группами концентрации ХС ЛПВП не выявлено ($p = 0,290$).

Более выраженный результат снижения концентрации лептина отмечен у пациентов основной группы ($p = 0,04$). Оценивая полученный результат лечения, стоит отметить, что благоприятное изменение уровня лептина в контрольной группе было связано с положительной динамикой массы тела у пациентов с МС, однако наиболее выраженное снижение гиперлептинемии мы выявили в основной группе, что указывает на плейотропные эффекты мелатонина и холекальциферола.

На фоне терапии препаратами холекальциферола и мелатонина у изучаемой категории пациентов с МС в основной группе отмечено восстановление уровня 25 (ОН) витамина D в крови и экскреции 6-сульфатоксимелатонина в моче.

В контрольной группе пациентов с МС изменения показателей 25 (ОН) витамина D в крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче на фоне лечения не отметили ($p = 0,17$ и $p = 0,100$, соответственно) (Таблица 10).

Таблица 10 – Динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с МС (без предиабета) и гиповитаминозом D до и после лечения

Показатели	Контрольная группа				Основная группа				Сравнение между группами ²		
	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		Изменение ¹		Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		Изменение ¹		До лечения, U (p)	После лечения, U (p)	Δ ³ , Md (p)
	До лечения	После лечения	Δ%	W(p)	До лечения	После лечения	Δ%	W(p)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Вес, кг	92,5 (85,5; 101,0)	85,9 (78,3; 92,8)	-8,1 [-9,5; -7,0]	-4,3 (<0,001)	89,5 (86,0; 99,0)	78,0 (74,6; 86,1)	-13,8 [-14,8; -12,7]	-4,3 (<0,001)	-0,4 (0,71)	-2,0 (0,04)	24,1 (<0,001)
ИМТ, кг/м ²	30,8 (28,7; 32,3)	28,4 (26,9; 29,6)	-8,1 [-9,4; -7,0]	-4,3 (<0,001)	31,6 (29,2; 32,9)	27,1 (25,1; 28,1)	-13,6 [-15,0; -12,2]	-4,3 (<0,001)	-0,9 (0,36)	-2,3 (0,02)	24,1 (<0,001)
ОТ, см	95 (88; 105)	90 (82; 99)	-6,3 [-7,9; -5,3]	-4,3 (<0,001)	90 (87; 104)	80 (79; 94)	-11,7 [-13,3; -10,0]	-4,3 (<0,001)	-0,4 (0,69)	-2,1 (0,04)	14,1 (<0,001)
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,3; 5,9)	5,5 (5,3; 5,7)	-3,4 [-3,4; -2,6]	-4,0 (<0,001)	5,7 (5,5; 5,9)	5,0 (4,6; 5,0)	-13,2 [-15,8; -10,5]	-4,3 (<0,001)	-0,6 (0,52)	-5,0 (<0,001)	33,4 (<0,001)
Инсулин, мкМЕ/мл	17,0 (15,0; 20,5)	15,0 (12,6; 17,1)	-13,5 [-16,5; -10,6]	-4,3 (<0,001)	16,5 (14,5; 21,5)	11,7 (9,2; 15,5)	-33,0 [-37,9; -28,5]	-4,3 (<0,001)	-0,1 (0,93)	-2,5 (0,01)	36,8 (<0,001)
НОМА-IR	4,4 (3,4; 5,1)	3,6 (3,0; 4,2)	-15,9 [-20,5; -11,4]	-4,3 (<0,001)	4,3 (3,5; 5,4)	2,5 (2,0; 3,3)	-40,2 [-48,8; -32,6]	-4,3 (<0,001)	-0,2 (0,85)	-3,6 (<0,001)	36,8 (<0,001)
ОХС, ммоль/л	5,9 (5,6; 6,7)	5,5 (5,3; 5,9)	-8,5 [-11,0; -6,8]	-4,3 (<0,001)	5,8 (5,6; 6,1)	5,3 (4,9; 5,4)	-11,2 [-13,8; -10,3]	-4,3 (<0,001)	-0,9 (0,37)	-2,8 (0,006)	3,7 (0,050)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 (3,2; 4,2)	3,0 (2,8; 3,4)	-15,7 [-20,0; -12,9]	-4,2 (<0,001)	3,4 (3,2; 4,0)	2,7 (2,6; 2,8)	-23,5 [-28,4; -18,6]	-4,3 (<0,001)	-0,7 (0,48)	-3,0 (0,003)	5,3 (0,020)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,3; 1,6)	1,4 (1,3; 1,5)	0,0 [-1,5; 3,4]	0,2 (0,870)	1,3 (1,3; 1,4)	1,4 (1,4; 1,5)	0,5 [-0,8; 1,9]	1,9 (0,060)	-1,6 (0,12)	1,1 (0,290)	0,3 (0,560)
ТГ, ммоль/л	1,9 (1,5; 2,1)	1,65 (1,4; 1,7)	-11,3 [-16,6; -7,9]	-4,0 (<0,001)	1,8 (1,6; 2,1)	1,6 (1,5; 1,7)	-10,0 [-18,1; -5,6]	-4,0 (<0,001)	-0,1 (0,89)	0,0 (0,98)	0,3 (0,560)
МК, мкмоль/л	371 (321; 439)	340 (290; 410)	-8,7 [-9,9; -4,8]	-3,9 (<0,001)	379 (307; 454)	334 (274; 375)	-11,5 [-14,8; -8,6]	-4,3 (<0,001)	-0,2 (0,80)	-0,9 (0,39)	3,4 (0,07)
САД, мм рт. ст.	130 (125; 140)	120 (120; 122)	-9,2 [-12,7; -6,2]	-4,0 (<0,001)	132 (128; 140)	120 (119; 122)	-9,8 [-12,1; -6,4]	-4,2 (<0,001)	0,0 (0,97)	-1,3 (0,21)	0,1 (0,77)
ДАД, мм рт. ст.	88 (80; 90)	80 (79; 80)	-6,8 [-9,1; -4,5]	-3,7 (<0,001)	84 (80; 87)	79 (78; 80)	-6,0 [-8,3; -3,6]	-3,8 (<0,001)	-1,6 (0,12)	1,8 (0,07)	0,8 (0,38)

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
hs-СРБ, мг/л	3,8 (3,0; 4,0)	3,3 (2,7; 3,7)	-10,5 [-13,2; -7,9]	-4,3 ($<0,001$)	4,0 (3,0; 4,6)	2,1 (1,9; 2,4)	-41,9 [-52,5; -32,5]	-4,3 ($<0,001$)	-0,4 (0,69)	-5,5 ($<0,001$)	44,1 ($<0,001$)
Фибриноген, г/л	3,2 (3,0; 3,7)	3,2 (3,0; 3,6)	0,0 [-3,1; 0,0]	-1,8 (0,07)	3,5 (2,8; 3,7)	3,4 (2,9; 3,6)	0,0 [-2,9; 0,0]	-1,9 (0,06)	-0,3 (0,78)	-0,2 (0,83)	0,1 (0,98)
hsФНО- α , пг/мл	4,0 (3,7; 4,5)	3,7 (3,5; 4,3)	-6,3 [-7,5; -5,0]	-4,2 ($<0,001$)	4,0 (3,8; 4,5)	3,0 (2,9; 3,1)	-28,8 [-32,5; -25,0]	-4,3 ($<0,001$)	-0,1 (0,94)	-5,4 ($<0,001$)	36,8 ($<0,001$)
ИЛ-6, пг/мл	6,6 (5,7; 8,0)	6,0 (5,0; 7,1)	-12,1 [-15,9; -9,1]	-4,3 ($<0,001$)	6,6 (5,8; 7,6)	4,9 (4,7; 5,0)	-26,5 [-33,3; -19,7]	-4,3 ($<0,001$)	-0,4 (0,66)	-3,3 ($<0,001$)	14,1 ($<0,001$)
Лептин, нг/мл	19,2 (13,0; 23,0)	16,5 (13,8; 19,1)	-19,3 [-23,4; -14,3]	2,5 (0,01)	18,0 (14,2; 22,0)	13,7 (10,9; 15,6)	-21,9 [-28,1; -18,1]	-4,3 ($<0,001$)	-0,1 (0,96)	2,0 (0,04)	16,3 ($<0,001$)
Серотонин, нг/мл	79 (62; 105)	87 (77; 114)	10,1 [7,0; 13,9]	-4,2 ($<0,001$)	82 (68; 99)	156 (145; 161)	80,8 [65,2; 94,5]	-4,3 ($<0,001$)	-0,2 (0,81)	-4,6 ($<0,001$)	18,8 ($<0,001$)
β -сульфат- оксимела- тонин, нг/мл	41,0 (31,5; 53,0)	41,5 (34,5; 53,5)	2,4 [-3,0; 7,9]	-1,6 (0,10)	41,0 (34,0; 45,0)	106,0 (98,0; 121,0)	158,5 [146,3; 172,0]	-3,5 ($<0,001$)	-0,3 (0,73)	-4,8 ($<0,001$)	28,1 ($<0,001$)
25 (ОН) витамин D, нг/мл	25 (21; 26)	24 (22; 25,4)	4,0 [-3,0; 7,2]	1,4 (0,17)	23 (18; 28)	54 (48; 57)	132,4 [123,9; 139,1]	-4,3 ($<0,001$)	0,0 (1,00)	6,0 ($<0,001$)	48,0 ($<0,001$)

Примечание: контрольная группа – диетотерапия + психотерапия + метформин, основная группа – диетотерапия + психотерапия + метформин + мелатонин + холекальциферол; ¹ – приведены медиана и 95% ДИ (доверительный интервал) индивидуальных изменений значений показателя относительно исходного уровня, выраженных в процентах – $\Delta\%$. Для оценки медианы применялся метод Ходжеса-Лемана. Статистическая значимость изменений проверялась с помощью теста для связанных выборок Вилкоксона – W(p); ² – для сравнения значений показателя в основной группе и группе контроля применялся критерий Манна-Уитни – U(p); ³ – сравнение медианы индивидуальных изменений показателя, выраженных в процентах относительно исходного уровня (интенсивности изменений) между основной группой и группой контроля осуществлялось с помощью медианного критерия Муда – Md(p).

Психотерапевтическая помощь пациентам с МС (без предиабета) и гиповитаминозом D способствовала повышению комплаентности, улучшению их метаболического профиля и повышению уровня серотонина как в контрольной группе ($p < 0,001$), так и в основной ($p < 0,001$). Однако более значимый результат в изменении концентрации серотонина был достигнут у пациентов основной группы (по сравнению с контрольной, $p < 0,001$). Данный результат, по нашему мнению, обусловлен взаимопотенцирующим плейотропным эффектом мелатонина и холекальциферола.

Более выраженная положительная динамика показателей психоэмоционального статуса (реактивная и личностная тревожность, депрессия, тревога, общая астения) у пациентов с МС (без предиабета) и гиповитаминозом D была выявлена в основной группе, в отличие от контрольной. Так, в основной группе у анализируемой категории пациентов с МС умеренный уровень реактивной (32 (28; 39)) и личностной (36 (30; 44)) тревожности снизился до низкого (26 (25; 31) баллов, $p < 0,001$ и 28 (26; 28) баллов, $p < 0,001$ соответственно).

Благодаря психотерапевтической помощи, в контрольной группе у анализируемой категории пациентов с МС уровень личностной тревожности снизился с 36 (32; 40) до 34 (31; 40) баллов, $p = 0,03$, при этом сохранилась умеренная выраженность нарушений психоэмоционального статуса. В контрольной группе у пациентов с МС и гиповитаминозом D также отметили тенденцию к снижению уровня реактивной тревожности (с 32 (28; 40) до 31 (28; 40) баллов), но значимого результата от лечения не зарегистрировали ($p = 0,06$). Однако в основной группе у пациентов с МС и гиповитаминозом D наблюдалась более выраженная эффективность лечения психоэмоционального статуса как по уровню реактивной ($p = 0,003$), так и личностной тревожности ($p = 0,03$), по сравнению с контрольной.

В результате проведенной терапии уровень депрессии (шкала Цунга) в основной группе у пациентов с МС и гиповитаминозом D значительно снизился (с 39 (34; 48) до 29 (26; 42) баллов, $p < 0,001$). Однако в контрольной группе, несмотря на методы психотерапевтической помощи, положительной динамики снижения уровня депрессии не зарегистрировали (с 40 (35; 47) до 39 (35; 42) баллов, $p = 0,12$). Поэтому эффективность лечения в основной группе у пациентов с МС была выше, чем в контрольной ($p = 0,01$). После терапии уровень тревоги (шкала Цунга) у пациентов с МС и гиповитаминозом D достоверно снизился только в основной группе (с 39 (30; 48) до 26 (24; 40) баллов, $p < 0,001$), а в контрольной положительной динамики не отметили (с 38 (32; 46) до 38 (32; 40) баллов, $p = 0,06$). Поэтому выраженный результат лечения зафиксирован только в основной группе (в отличие от контрольной ($p = 0,03$)).

Уровень общей астении у пациентов с МС (без предиабета) и гиповитаминозом D был ниже диагностического критерия и соответствовал в основной группе 11 (10; 12) баллам и в контрольной – 11 (10; 13) баллам. Однако, несмотря на это, в основной группе пациентов с МС выявили значительное снижение балла общей астении до 3 (2; 5) ($p < 0,001$), а в контрольной группе зарегистрировали незначительную положительную тенденцию снижения уровня общей астении (до 10 (9; 11) баллов), при этом значимого результата не получили ($p = 0,16$).

После проведенной терапии в контрольной группе рациональный тип пищевого поведения зарегистрировали у 66,6% ($n = 16$, всего 24), а в основной – у 95,8% ($n = 23$, всего 24). При этом наибольшая эффективность лечения была зарегистрирована у пациентов основной группы ($p = 0,010$).

При анализе результатов терапии у пациентов с МС (без предиабета) и гиповитаминозом D отметили значимые изменения показателей качества сна

(субъективная характеристика сна и его продолжительность, дневная сонливость) в основной группе по сравнению с контрольной. Так, в основной группе у изучаемой категории пациентов с МС при оценке субъективной характеристики сна наблюдали увеличение балла с 21 (18; 24) до 26 (25; 26), $p < 0,001$. Пограничные изменения сна в основной группе у пациентов с МС и гиповитаминозом D стали соответствовать нормальным значениям. В контрольной группе у пациентов с МС и гиповитаминозом D изменений в субъективной характеристике сна не зафиксировано (до лечения 21 (19; 26) и после 21 (20; 25) балл, $p = 0,24$), сохранились пограничные значения сна. Стоит отметить, что уровень дневной сонливости у пациентов с МС (без предиабета) и гиповитаминозом D был ниже диагностического критерия и соответствовал в основной группе 10 (8; 14) баллам и в контрольной – 10 (5; 13) баллам. Улучшение субъективной характеристики сна у анализируемой категории пациентов с МС в основной группе сопровождалось снижением выраженности дневной сонливости (до 5 (2; 6) баллов, $p < 0,001$) и увеличением продолжительности сна (до 7,5 (7,0; 7,5) часов, $p < 0,001$). При этом значимых изменений в продолжительности сна ($p = 0,28$) и выраженности дневной сонливости ($p = 0,21$) у пациентов с МС (без предиабета) и гиповитаминозом D в контрольной группе не зарегистрировано.

Результаты диссертационной работы расширили представления о возможности эффективной терапии у пациентов с МС и предиабетом за счет модификации образа жизни и потенцирующего положительного эффекта комбинации препаратов метформина (1700 мг/сутки – 12 месяцев), мелатонина (3 мг/сутки – 6 месяцев) и холекальциферола (в индивидуально подобранных дозах 2000-4000 МЕ/сутки – 12 месяцев) осуществлять коррекцию ведущих патогенетических звеньев изучаемого синдрома (инсулинорезистентность и системное воспаление (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6)), массы тела, показателей липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), гормонального (лептин, серотонин в крови) и психоэмоционального статусов (депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность, общая астения) с формированием рационального типа пищевого поведения и повышением качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость).

Также было установлено, что у пациентов с МС без предиабета персонифицированный метод лечения на фоне модификации образа жизни и комбинации препаратов мелатонина (3 мг/сутки – 6 месяцев) и холекальциферола (в индивидуально подобранных дозах 2000-4000 МЕ/сутки – 12 месяцев), благодаря положительным плеiotропным их действиям, является эффективным, так как способствует снижению медиаторов системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), инсулинорезистентности (НОМА-IR), абдоминального ожирения (ИМТ, вес, ОТ), положительному изменению показателей липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП), гормонального (лептин, серотонин в крови) и психоэмоционального статусов (депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность, общая астения) с формированием рационального типа пищевого поведения и повышением качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость). Установленные результаты позволяют говорить о том, что препараты мелатонина и холекальциферола являются препаратами превентивной терапии МС.

Таким образом, наряду с высокой теоретической ценностью полученные в рамках исследования данные позволяют воздействовать на комплекс клинко-метаболических, гормональных и психологических взаимосвязей при МС, повышать эффективность лечебно-профилактических мероприятий данной категории пациентов.

Перспективным является применение разработанного персонализированного лечения у пациентов с МС (с предиабетом/без предиабета) в среднем и пожилом возрасте, которое учитывает совместное влияние уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) и витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) с возможной детализацией длительности лечения и дозы препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Снижение уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче – в 3 раза) и его десинхронизация (уплощение ночного пика и смещение на 3:00-6:00 часов, вместо 2:00-4:00 часов) у молодых пациентов с метаболическим синдромом сопряжено с выраженностью абдоминального ожирения, системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, гиперлептинемией, снижением уровня серотонина в сыворотке крови, нарушениями липидного (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) и пуринового обменов (МК), а также психоэмоционального статуса (эмоциогенный и экстернальный типы нарушения пищевого поведения, депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность) и качества сна (дневная сонливость, субъективная характеристика и продолжительность сна, синдром апноэ во сне).

2. Гиповитаминоз D (дефицит и недостаточность) у пациентов с метаболическим синдромом ассоциирован с существенным повышением показателей системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), с инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, нарушениями гормонального (снижение 6-сульфатоксимелатонина в моче и серотонина в сыворотке крови, гиперлептинемия) и психоэмоционального статусов (депрессия, тревога, личностная и реактивная тревожность) и снижением качества сна (дневная сонливость и синдром апноэ во сне). Дефицит витамина D у пациентов с метаболическим синдромом сопряжен с выраженностью абдоминального ожирения, нарушениями липидного (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) и пуринового обменов (МК), эмоциогенным типом нарушения пищевого поведения, снижением субъективной характеристики сна и его продолжительности.

3. Уровень мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже 57 нг/мл уже при оптимальном значении витамина D ассоциирован с основными патогенетическими звеньями метаболического синдрома – инсулинорезистентностью и системным воспалением (hsCRP), а также гипергликемией, снижением концентрации серотонина в сыворотке крови, экстернальным типом нарушения пищевого поведения и нарушением сна (снижение субъективной характеристики и его продолжительности, дневная сонливость и риск возникновения синдрома апноэ во сне). При этом уровень мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) ниже 41 нг/мл и концентрация витамина D (25 (ОН) витамина D в крови) ниже 30 нг/мл у пациентов с метаболическим синдромом сопряжены с более выраженным изменением показателей абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП), систолического артериального давления, гормонального (снижение уровня серотонина в сыворотке крови, гиперлептинемия) и психоэмоционального статусов (экстернальный и эмоциогенный типы нарушения пищевого поведения, депрессия, реактивная и личностная тревожность, общая и психическая астения), а также качества сна (снижение субъективной характеристики и его продолжительности, дневная сонливость и риск возникновения синдрома апноэ во сне).

4. Сочетание гиповитаминоза D и снижения уровня мелатонина (6-сульфатоксимелатонина в моче) до 45 нг/мл и ниже у молодых пациентов с метаболическим синдромом повышает шанс выявления предиабета в 5,1 раза (ОШ=5,1; 95% ДИ 1,2-20,1; $p=0,004$), депрессии – в 105 раз (ОШ=105; 95% ДИ 11-1022; $p<0,001$), тревоги – в 85 раз (ОШ=85; 95% ДИ 9,1-793; $p<0,001$) и нарушений сна – при недостаточности витамина D – в 8,3 раза (ОШ=8,3; 95% ДИ 2,2-31,2; $p=0,003$), при дефиците витамина D – более 100 раз (ОШ=108,8; 95% ДИ 11,7-1008; $p<0,001$).

5. Комбинация препаратов метформина (1700 мг/сутки в течение 12 месяцев), мелатонина (3 мг/сутки в течение 6 месяцев) и холекальциферола (в индивидуально подобранных дозах 2000-4000 МЕ/сутки в течение 12 месяцев) на фоне модификации образа жизни у пациентов с метаболическим синдромом и предиабетом с гиповитаминозом D наиболее эффективна, так как потенцирует положительные эффекты препаратов, способствует коррекции ведущих патогенетических звеньев данного синдрома (инсулинорезистентность (НОМА-IR) и системное воспаление (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6)), а также снижению массы тела, улучшению липидного профиля (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), гормонального (лептин, инсулин, серотонин в крови) и психоэмоционального статусов (депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность, общая астения) с формированием рационального типа пищевого поведения и повышением качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость).

6. Персонализированный метод лечения пациентов с метаболическим синдромом без предиабета с гиповитаминозом D комбинацией препаратов мелатонина (в дозе 3 мг/сутки в течение 6 месяцев) и холекальциферола (в индивидуально подобранных дозах 2000-4000 МЕ/сутки в течение 12 месяцев) на фоне модификации образа жизни за счет плеiotропных эффектов препаратов способствует повышению эффективности лечения: снижению медиаторов системного воспаления (hsCRP, hsФНО- α , ИЛ-6), инсулинорезистентности (НОМА-IR), абдоминального ожирения (ИМТ, вес, ОТ), концентрации показателей липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП), восстановлению гормонального (лептин, серотонин в крови) и психоэмоционального статусов (депрессия, тревога, реактивная и личностная тревожность, общая астения) с формированием рационального типа пищевого поведения и повышением качества сна (субъективная характеристика и продолжительность сна, дневная сонливость).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При метаболическом синдроме для контроля за предиабетом, нарушениями психоэмоционального статуса и сна, а также для оценки эффективности проводимой терапии целесообразно определять уровень витамина D (25 (ОН) витамин D в крови) и ночную концентрацию мелатонина (6-сульфатоксимелатонин в утренней моче).

2. У пациентов с метаболическим синдромом при исключении морбидного ожирения (индекс массы тела > 40) и риска возникновения синдрома апноэ во сне (суммарный балл по анкете скрининга синдрома апноэ во сне > 4), а также при диагностике гиповитаминоза D (25 (ОН) витамин D в крови ниже 30 нг/мл) в сочетании со сниженной концентрацией мелатонина (6-сульфатоксимелатонин в моче) 45 нг/мл и ниже необходимо проводить персонализированное лечение:

а) у пациентов с предиабетом дополнительно к модификации образа жизни назначать препарат метформин (1700 мг/сутки не менее 12 месяцев) в сочетании с мелатонином (в дозе 3 мг/сутки не менее 6 месяцев) и холекальциферолом (в индивидуально подобранных дозах 2000-4000 МЕ/сутки не менее 12 месяцев),

так как препараты в составе данной комбинации потенцируют положительные эффекты друг друга.

б) у пациентов без предиабета дополнительно к модификации образа жизни следует применять препараты мелатонина (в дозе 3 мг/сутки не менее 6 месяцев) и холекальциферола (в индивидуально подобранных дозах 2000-4000 МЕ/сутки не менее 12 месяцев).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Алексеева, Н.С.** Влияние алиментарно-зависимого фактора риска метаболического синдрома на профилактику заболеваний / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова // *Материалы научно-практической конференции «Профилактика. Здоровый образ жизни».* – Кемерово, 2010. – С. 29-30.
2. Салмина-Хвостова, О.И. Медицинская помощь пациентам с расстройствами пищевого поведения при ожирении / О.И. Салмина-Хвостова, **Н.С. Алексеева** // **Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.** – 2010. – № 4. – С. 45-49. ИФ РИНЦ 0,757.
3. Салмина-Хвостова, О.И. Эффективная лечебно-профилактическая модель для пациентов с избыточной массой тела и ожирением – важнейший фактор качества медицинской помощи / О.И. Салмина-Хвостова, **Н.С. Алексеева** // **Профилактическая медицина.** – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 17-19. ИФ РИНЦ 0,932.
4. **Алексеева, Н.С.** Особенности питания населения с избыточной массы тела и ожирением / Н.С. Алексеева // *Материалы конференции «Профилактическая медицина».* – СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2011. – С. 15-16.
5. **Алексеева, Н.С.** Факторы риска развития метаболического синдрома и психологическая готовность больных к проведению профилактики / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова // **Профилактическая медицина.** – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 53-56. ИФ РИНЦ 0,932.
6. **Алексеева, Н.С.** Роль питания в развитии компонентов метаболического синдрома / Н.С. Алексеева // *Вестник КНЦ: Выпуск №15 «Достижения медицинской науки Кузбасса – практическому здравоохранению».* – Кемерово, 2012. – С. 14-16.
7. **Алексеева, Н.С.** Влияние образа жизни на развитие компонентов метаболического синдрома / Н.С. Алексеева // *Материалы II межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики заболеваний и формирования здорового образа жизни среди населения Западной Сибири».* – Новокузнецк, 2012. – С. 8-9.
8. **Алексеева, Н.С.** Влияние психосоциальных факторов риска при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова // *Вестник Кузбасского научного центра: Выпуск №17 «Достижения медицинской науки Кузбасса – практическому здравоохранению».* – Кемерово, 2013. – С. 6-7.
9. **Алексеева, Н.С.** Депрессивные нарушения у пациентов с метаболическим синдромом / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии.** – 2013. – №3(78). – С. 28-32. ИФ РИНЦ 0,436.
10. **Алексеева, Н.С.** Роль психосоциальных факторов риска в формировании метаболического синдрома / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии.** – 2013. – №3(78). – С. 55-58. ИФ РИНЦ 0,436.
11. **Алексеева, Н.С.** Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с депрессией / Н.С. Алексеева // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы пограничной психической патологии (биопсихосоциальный подход)».* – Курск: КГМУ, 2013. – С. 90-94.
12. **Алексеева, Н.С.** Лечение абдоминального ожирения при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева // *Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Проблемы медицины и биологии».* – Кемерово: КемГМА, 2014. – С. 29.
13. **Алексеева, Н.С.** Влияние индекса массы тела на качество жизни пациентов с метаболическим синдромом / Н.С. Алексеева // *Вестник Кузбасского научного центра:*

Выпуск №19 «Достижения медицинской науки Кузбасса – практическому здравоохранению». – Кемерово, 2014. – С. 5-7.

14. **Алексеева, Н.С.** Аффективные расстройства у пациентов с метаболическим синдромом / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова // **Бюллетень ВСНЦ СО РАМН (ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA)**. – 2014. – №5(99). – С. 9-12. ИФ РИНЦ 0,247.

15. **Алексеева, Н.С.** Индекс массы тела как фактор риска метаболических нарушений / Н.С. Алексеева // **Материалы всероссийской научно-практической конференции «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке: приоритетные направления в диагностике и профилактике. Актуальные проблемы организации здравоохранения».** Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – №3. – С. 19-20.

16. **Алексеева, Н.С.** Психологические факторы риска метаболического синдрома / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова // **Профилактическая медицина.** – 2014. – Т. 17, №2 (выпуск 2): **Материалы научно-практической конференции: «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России».** – С. 6-7.

17. **Алексеева, Н.С.** Эффективные методы лечение абдоминального ожирения при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева // **Материалы всероссийской научно-практической конференции «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке: приоритетные направления в диагностике и профилактике. Актуальные проблемы организации здравоохранения».** Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – №3. – С. 20-21.

18. **Алексеева, Н.С.** Влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни пациентов / Н.С. Алексеева // **Бюллетень ВСНЦ СО РАМН (ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA)**. – 2014. – №6 (100). – С. 9-13. ИФ РИНЦ 0,247.

19. Лобыкина, Е.Н. Рациональное питание при хронических неинфекционных заболеваниях: учебное пособие для врачей / Е.Н. Лобыкина, Н.В. Тапешкина, **Н.С. Алексеева.** – Новокузнецк, 2014. – 198 с.

20. **Алексеева, Н.С.** Влияние витамина D на компоненты метаболического синдрома / Н.С. Алексеева // **Сборник материалов V научно-практической конференции молодых ученых «Медицина XXI века».** – Новокузнецк, 2015. – С. 5-7.

21. **Алексеева, Н.С.** Способ лечения абдоминального ожирения при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова // **Патент на изобретение RU 2548709** от 20.04.2015. – Бюл. № 11. – 16 с.

22. **Алексеева, Н.С.** Способ лечения абдоминального ожирения при метаболическом синдроме в сочетании с депрессивными нарушениями / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова, И.И. Шереметьева // **Патент на изобретение RU 2550724**, от 10.05.2015. – Бюл. № 13. – 22 с.

23. **Алексеева, Н.С.** Витамин D при аффективных расстройствах у пациентов с метаболическим синдромом / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова // **Сборник материалов V научно-практической конференции молодых ученых «Медицина XXI века».** – Новокузнецк, 2015. – С. 3-5.

24. **Алексеева, Н.С.** Витамин D при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева // **Профилактическая медицина.** – 2015. – Т. 18, №2 (выпуск 2): **Материалы научно-практической конференции: «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России».** – С. 7.

25. **Алексеева, Н.С.** Витамин D при депрессивных состояниях у пациентов с метаболическим синдромом / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова // **Профилактическая медицина.** – 2015. – Т. 18, №2 (выпуск 2): **Материалы научно-практической конференции: «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России».** – С. 7-8.

26. **Алексеева, Н.С.** Взаимосвязь качества жизни с компонентами метаболического синдрома и аффективными расстройствами / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова // **Российский медицинский журнал.** – 2015. – №4. – С. 27-32. ИФ РИНЦ 0,537.

27. **Алексеева, Н.С.** Способ лечения метаболического синдрома / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова, Е.В. Белобородова // **Сборник материалов X Национального конгресса терапевтов.** – Москва, 2015. – С. 190.

28. **Алексеева, Н.С.** Влияние витамина D на углеводный обмен при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева // Сборник материалов XIX всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: междисциплинарные аспекты медицины». – Ленинск-Кузнецк, 2015. – С. 144-145.

29. **Алексеева, Н.С.** Метаболический синдром: современные методы профилактики, диагностики и лечения: учебно-методическое пособие для врачей и специалистов / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова, Е.В. Белобородова. – Новокузнецк, 2016. – 87 с.

30. **Алексеева, Н.С.** Повышение эффективности лечения метаболического синдрома / Н.С. Алексеева // **Вопросы диетологии.** – 2016. – Т. 6., № 1. – С. 20–27. ИФ РИНЦ 0,194.

31. **Алексеева, Н.С.** Альтернативное лечение метаболического синдрома / Н.С. Алексеева // Сборник материалов IV научно-практической конференции молодых ученых «Медицина XXI века». – Новокузнецк, 2016. – С. 11-14.

32. **Алексеева, Н.С.** Роль витамина D в реализации компонентов метаболического синдрома / Н.С. Алексеева // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19, №2 (выпуск 2): Материалы научно-практической конференции: «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – С. 3-4.

33. **Алексеева, Н.С.** Лечение метаболического синдрома / Н.С. Алексеева // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19, №2 (выпуск 2): Материалы научно-практической конференции: «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – С. 4.

34. **Алексеева, Н.С.** Взаимосвязь витамина D с компонентами метаболического синдрома / Н.С. Алексеева // **Вопросы диетологии.** – 2016. – Т. 6., № 3. – С. 38-42. ИФ РИНЦ 0,194.

35. **Алексеева, Н.С.** Дефицит и недостаточность витамина D как независимый фактор риска метаболического синдрома / Н. С. Алексеева, Е.В. Белобородова // Материалы V Съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока. – Новосибирск, 2016. – С. 86-87.

36. **Алексеева, Н.С.** Взаимосвязь нарушений пищевого поведения с уровнем мелатонина и серотонина при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова, Е.В. Белобородова // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии.** – 2016. – № 5 (78). – С. 28-32. ИФ РИНЦ 0,436.

37. **Алексеева, Н.С.** Роль мелатонина в реализации метаболического синдрома / Н.С. Алексеева, Е.В. Белобородова // Материалы V Съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока. – Новосибирск, 2016. – С. 87.

38. **Алексеева, Н.С.** Нарушения пищевого поведения и уровень витамина D у пациентов с метаболическим синдромом / Н.С. Алексеева // Тезисы Юбилейной научно-практической конференции с международным участием: Актуальные вопросы психиатрии и наркологии. – Томск, 2016. – Вып. 18. – С. 9-10.

39. **Алексеева, Н.С.** Способ лечения метаболического синдрома / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова, Ю.В. Снигирев // **Патент на изобретение RU 2583944**, от 10.05.2016. – Бюл. № 13. – 21 с.

40. **Алексеева, Н.С.** Способ лечения метаболического синдрома при эмоциогенном типе пищевого поведения / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова, Е.В. Белобородова, Ю.В. Евсюкова // **Патент на изобретение RU 2591811**, от 20.07.2016. – Бюл. № 20. – 21 с.

41. **Алексеева, Н.С.** Влияние дефицита и недостаточности витамина D на развитие метаболического синдрома / Н.С. Алексеева // **Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».** – 2016. – Т. 18, № 9. – С. 43-47. ИФ РИНЦ 0,285.

42. **Алексеева, Н.С.** Витамин D и тревожные состояния при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные подходы к профилактике неинфекционных заболеваний и формирование здорового образа жизни». – Кемерово, 2016. – С. 14-16.

43. **Алексеева, Н.С.** Уровень мелатонина и серотонина у пациентов с метаболическим синдромом при нарушениях пищевого поведения / Н.С. Алексеева // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные подходы к профилактике неинфекционных заболеваний и формирование здорового образа жизни». – Кемерово, 2016. – С. 16-17.

44. **Алексеева, Н.С.** Дефицит витамина D и нарушения психоэмоциональной сферы при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова, Е.В. Белобородова // **Врач.** – 2016. – № 12. – С. 56-58. ИФ РИНЦ 0,314.
45. **Алексеева Н.С.** Нарушение секреции мелатонина при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2016. –Т. 36, № 6. – С. 74-79. ИФ РИНЦ 0,372.
46. **Алексеева, Н.С.** Влияние витамина D на состояние психоэмоциональной сферы при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева // Сборник материалов VII научно-практической конференции молодых ученых «Медицина XXI века». – Новокузнецк, 2017. – С. 4-6.
47. **Алексеева, Н.С.** Роль мелатонина при метаболическом синдроме у лиц молодого возраста / Н.С. Алексеева // Сборник материалов VII научно-практической конференции молодых ученых «Медицина XXI века». – Новокузнецк, 2017. – С. 7-9.
48. **Алексеева, Н.С.** Влияние нарушений сна на состояние психоэмоциональной сферы при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова, Е.В. Белобородова // **Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».** – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 11-14. ИФ РИНЦ 0,285.
49. **Алексеева, Н.С.** Связь витамина D с нарушениями сна у пациентов с метаболическим синдромом / Н.С. Алексеева // Профилактическая медицина. – 2017. – Т. 20, №1 (выпуск 2): Материалы научно-практической конференции: «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – С. 97.
50. **Алексеева, Н.С.** Влияние нарушений сна на развитие метаболического синдрома / Н.С. Алексеева // Профилактическая медицина. – 2017. – Т. 20, №1 (выпуск 2): Материалы научно-практической конференции: «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – С. 98.
51. **Алексеева, Н.С.** Способ комплексного лечения метаболического синдрома / Н.С. Алексеева, Е.В. Белобородова // **Патент на изобретение RU 2616125**, от 12.04.2017. – Бюл. № 11. – 25 с.
52. **Алексеева, Н.С.** Нарушение сна и состояние психоэмоциональной сферы у пациентов с метаболическим синдромом / Н.С. Алексеева // Сборник материалов XX Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция «Интегративная медицина. 10 лет журналу «ПОЛИТРАВМА»». – Ленинск-Кузнецк, 2017. – С. 277-278.
53. **Алексеева, Н.С.** Нарушение сна при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова // Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 55-летию Республиканской психиатрической больницы «Актуальные вопросы психиатрии и наркологии» / под ред. А.В. Голенкова и соавт. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2017. – С. 9-13.
54. **Алексеева, Н.С.** Нарушение сна в молодом возрасте при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева // **Лечащий врач.** – 2017. – № 6. – С. 81-84. ИФ РИНЦ 0,514.
55. **Алексеева, Н.С.** Взаимосвязь витамина D и нарушений сна при метаболическом синдроме / Н.С. Алексеева // **Врач.** – 2017. – № 9. – С. 61-63. ИФ РИНЦ 0,314.
56. Показатели гормонального фона при нарушении пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом / **Н.С. Алексеева**, О.И. Салмина-Хвостова, Е.В. Белобородова, И.А. Койнова, А.Т. Аспембитова // **Лечащий врач.** – 2017. – №10. – С. 92-95. ИФ РИНЦ 0,514.
57. **Алексеева, Н.С.** Мелатонин и нарушение пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом / Н.С. Алексеева // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, №2 (выпуск 2): Материалы научно-практической конференции: «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – С. 35-36.
58. **Алексеева, Н.С.** Значение витамина D для профилактики метаболического синдрома / Н.С. Алексеева, Е.Ю. Селезнева // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, №2 (выпуск 2): Материалы научно-практической конференции: «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – С. 35.

59. **Алексеева, Н.С.** Эффективность лечебных мероприятий при метаболическом синдроме и недостаточности витамина D / Н.С. Алексеева, Е.В. Белобородова // **Фарматека.** – 2019. – Т. 26, № 4. – С. 34-38. ИФ РИНЦ 0,396.

60. **Алексеева, Н.С.** Значение уровня мелатонина и витамина D у молодых пациентов с метаболическим синдромом и дефицитом витамина D / Н.С. Алексеева // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, №2 (выпуск 2): Материалы научно-практической конференции: «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – С. 122.

61. **Алексеева, Н.С.** Эффективность терапии метаболического синдрома у молодых пациентов с дефицитом витамина D / Н.С. Алексеева // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, №2 (выпуск 2): Материалы научно-практической конференции: «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – С. 122-123.

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
БАК	– биохимический анализ крови
ВНОК	– Всероссийское научное общество кардиологов
ГБУЗ КО НГКБ № 5	– Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 5»
САД	– систолическое артериальное давление
ДАД	– диастолическое артериальное давление
и-АПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИЛ-6	– интерлейкин-6
ИМТ	– индекс массы тела
ИФА	– иммуноферментный анализ
МК	– мочевая кислота
МС	– метаболический синдром
НГИУВ	– филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России – Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
НГН	– нарушение гликемии натощак нарушение
НТГ	– толерантности к глюкозе
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОТ	– окружность талии
ОХС	– общий холестерин
САД	– систолическое артериальное давление
САС	– синдром апноэ во сне
СД 2 типа	– сахарный диабет 2 типа
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ХС ЛПВП	– холестерина липопротеиды высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерина липопротеиды низкой плотности
НОМА-IR	– Homeostasis Model Assesment Insulin Resistense
DEBQ	– Dutch Eating Behaviour Questionnaire
hsCRP	– высокочувствительный С-реактивный белок
hsФНО-α	– высокочувствительный фактор некроза опухоли-α

Автор выражает искреннюю благодарность: доктору медицинских наук, профессору кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии О.И. Салминой-Хвостовой за научную консультативную помощь и профессиональную поддержку на протяжении всего исследования; кандидату медицинских наук Ю.В. Снигиреву за помощь в организации исследования на базе ГБУЗ КО НГКБ № 5.

Подписано в печать 20__ г. Гарнитура Таймс.

Бумага ксероксная.

Печать на ризографе RZ-300 EP. Тираж 100. Заказ No ____

Отпечатано в типографии

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ.

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.