

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е. А. ВАГНЕРА»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШУЛЬКИНА

Софья Григорьевна

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
В ФОРМИРОВАНИИ ФЕНОТИПА ОЖИРЕНИЯ, ИХ ЗНАЧЕНИЕ
В РАЗВИТИИ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

14.01.04 — внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

СМИРНОВА Елена Николаевна

Пермь — 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	9
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ОЖИРЕНИЯ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК.....	21
1.1. Ожирение. Современное состояние проблемы.....	21
1.2. Современные представления о вкладе ожирения в формирование кардиоренальной коморбидности.....	25
1.2.1. Ожирение и кардиоренальный континуум.....	25
1.2.2. Роль адипокинов в формировании кардиоренальной коморбидности.....	28
1.2.3. Роль цитокинов в развитии кардиоренальных отношений.....	33
1.2.4. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальных нарушений.....	36
1.2.5. Маркеры клубочкового и канальцевого повреждения в ранней диагностике ренальной дисфункции.....	39
1.3. Особенности вегетативного статуса у больных с ожирением.....	42
1.4. Роль генетических факторов в развитии ожирения.....	43
1.5. Современные принципы кардионефропротективной терапии у больных ожирением.....	48
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ.....	53
2.1. Протокол исследования.....	53
2.2. Методы исследования.....	58
2.2.1. Общеклинические методы исследования.....	58
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	59
2.2.3. Генетическое исследование.....	61
2.2.4. Инструментальные методы исследования.....	63
2.3. Методики лечения.....	67
2.4. Методы статистического анализа.....	68

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ.....	70
3.1. Стратификация кардиометаболического риска и клиническая характеристика групп.....	70
3.2. Характеристика гормонально-метаболических особенностей в группах	73
3.3. Гендерные особенности гормонально-метаболических показателей в группах.....	87
3.4. Вариабельность ритма сердца при ожирении.....	99
ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ.....	109
4.1. Взаимосвязь маркеров субклинического воспаления с гормонально-метаболическими показателями у пациентов в зависимости от фенотипа ожирения	109
4.2. Эндотелиальная дисфункция у больных с разными фенотипами ожирения.....	116
ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И МАРКЕРОВ ИХ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, МАРКЕРАМИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ.....	122
5.1. Взаимосвязь функционального состояния почек с клиническими и гормонально-метаболическими показателями, маркерами хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции и у лиц с разным фенотипом ожирения.....	122

5.2. Взаимосвязь маркеров субклинического клубочкового повреждения почек с их функциональным состоянием, клиническими и гормонально-метаболическими показателями и маркерами хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции у лиц с разными фенотипами ожирения.....	134
5.3. Взаимосвязь маркеров субклинического канальцевого повреждения почек с их функциональным состоянием, клиническими и гормонально-метаболическими показателями, маркерами хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции у лиц с разными фенотипами ожирения.....	150
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL6 (C174G), TNF α (G308A), VEGFA (G634C), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C-344T), ADRB1 (Gly389Arg) И ADRB2 (Arg16Gly) У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ.....	163
6.1. Исследование комбинаций аллельных вариантов генов системного воспаления и эндотелиальной дисфункции (TNF α -308GA (rs1800629), IL-6-174CG (rs 1800795) и VEGFA-634G/C (rs 2010963) в когортах здоровых лиц и пациентов с ожирением.....	163
6.2. Исследование комбинаций аллельных вариантов генов системы РААС (ген рецептора 1-го типа к АТ II (AGTR1 — angiotensin II type 1 receptor) (A1166C), ген альдостерон синтазы CYP11B2 (C-344T)) и адренергических рецепторов (гена ADRB1 (Gly389Arg) и гена ADRB2 (Arg16Gly)) в когортах здоровых лиц и пациентов с ожирением.....	168
6.3. Гендерные особенности полиморфизмов генов в группах.....	175
6.4. Анализ комбинаций аллельных вариантов исследуемых генов в зависимости от функционального состояния почек.....	178
6.5. Ассоциации аллельных вариаций генов с уровнем продукции патогенетически значимых факторов.....	184

6.6. Исследование сочетанного влияния полиморфизма исследуемых генов на прогрессирование ожирения и поражение почек.....	186
ГЛАВА 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В ГРУППАХ.....	189
7.1. Характеристика композитного состава тела и гормонально метаболических показателей после лечения.....	188
7.2. Характеристика маркеров хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции в группах после лечения.....	200
7.3. Характеристика функционального состояния почек, маркеров клубочковой и канальцевой дисфункции в группах после курса комплексной терапии.....	209
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	218
КОНЦЕПЦИЯ.....	244
ВЫВОДЫ.....	245
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	248
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	250

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АКМ — активная клеточная масса

АОП — активная ортостатическая проба

АУ — альбуминурия

ВРС — вариабельность ритма сердца

ВНС — вегетативная нервная система

ДАД — диастолическое артериальное давление

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИВО — индекс висцерального ожирения

ИМТ — индекс массы тела

ИР — инсулинорезистентность

КВальс. — коэффициент Вальсальвы

К30/15 — коэффициент 30/15

Л/А — лептин/адипонектин

МС — метаболический синдром

МЗО — метаболически здоровое ожирение

НТГ — нарушение толерантности к углеводам

ОБ — окружность бедер

ОО — осложненное ожирение

ОТ — окружность талии

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД — систолическое артериальное давление

СД — сахарный диабет

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ТГ — триглицериды

ХС — холестерин

ХС ЛПНП — холестерин липопротеиды низкой плотности

ХС ЛПВП — холестерин липопротеиды высокой плотности

ФВ — фактор Виллебранда

ФР — факторы риска

ФЗ — фоновая запись

ХБП — хроническая болезнь почек

ЭКГ — электрокардиограмма

ЭТ-1 — эндотелин-1

CRP-hs — высокочувствительный С-реактивный белок

CV — коэффициент вариации

FLI — индекс свободного лептина

HbA1c — гликированный гемоглобин

HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

HR — частота сердечных сокращений

HF — мощность в диапазоне высоких частот

IC — индекс централизации

IL-6 — интерлейкин-6

IL-17 — интерлейкин-17

IL-18 — интерлейкин-18

NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин 2)

LF — мощность в диапазоне низких частот

pNN50% — процентная представленность эпизодов различия последовательных кардиоинтервалов более чем на 50 мс

RRNN — среднее значение всех кардиоинтервалов в выборке

rMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательных кардиоинтервалов

SDNN — среднее квадратичное отклонение

sLR — свободные рецепторы к лептину

TNF — фактор некроза опухоли

TP — общая мощность спектра

VEGF — васкулоэндотелиальный фактор роста

VLF — мощность в диапазоне очень низких частот

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем современного общества является продолжающееся распространение «болезней цивилизации»: ожирения, атеросклероза, сахарного диабета (СД) и высокой смертности, связанной с их осложнениями. В этой связи в основе современного здравоохранения лежит стратегия профилактической медицины. Выявление факторов риска (ФР) и поражения органов-мишеней на ранних стадиях формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с коррекцией выявленных нарушений является неотъемлемой составляющей успешного снижения заболеваемости и смертности среди населения [32]. Результаты Российского эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ (2013) показали высокую распространенность ФР ССЗ среди населения: повышенный уровень общего холестерина имеют 57,8% респондентов, низкий уровень физической активности — 38,8%, артериальную гипертензию (АГ) — 33,8%, ожирение выявлено у почти у 30% населения [70].

В основу современной классификации ожирения положена концепция метаболического здоровья, основанная на гетерогенности заболевания и определяющая сердечно-сосудистые риски [43]. Механизмы, лежащие в основе формирования метаболически здорового фенотипа ожирения (МЗО) и метаболически осложненного (нездорового) фенотипа ожирения (ОО), активно обсуждаются в научной литературе и на сегодняшний день окончательно не изучены [15, 86, 172]. Важную роль в формировании фенотипа ожирения отводят локализации жировой ткани, ее гормональной активности, гистологической структуре [79, 118, 129, 136]. Большой интерес вызывает изучение генов-кандидатов, формирующих предрасположенность к развитию ожирения, и связь различных полиморфизмов с кардиометаболическими параметрами [4, 7, 16, 123, 138, 277].

Известно, что ожирение является одним из ведущих ФР развития хронической болезни почек (ХБП) у лиц трудоспособного возраста [42, 43], а наличие АГ повышает вероятность ее развития почти в 4 раза [28, 114]. При сочетании

ожирения с АГ и нарушениями углеводного и липидного обменов доля больных с ХБП резко увеличивается, что повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [5, 58, 171, 183]. Исследование взаимоотношений ожирения с ХБП, эффективность терапевтического воздействия на обратное развитие почечной дисфункции, как правило, касаются определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровня альбуминурии (АУ), в то время как данные показатели нельзя отнести к ранним маркерам поражения почек [17, 67, 69, 232, 261, 279]. В пилотных исследованиях получены важные сведения о значимости биомаркеров раннего почечного повреждения в диагностике ренальной дисфункции при сохраненном объеме почечной фильтрации и нормоальбуминурии у больных с метаболическим синдромом (МС) и АГ [33, 69, 87, 144, 254]. Изучение комплекса доклинических маркеров канальцевой дисфункции (мочевая экскреция — neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалина 2) (NGAL), интерлейкина-18 (IL18), цистатина С), клубочковых нарушений (цистатин С плазмы крови, мочевая экскреция васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF)) и фиброза почек (коллаген IV типа) у больных с разными фенотипами ожирения ранее не проводилось. Особый научный интерес представляет установление взаимосвязей изучаемых показателей ренальной дисфункции с параметрами, характеризующими метаболическую составляющую ожирения, активность адипоцитов и эндотелиальную дисфункцию.

Персонализированная медицина предполагает уточнение роли генетических аспектов в развитии заболевания и построения соответствующей схемы профилактики и лечения. Недостаточно изучен вклад полиморфизма генов цитокинов и эндотелиальной дисфункции в развитие ожирения, нет однозначного мнения об их влиянии на спонтанную продукцию маркеров эндотелиальной дисфункции, субклинического воспаления и метаболические параметры [14, 49, 120, 255, 259].

Уточнение значимости известных гормонально-метаболических показателей и установление генетических предикторов формирования доклинического

почечного повреждения при ожирении даст возможность оптимизировать профилактическую составляющую врачебной деятельности. Дифференцированный подход к терапии ожирения у лиц трудоспособного возраста может улучшить прогноз и способствовать замедлению прогрессирования ССЗ.

Исходя из вышеизложенного, изучение фенотипа ожирения у лиц трудоспособного возраста с установлением генетических предикторов и определением патогенетических связей между компонентами кардиоренального континуума с оценкой эффективности терапевтического воздействия в динамике является важным направлением проведения научных исследований, имеющих практическое значение для современного здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

Высокая распространенность ожирения представляет серьезную медико-социальную проблему [Драпкина О.М. 2016, Муромцева Г.А. 2014]. В ходе эпидемиологических исследований была показана высокая распространенность сочетания АГ и ХБП у больных с ожирением [Ощепкова Е.В. 2015, Денека И.Э. 2017, Hall J.E. 2015]. В то же время на сегодняшний день нет единого мнения о вкладе разных фенотипов ожирения в развитие ренальных нарушений [Hinnouho G.M. 2013, Chang Hee Jung. 2015]. Исследования, направленные на определение вклада различных фенотипов ожирения в становление ХБП, проводились в основном в азиатской популяции [Chen S. 2014, Chang A.R. 2018]. В пилотных исследованиях доказана возможность использования маркеров раннего почечного повреждения для выявления ренальной дисфункции у больных с ССЗ и СД [Сенаторова А.С. 2013, Боровкова Н.Ю. 2014, Кушнаренко Н.Н. 2018]. Единичны данные о взаимосвязи маркеров доклинического повреждения почек с параметрами, характеризующими гормонально-метаболическую составляющую ожирения [Satoh-Asahara 2011].

Определение генетической предрасположенности к развитию ожирения является перспективным направлением современной медицины [Махрова И.А.

2011, Батурич А.К. 2015, Carlos F. 2013]. Роль носительства полиморфизма генов цитокинов, эндотелиальной дисфункции, адренергических рецепторов и системы РААС в развитии различных фенотипов ожирения ограничена единичными работами [Барбина А.А. 2014, Конончиков В.И. 2012, Daghestani M. 2018] и требует продолжения генетических исследований.

Доказан нефропротективный эффект иАПФ в терапии больных АГ [Чазова И.Е. 2011, Кожанова И.Н. 2015, Тарловская Е.И. 2016], при этом на сегодняшний день нет единого мнения о влиянии иАПФ на регресс тубулярных нарушений.

Несмотря на множество программ профилактики и лечения ожирения, успехи в достижении снижения и удержании массы тела нельзя признать удовлетворительными [Дмитриев А.Н. 2014, Драпкина О.М. 2016, Меликян И.А. 2017]. Опубликованные данные свидетельствуют, что редукция массы тела у больных ожирением способствует уменьшению проявлений клубочковой дисфункции и АУ [Cohen J.B. 2015, Park S. 2018], однако не определено влияние потери веса на канальцевые нарушения.

Существует необходимость дифференцированного подхода к вопросам терапии и профилактики разных фенотипов ожирения с учетом патогенетических механизмов развития заболевания.

Цель работы: изучить вклад основных патогенетических факторов в формировании фенотипа ожирения, определить взаимосвязи гормонально-метаболических и генетических параметров с маркерами ренальной дисфункции в группах и оценить эффективность терапевтического воздействия в динамике.

Для реализации цели работы были поставлены следующие задачи

1. Дать характеристику клиничко-метаболических особенностей и оценить вегетативный статус у пациентов в зависимости от фенотипа ожирения.
2. Изучить взаимосвязь метаболических параметров с гормональной активностью жировой ткани, маркерами хронического субклинического

воспаления и эндотелиальной дисфункции при разных фенотипах ожирения с учетом гендерных особенностей больных.

3. Определить ассоциации параметров гормонально-метаболической активности жировой ткани и эндотелиальной дисфункции с функциональным состоянием почек, маркерами раннего клубочкового и канальцевого повреждения у пациентов с разными фенотипами ожирения.
4. Изучить частоту встречаемости аллельных пар по полиморфным локусам генов интерлейкина-6 (IL-6) (C174G), фактора некроза опухоли (TNF α) (G308A), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGFA) (G634C), рецептора 1-го типа к ангиотензину-II (AGTR1) (A1166C), альдостеронсинтазы (CYP11B2) (C-344T), адренергических рецепторов 1-го типа (ADRB1) (Gly389Arg) и 2-го типа (ADRB2) (Arg16Gly) с риском развития разных фенотипов ожирения и АГ в сопоставлении с практически здоровыми жителями г. Перми. Провести анализ ассоциаций полиморфизма исследуемых генов с ренальным статусом у больных с ожирением и АГ.
5. Оценить эффективность терапевтического вмешательства у больных с ожирением и артериальной гипертензией в динамике.

Научная новизна работы

Впервые представлена расширенная характеристика различных фенотипов ожирения на основании комплексного лабораторного и генетического исследования, с учетом гормональной активности жировой ткани и функциональных свойств эндотелия.

Проанализированы и сопоставлены особенности композитного состава тела, гормональной активности жировой ткани, их ассоциации с обменно-метаболическими параметрами и показателями состояния эндотелия, с маркерами ренальной дисфункции с учетом фенотипа ожирения.

Установлена взаимосвязь степени гормональной активности жировой ткани с цитокиновой гиперпродукцией и эндотелиальной дисфункцией у всех пациентов с ожирением.

Аргументирована возможность стратификации риска прогрессирования метаболических нарушений у пациентов с метаболически здоровым ожирением по пороговому уровню резистина плазмы. Определены гендерные особенности формирования лептинорезистентности и взаимосвязи адипоцитокиновой активности с метаболическими нарушениями и уровнем артериального давления (АД).

Впервые проведена сравнительная оценка состояния почек у больных с разными фенотипами ожирения с изучением современного спектра доклинических маркеров клубочковой и канальцевой дисфункции.

Доказана ассоциация снижения функции почек у больных осложненным ожирением с увеличением гормональной активности жировой ткани и хронического субклинического воспаления. Для больных с АГ без ожирения прогрессирование ренальной дисфункции сопряжено с повышением уровня АД и эндотелиальной дисфункцией.

У больных с метаболически здоровым ожирением установлена взаимосвязь функционального состояния почек с объемом жировой массы и адипоцитокиновой активностью жировой ткани. Ранним проявлением клубочковой дисфункции в условиях оптимальной СКФ и нормоальбуминурии является повышение мочевой экскреции васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF).

Определен ранний маркер канальцевого повреждения у больных с ожирением, вне зависимости от фенотипа — мочевой цистатин С, экскреция которого сопряжена с особенностями композитного состава тела, прогрессированием инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции.

Установлены дополнительные маркеры доклинического тубулярного повреждения у больных с осложненным ожирением — мочевая экскреция липокалина 2 (NGAL) и интерлейкина-18 (IL-18), значения которых коррелируют со степенью адипоцитокиновой активности жировой ткани, маркерами клубочковой дисфункции и нефросклероза. Доказана связь между

маркерами эндотелиальной дисфункции и мочевой экскрецией показателей канальцевого повреждения у больных с АГ без ожирения.

Разработан с применением метода регрессионного анализа математический модуль для оценки формирования ранней ренальной дисфункции у больных с осложненным ожирением. Установлено, что стратификация риска возможна по пороговым значениям сывороточных уровней глюкозы, С-реактивного белка высокочувствительного (CRP-hs) и мочевой экскреции VEGF.

Аргументирована целесообразность определения генетических вариантов полиморфизма гена IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg) с целью определения риска развития ожирения и АГ; дополнительным фактором риска развития ожирения является носительство полиморфизма гена ADRB2 (Arg16Gly), а для развития АГ — полиморфизма гена CYP11B2 (C-344T).

Установлены ассоциации развития метаболически осложненного ожирения, артериальной гипертензии и ренальной дисфункции с носительством CC варианта гена VEGFA (G634C), CG варианта гена ADRB1 (Gly389Arg) и AA варианта TNF- α (G308A).

Выявлены ассоциации полиморфизма генов IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg), AGTR1 (A1166C) и CYP11B2 (C-344T) с уровнем маркеров системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиометаболических факторов, функционального состояния почек и почечного повреждения.

Доказана связь снижения массы тела у больных с разными фенотипами ожирения с уменьшением адипоцитокиновой активации, проявлений эндотелиальной дисфункции и улучшением функции почек и редукцией экскреции маркеров клубочковой и канальцевой дисфункции.

Определены предикторы эффективного снижения массы тела у больных с ожирением. Внедрен в практическую деятельность способ прогнозирования эффективности снижения массы тела у больных с ожирением по индексу свободного лептина (патент № 2646819 от 7 марта 2018 года). Предложены

прогностические маркеры эффективной терапии ожирения у больных с метаболическими нарушениями (пороговые значения сывороточного уровня резистина, CRP-hs, TNF, VEGF и доли активной клеточной массы).

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены различия фенотипов ожирения по параметрам композитного состава тела, которые сопряжены с гормонально-метаболическими показателями, уровнем АД и маркерами раннего повреждения почек.

Определена гендерная особенность развития лептинорезистентности. Вне зависимости от фенотипа ожирения женщины имеют большую степень лептинорезистентности за счет повышенного уровня лептина и низкого содержания свободных рецепторов к лептину по сравнению с мужчинами.

Определение цистатина С и VEGF в моче позволяет установить доклинические тубулярные и клубочковые нарушения у пациентов с метаболически здоровым фенотипом ожирения. Для выявления ранней канальцевой дисфункции у больных с осложненным фенотипом ожирения целесообразно исследовать мочевую экскрецию NGAL, IL-18 и цистатина С. Разработан математический модуль для выявления доклинической ренальной дисфункции у больных с ожирением, позволяющий дифференцировать подход к терапии; стратификация риска развития нарушений проводится по пороговым значениям сывороточных уровней глюкозы ($>5,5$ ммоль/л), CRP-hs ($>4,6$ мг/л) и мочевой экскреции VEGF ($>56,7$ пг/мл).

Генетическими факторами риска развития ожирения следует считать носительство GA вариантов гена TNF α (G308A), GG варианта гена IL6 (C174G), GG генотипа гена ADRB2 (Arg16Gly). Носительство CC варианта гена VEGFA (G634C), CG варианта гена ADRB1 (Gly389Arg) и AA варианта TNF α (G308A) ассоциировано с развитием метаболически осложненного ожирения, АГ и ренальной дисфункции, дополнительным фактором риска развития АГ является носительство TT генотипа CYP11B2 (C-344T).

Определен оптимальный диапазон снижения массы тела от 5 до 15% от исходного уровня в течение 6 месяцев. Предикторами эффективного снижения массы тела у больных с ожирением является значение индекса свободного лептина менее 291 единицы. Для лиц с осложненным фенотипом ожирения дополнительными критериями эффективности являются: доля активной клеточной массы (АКМ) более 57,6%, уровень резистина менее 5,6 нг/мл, CRP-hs менее 3 мг/мл, TNF- α менее 3,6 пг/мл, VEGF крови менее 309 пг/мл.

Методология и методы исследования

При выполнении работы использовались клинические, лабораторные, генетические, инструментальные и статистические методы исследования. Объекты исследования — пациенты с метаболически здоровым и метаболически осложненным ожирением, ассоциированным с АГ, больные с АГ без ожирения. Группа контроля — здоровые респонденты без ожирения.

Предмет исследования — клинические, генетические, инструментальные и лабораторные характеристики пациентов с ожирением, позволяющие определить фенотип ожирения, их гормональный и метаболический статус, состояние сосудистого эндотелия и вегетативной регуляции, показатели функционального состояния почек и маркеры раннего почечного повреждения.

Положения, выносимые на защиту

1. Фенотипы ожирения отличаются параметрами композитного состава тела, которые сопряжены с гормонально-метаболическими показателями, уровнем АД и маркерами раннего повреждения почек. Прогрессирование метаболических нарушений ассоциировано с нарушением variability ритма сердца.
2. Степень адипоцитокиновой активации жировой ткани и дисфункции эндотелия характеризуют фенотип ожирения и имеют гендерные особенности.

3. У пациентов с ожирением негативные изменения маркеров раннего доклинического поражения почек взаимосвязаны с адипоцитокиновой активацией жировой ткани и эндотелиальной дисфункцией. Разработанная модель позволяет прогнозировать развитие осложненного ожирения с ранним нарушением функции почек.
4. Развитие ожирения и АГ ассоциировано с носительством полиморфизма генов, определяющих хроническое воспаление (IL6 (C174G), TNF α (G308A)), эндотелиальную дисфункцию VEGFA (G634C), активацию РААС — CYP11B2 (C-344T), AGTRI (AII66C) и адренергических рецепторов — ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly).
5. Комплексное терапевтическое воздействие у больных с ожирением и АГ в течение 6 месяцев способствует достижению целевых значений АД, снижению массы тела, улучшению метаболических, гормональных параметров и функции почек.

Внедрение результатов исследования

Разработанные методы диагностики и лечения ожирения внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений г. Перми: ГБУЗ ПК «Клиническая медико-санитарная часть №1», ГБУЗ ПК «Городская клиническая поликлиника №2», ГБУЗ «Пермский краевой центр медицинской профилактики», ООО «Генезис», ООО «Поликлиника кластера Фотоника», ООО «Евромед».

Теоретические положения и практические результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе кафедр поликлинической терапии, эндокринологии и клинической фармакологии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Статистический анализ материала проведен с применением пакета программ Statistica 6, SPSS 13.0, пакета «Microsoft Excel 2010», авторских электронных

таблиц «Stat-2000» (В.С. Шелудько. 2001) на персональной ЭВМ. Для расчета пороговых значений и диагностики эффективности показателей, имеющих предикторную ценность, проводился ROC-анализ и расчет отношения шансов. Вид зависимости одного признака от нескольких других независимых признаков определяли с помощью множественного регрессионного анализа.

Основные положения диссертации были представлены на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2015), на X Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015), на VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2016), на European Obesity Summit (EOS) — Joint Congress of EASO and IFSO-EC (Швеция, 2016); Российском симпозиуме «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Ижевск, 2016), на 24th European Congress on Obesity (Португалия, 2017); на VIII Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием (Москва, 2018), на краевых и городских конференциях терапевтов, кардиологов и эндокринологов.

Апробация проведена на совместном заседании терапевтических кафедр ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 36 печатных работ, в том числе в рецензируемых научных изданиях — 19 статей, из них 6, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования; 4 статьи в международных изданиях, из них 3-Scopus, 1-WoS, Pub Med; в других специализированных журналах и изданиях — 2, в материалах международных конгрессов — 2, российских научных конференций — 9. Получен 1 патент на изобретение, опубликовано 1 учебное пособие и 1 методические рекомендации.

Связь работы с научными программами

Тема диссертации утверждена Ученым Советом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России от 27.01.2016 г. Номер

государственной регистрации темы 115030310059. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, а ее результаты вошли в отчеты по НИР университета. Исследование проводилось в рамках государственного задания №115030310053. Работа поддержана ГРАНТаами РФФИ 10-04-96103-р_урал_а, РНФ 14-15-00809.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Областью исследования представленной научной работы является изучение патогенеза формирования фенотипа ожирения и доклинической ренальной дисфункции с учетом взаимосвязи метаболических, гормональных и генетических факторов, с оценкой эффективности комплексного терапевтического воздействия в динамике (содержание пунктов 2, 3, 4 Паспорта специальности 14.01.04 — внутренние болезни). Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.04 — внутренние болезни.

Личный вклад автора в исследование

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: генерации идеи, планировании, формировании цели и задач, разработке дизайна, наборе клинического материала, проведении и анализе клинических лабораторных, инструментальных исследований, углубленном анализе отечественной и зарубежной научной литературы, наблюдении пациентов в динамике в течение 6 месяцев, обработке статистических данных. Автор самостоятельно готовила материал для научных публикаций, устных и постерных докладов.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на 285 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав результатов собственных данных, заключения, выводов. Список литературы содержит 290 наименований работ, в том числе 123 отечественных и 167 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 85 рисунками.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ОЖИРЕНИЯ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

1.1. Ожирение. Современное состояние проблемы

По данным экспертов ВОЗ, на сегодняшний день в мире одним из ведущих ФР, приводящих к смерти, является ожирение, которое уносит до 3,4 миллиона жизней взрослого населения ежегодно [20, 31]. Особую настороженность вызывает рост ожирения у лиц трудоспособного возраста, так, в российской популяции в возрасте 34–44 года ожирением страдают четверть мужчин и женщин. Установлено, что в возрастной группе 45–54 года 31,7% мужчин и 40,9% женщин имеют ожирение, а в возрасте 55–64 года — почти 40% мужчин и более 50% женщин [32, 70]. Существует большое количество работ, доказавших значимость избыточного веса в развитии и прогрессировании ССЗ, таких как: ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения ритма сердца, инсульт [63, 96, 110, 187, 191, 198, 201, 204]. Доказан неоспоримый вклад ожирения в формирование СД 2-го типа, заболеваний опорно-двигательного аппарата, желчнокаменной болезни и злокачественных новообразований [34, 56, 76, 97, 131, 172].

В 2017 году Российским обществом кардиологов подготовлены национальные рекомендации по диагностике и лечению ожирения. В их основу легла концепция разнородности ожирения и введено понятие метаболических фенотипов. Согласно новым рекомендациям, для определения фенотипа ожирения в дополнение к традиционному обследованию (расчет индекса массы тела по формуле Кетле (ИМТ кг/м^2), измерения отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), исследования уровня АД, определения глюкозы крови натощак, триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)), для точной постановки диагноза необходимо определять композитный состав тела, индекс висцерального ожирения (ИВО), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) и С-реактивный белок [43]. В классификацию введено определение степени тяжести ожирения

в зависимости от наличия ассоциированных с ожирением заболеваний. Также всем пациентам рекомендовано определять сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE и кардиометаболический риск по шкале CMDS [43, 170].

Поводом к изменениям классификации послужили многочисленные эпидемиологические исследования, которые показали разнородность больных с ожирением. Установлено, что не все лица с ожирением и избыточным весом имеют метаболические нарушения, соответственно, не все больные с ожирением входят в группу риска развития ССЗ [133, 230]. Впервые понятие «метаболический синдром» было введено профессором Reaven G.M., который представил МС как сочетание абдоминального ожирения с нарушениями углеводного и липидного обмена, основу которого составляет нарушенная чувствительность к инсулину [245]. Согласно современным представлениям, инсулинорезистентность является результатом нарушения биологического ответа периферических тканей на действие инсулина [24, 63, 74, 90, 273].

Отсутствие единых критериев МС привело к большой разнородности его по распространенности в популяции (от 14 до 50%), при этом имеют значение пол, возраст и территориальные особенности [32, 89, 112]. Доказано, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия в большей степени ассоциируется количеством висцеральной жировой ткани, которая обладает биологической активностью и может определять развитие атеросклероза, ССЗ, СД 2, ХБП и онкологических заболеваний [3, 27, 67, 90, 115, 152, 191]. В ходе многочисленных популяционных исследований продемонстрирована высокая распространенность АГ у больных МС, и, наоборот, около 2/3 больных АГ имеют ожирение [41, 58, 59, 177]. Особую тревогу вызывает тот факт, что в структуре ожирения в трудоспособном возрасте распространенность МС составляет 15–35%, кроме того, существуют работы, доказывающие, что компоненты МС присутствуют у 5–10% детей и подростков [11, 18, 22].

В настоящее время термин МС теряет свои позиции и на его место приходит новое определение метаболических нарушений при ожирении — «осложненное

ожирение» (ОО) или «метаболически нездоровый фенотип» ожирения (МНЗФ) [44, 89].

Известно, что в популяции у 10–40% лиц с ожирением отсутствуют нарушения, соответствующие общепринятым критериям метаболического нездоровья: дислипидемия, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность и повышенное АД. Данный вариант ожирения в настоящее время обозначают как особый фенотип — метаболически здоровое ожирение (МЗО) или метаболически здоровый фенотип ожирения (МЗФ или МЗО) [43, 86, 170]. Данные о распространенности МЗО весьма разнообразны и зависят от выбранных критериев диагностики [15, 247, 257]. Механизмы, лежащие в основе формирования МЗО, на сегодняшний день подлежат изучению и активно обсуждаются в литературе. Важную роль в формировании МЗО отводят локализации жировой ткани, ее гормональной активности и гистологической структуре [30, 38, 86, 248]. В 2012 году в публикации Hamer M. показал, что за семь лет наблюдения 22 203 человек с МЗО без сердечно-сосудистого анамнеза риск развития ССЗ был сопоставим с группой здоровых респондентов без ожирения, тогда как наличие ОО характеризовалось достоверным увеличением роста ССЗ в 1,6 раза [172]. Данная работа послужила основанием для дальнейших исследований феномена МЗО.

Исследование 24 000 пациентов (средний возраст 41 год) установило отсутствие различий в распространенности кальциноза коронарных артерий у больных МЗО и здоровых без ожирения, тогда как у больных с ОО кальциноз коронарных артерий встречался в два раза чаще [246]. Однако не все исследователи согласны, что МЗО является состоянием с низким кардиометаболическим риском. В ряде работ продемонстрировано, что у части больных МЗО через 10–15 лет развиваются ССЗ [173, 174]. Исследователи сходятся во мнении, что разнонаправленные результаты были получены в связи с различными критериями отбора в группу МЗО при постановке диагноза [32, 89].

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о вкладе МЗО в развитие и прогрессирование ССЗ, что способствует продолжению научных исследований в этом направлении.

Особое место в структуре метаболических нарушений занимают метаболические нарушения без ожирения ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$), в современной классификации данный фенотип отнесен к метаболическому нездоровью с нормальной массой тела. В основе данных нарушений лежат саркопения в сочетании с инсулинорезистентностью и нарушениями обмена липидов. По данным крупных исследований, данный метаболический фенотип характеризуется наиболее неблагоприятным риском развития ССЗ и онкологических заболеваний, прогрессирования ХБП и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [43, 132, 193, 263]. Саркопеническое ожирение отчасти объясняет «парадокс ожирения» у больных с ХБП — увеличение смертности при снижении массы тела, поскольку снижение веса ассоциируется с потерей мышечной массы на фоне снижения синтеза альбуминов [201].

Определение композитного состава тела методом биоимпедансного исследования является диагностической методикой, позволяющей уточнить фенотип ожирения. Биоимпедансное исследование позволяет оценить задержку жидкости, объем жировой и мышечной ткани, уровень физической активности и рассчитать основной обмен, оценить эффективность терапевтического воздействия в динамике [73, 251]. Представлены работы о возможности исследования композитного состава тела у больных хронической обструктивной болезнью легких и АГ для прогноза эффективности терапии [101], у больных СД 2-го типа для оценки минеральной плотности костной ткани [39], у женщин с ожирением в постменопаузе для оценки кардиоваскулярных рисков и эндотелиальной дисфункции [23, 26, 84]. В изученной литературе мы не встретили исследований, направленных на изучение взаимосвязи композитного состава тела с функциональным состоянием почек у больных ожирением и АГ.

Таким образом, изучение различных фенотипов ожирения у лиц трудоспособного возраста, с учетом формирования патогенетических связей с ассоциированными заболеваниями и компонентами сердечно-сосудистого континуума является важным направлением проведения научных исследований.

1.2. Современные представления о вкладе ожирения в формирование кардиоренальной коморбидности

1.2.1. Ожирение и кардиоренальный континуум

Ожирение приводит к сложным метаболическим нарушениям, приводящим к разностороннему повреждающему воздействию на почки. Точные механизмы, при которых ожирение может ухудшить функциональное состояние почек, остаются неясными. Тот факт, что у части больных с ожирением никогда не развивается ХБП, предполагает, что повышенного веса недостаточно, чтобы вызвать повреждение почек. Между 1986 и 2000 годами в 10 раз возросла частота гломерулопатий, обусловленных ожирением [196]. Важно отметить, что гломерулопатия вследствие ожирения часто сочетается с патофизиологическими процессами, ассоциированными с другими состояниями (ССЗ, АГ, СД) или пожилым возрастом [126, 152, 283].

Работы, проводимые в разных странах, показали высокую распространенность АГ и ХБП среди населения. Так, в недавнем шведском исследовании, включившем более миллиона человек, ХБП установлена у 6,11% респондентов, при этом у больных ХБП в 17% была выявлена АГ, в 31% — ССЗ и в 17% — СД [162]. В исследовании KNHANES выявлено, что у больных АГ ХБП встречается в 3,49 раза чаще, чем в популяции в целом [114]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ХБП у больных АГ составляет 36,6%, при этом легкая дисфункция почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 60–90 мл/мин/1,73 м² по формуле СКDEPI — С2 стадия) была установлена в среднем у 34,8%, и только в 1,8% случаев выявлена стадия С3а и более тяжелые стадии заболевания (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) [77]. Доказано, что формирование ХБП и снижение функции почек приводят к повышению АД, в то время как

наличие АГ в сочетании с МС значительно ухудшает прогноз пациентов с ХБП из-за повышенного риска развития терминальной почечной недостаточности [42, 252]. Кроме того, резистентные формы АГ часто ассоциированы с ХБП. Так, по данным шведского исследования, при резистентных формах АГ риск развития ХБП в 1,5 раза выше, чем в группах больных с контролируемой АГ [177].

Ожирение, даже в отсутствии нарушений углеводного обмена и АГ, является независимым фактором риска развития ХБП, увеличение ИМТ на каждые 10% повышает вероятность стойкого снижения СКФ в 1,27 раза [77, 171]. Так, в метаанализе 11 исследований, включившем более 30 тысяч человек, был показан вклад неоспоримый МС в развитие ХБП (снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и развитие АУ), сила ассоциации возрастала по мере увеличения компонентов МС [224, 272]. Похожие данные были получены в работе японских авторов, которые доказали зависимость уровня СКФ от числа компонентов МС. Так, повышение СКФ ассоциировалось с предгипертонией и преддиабетом, тогда как снижение СКФ связано с дислипидемией, абдоминальным ожирением, наличием в анамнезе СД 2-го типа и АГ [275]. Исследование REGARDS продемонстрировало, что у больных ХБП увеличение ИМТ и окружности талии (ОТ) являются предикторами прогрессирования ХБП и смертности от всех причин. Риск смерти у больных ХБП с отношением ОТ/ОБ $\geq 1,02$ увеличивается на 39%, в сравнении с больными с ОТ/ОБ $\leq 0,95$ и 0,87 у мужчин и женщин соответственно, при этом каждые 10 см увеличения ОТ связаны с увеличением смертности от всех причин на 23% [198].

Особый интерес вызывает работа, проведенная в Тайване, было доказано, что МС влияет на прогрессирование ХБП только на ранних стадиях заболевания, тогда как на 3-й и 4-й стадиях ХБП наличие МС не ассоциировано с увеличением риска смерти у пациентов [274].

Вклад МС в формирование ХБП не вызывает сомнений, однако существуют противоречивые данные о роли МЗО в развитии ХБП. В одной из последних работ азиатских исследователей установлено, что ожирение вне зависимости от

метаболических параметров является независимым ФР снижения СКФ в мужской и женской популяции, в различных возрастных группах, по мере прогрессирования ожирения, увеличивался риск снижения функции почек [141]. Тогда как в работе американских исследователей, включившей более 21 000 больных ожирением без ХБП, длительностью 6,3 года выявлено, что пациенты МЗО имели в 2,25 раза меньший риск развития ХБП в сравнении с больными ОО. Различий между группами МЗО и здоровыми не было получено [229]. Похожие данные получены в работе корейских авторов [145]. Особый интерес вызывает работа китайских исследователей, включившая почти 29 000 пациентов с ожирением, длительность наблюдения 2,5 года. Было установлено, что группу наибольшего риска по прогрессированию ХБП составили больные с нормальным ИМТ в сочетании с метаболическими нарушениями, наличие ОО также способствовало прогрессированию ХБП в сравнении с МЗО и группой контроля, однако и наличие МЗО явилось неблагоприятным ФР усугубления ХБП в сравнении со здоровыми с нормальной массой тела [142].

Жировая ткань является эндокринным органом, синтезирующим ряд биологических веществ, оказывающих влияние на все метаболические процессы. Существенные изменения в почечную гемодинамику вносят адипокины, гормоны системы регуляции АД — ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), цитокины, окислительный стресс, увеличение синтеза инсулина и инсулинорезистентность [38, 45, 95, 116, 283].

Гормональная активация жировой ткани приводит к формированию специфических изменений в почках: накоплению эктопического жира в паренхиме и почечных синусах, развитие гломерулярной гипертензии и повышение клубочковой проницаемости, и в конечном итоге развитие гломеруломегалии и фокального или сегментарного гломерулосклероза [196].

В ряде исследований установлено, что повышение СКФ у больных с МС идет по принципу обратной связи в ответ на повышение канальцевой реабсорбции натрия. Повышение СКФ приводит к повышению внутриклубочкового давления

с последующим их повреждением. Активация системы РААС и симпатического тонуса почек также способствуют повышению реабсорбции натрия, усугубляя нарушение почечной гемодинамики [5]. Помимо изменений внутрпочечной гемодинамики ожирение приводит к изменению свойств мочи, что способствует развитию мочекаменной болезни. Повышение массы тела сопряжено со снижением рН мочи, повышением экскреции оксалатов и мочевой кислоты. Инсулинорезистентность, характерная для ожирения, может также предрасполагать к нефролитиазу за счет воздействия на канальцевый Na-H-обменник [59, 196].

1.2.2. Роль адипокинов в формировании кардиоренальной коморбидности

Особую роль в развитии кардиоренальных взаимодействий отводят адипокинам (лептин, резистин, адипонектин). Адипокины обеспечивают перекрестное взаимодействие между жировой тканью, сердцем, сосудами и почками [119, 146, 202, 222].

Лептин секретируется адипоцитами пропорционально массе жировой ткани и является важнейшим регулятором энергетического обмена, его секреция увеличивается по мере увеличения жировой ткани (подкожной и висцеральной). Лептин реализует свои эффекты посредством взаимодействия с лептиновыми рецепторами, которые находятся в центральной нервной системе, и с периферическими рецепторами, расположенными в жировой ткани, скелетных мышцах, поджелудочной железе, почках и других тканях и органах. Большинство известных эффектов лептина опосредуется через рецепторы LRb (leptin receptor b). Работы последних лет доказывают, что в развитии ожирения большую роль имеет не столько гиперлептинемия, сколько лептинорезистентность на уровне транспорта в центральную нервную систему или на пострецепторном уровне [45, 61, 227]. В условиях лептинорезистентности лептин теряет способность регулировать гомеостаз жирных кислот, что приводит к развитию липотоксикоза и окислительного стресса. В результате триглицериды (ТГ) откладываются как между волокнами скелетных и сердечной

мышц, так и в клетках печени, почек и миоцитах, запуская процессы атерогенеза и эндотелиальной дисфункции [181, 206]. Кроме того, лептин активирует агрегацию тромбоцитов и способствует образованию тромба [79, 200]. Белковая структура лептина имеет сходство с цитокинами, что может вызывать перекрестную связь цитокинов с растворимым рецептором лептина [136].

Помимо адипоцитов, лептин вырабатывается гладкомышечными клетками сосудистой стенки и кардиомиоцитами [136, 200]. В ряде исследований получена ассоциация АГ с гиперлептинемией [151, 155]. Патологические механизмы повышения АД авторы объясняют симпатoadреналовой активацией, обусловленной воздействием лептина на гипоталамус и увеличением периферического сосудистого сопротивления за счет пролиферации гладкомышечных клеток, инициированной гиперлептинемией [125, 128, 284].

Рецепторы к лептину выявлены во всех структурных элементах почек: во внутреннем слое мозгового вещества, пирамидах, эндотелиоцитах, клетках канальцевого эпителия и в собирательных трубках. В условиях гипоксии лептин индуцирует синтез коллагена I и IV типа и ростовые факторы (трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF)) мезангиальными клетками, что запускает процессы гломерулярной гипертрофии, пролиферации гладкомышечных клеток внутрипочечных сосудов и гломерулосклероза [116, 136, 206].

Антагонистом лептина является адипонектин. Адипонектин играет ключевую роль в энергетическом обмене; концентрация как общего адипонектина, так и связанного адипонектина снижается при ожирении и увеличивается после потери веса. Адипонектин обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами, имеет обратную корреляцию с ИМТ и количеством висцерального жира [74, 80, 184].

Адипонектин способствует синтезу инсулина в поджелудочной железе, при этом улучшая мышечную и печеночную чувствительность к инсулину [280]. При

ожирении и СД 2-го типа изменяется экспрессия адипонектина и его рецепторов, что приводит к снижению его чувствительности к инсулину и прогрессированию инсулинорезистентности. Адипонектин повышает чувствительность к инсулину путем активации липолиза, приводя к редукции уровня циркулирующих жирных кислот и снижению их поступления в печень, уменьшению содержания ТГ в печени и мышцах и торможению глюконеогенеза. Адипонектин также способствует уменьшению инсулинорезистентности, стимулируя фосфорилирование тирозина рецептора инсулина. В мышечной ткани адипонектин, подобно лептину, инициирует окисление свободных жирных кислот, уменьшает интрамиоцеллюлярные накопления липидов и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину [203, 280]. Кроме того, адипонектин уменьшает экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальных клетках, способствуя регрессу клеточной пролиферации и оксидативного стресса, путем активации NO синтазы, что в результате способствует восстановлению эндотелиальных клеток [79, 104, 222]. Недавние исследования показали, что адипонектин ослабляет воспаление в эндотелиальных, мышечных, эпителиальных клетках и макрофагах, участвует в регуляции роста и апоптоза раковых клеток [256, 220]. Противовоспалительные эффекты адипонектина включают ингибирование экспрессии адгезивных молекул в эндотелиальных клетках, снижение адгезии моноцитов, ингибирование образования цитокинов макрофагами, а также снижение экспрессии С-реактивного белка и фактора некроза опухоли α (TNF- α) в жировой ткани [136, 203].

Обычно низкие уровни адипонектина в сыворотке ассоциированы с развитием атеросклероза, ИБС, АГ, гипертрофией левого желудочка [79, 125, 191, 276]. Интересно отметить, исследование Sattar N. с соавторами не показало о значительной взаимосвязи между уровнями адипонектина в сыворотке и риском развития ИБС [253]. В метаанализе трех исследований, направленных на изучение взаимосвязи уровня адипонектина с развитием ишемического инсульта было показано увеличение на 8% числа инсульта у больных, преимущественно мужчин, с повышенными значениями адипонектина [168]. Эти противоречивые

результаты могут возникать из-за смешения факторов и различных олигомеров адипонектина [222].

Данные о роли адипонектина в развитии ХБП противоречивы. В ряде исследований установлено, что у пациентов с нефротическим синдромом уровень адипонектина значительно повышен и положительно коррелирует с протеинурией [266]. Кроме того, в связи с ассоциациями между смертностью больных ХБП и гиперадипонектинемией было выдвинуто предположение, что адипонектин является неблагоприятным маркером в становлении терминальной ХБП [195, 266]. Механизм увеличения адипонектина при ХБП спорный, и клиническое значение его уровня в плазме у пациентов с умеренной почечной дисфункцией неоднозначно. В работах других авторов было показано, что снижение веса с повышением уровня адипонектина является прогностически благоприятным фактором профилактики прогрессирования ХБП [195]. В эксперименте показано, что адипонектин связывается с цистатином С, ингибитором семейства катепсинов, который аннулирует дозозависимым образом подавляющее действие адипонектина на молекулы адгезии, индуцированные TNF- α , что приводит к прогрессированию АУ, окислительному стрессу и повреждению подоцитов. Введение экзогенного адипонектина устраняет эти негативные реакции [222, 266].

В работах последних лет индексу лептин/адипонектин (Л/А) придают большее прогностическое значение в развитии ССЗ, заболеваний сосудов, СД 2-го типа, МС и ХБП, чем уровням лептина или адипонектина по отдельности [124, 206].

В 2001 году был выделен полипептид — резистин. Резистин состоит из 114 аминокислотных остатков и принадлежит к семейству цистеинсодержащих белков, называемых резистиноподобными или молекулами, вовлеченными в процессы воспаления. Резистин преимущественно секретируется макрофагами, моноцитами, преадипоцитами и зрелыми адипоцитами висцеральной жировой ткани. В эксперименте было показано, что резистин участвует в регуляции углеводного обмена как антагонист инсулина, нейтрализуя тормозящее влияние

инсулина на продукцию глюкозы печенью и снижая поглощение глюкозы скелетной мускулатурой независимо от транспортера глюкозы (glucose transporter type 4) GLUT-4. [118, 136, 221]. Экспрессия резистина индуцируется различными воспалительными стимулами, включая TNF- α , интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 (IL-1), при этом сам резистин усиливает макрофагальную экспрессию провоспалительных цитокинов. Резистин ингибирует эндотелиальный NO, способствует образованию пенных клеток в макрофагах человека, индуцирует протромботический тип дисфункции эндотелия и индуцирует активацию тромбоцитов путем увеличения экспрессии P-селектина. В совокупности эти данные показывают, что резистин играет важную регуляторную роль в модуляции взаимодействий между эндотелиальными клетками и моноцитами/макрофагами в патогенезе и прогрессировании атеросклероза. Уровни циркулирующего резистина коррелируют с воспалительными и фибринолитическими маркерами, такими как СРБ, TNF- α и IL-6 в общей популяции и у людей с СД 2-го типа, коронарным атеросклерозом, ХБП, ревматоидным артритом [231].

Метаанализ 13 исследований аргументировал вклад резистина в развитие АГ. Предполагают, что потенциальным механизмом формирования АГ является резистин-опосредованное уменьшение экспрессии синтазы эндотелиального оксида азота и повышение экспрессии и высвобождения эндотелина-1 (ЭТ-1) в эндотелиальных клетках [287].

В ряде исследований была показана ассоциация высокого уровня резистина с развитием ИБС, фибрилляции предсердий, прогрессированием ХСН [213, 219].

В литературе представлены данные о связи повышенной концентрации резистина со снижением СКФ у больных СД 2-го типа и МС. Предполагается, что цитокиновая активация, индуцированная резистином, способствует снижению СКФ и появлению АУ, однако на сегодняшний день нет четких представлений о механизмах патологических изменений в почках, индуцированных резистином [226].

В литературе представлены противоречивые данные о вкладе адипокинов в развитие кардиометаболических рисков у больных МЗО. Так, в исследовании ЭССЭ-РФ не было получено достоверных различий уровней лептина при МЗО и ОО [15]. В то же время работа китайских исследователей показала увеличение уровней лептина и резистина на фоне тенденции к снижению значений адипонектина у больных ОО в сравнении со здоровыми респондентами, которое было ассоциировано с повышением уровня АД [153]. В изученной литературе мы не встретили работ, посвященных исследованию резистина у больных МЗО; также нет единого мнения о роли резистина в формировании ССЗ у больных без ожирения.

Таким образом, изучение адипокинов у пациентов с МЗО, их вклада в формирование ССЗ и ХБП остается предметом активных исследований на современном этапе.

1.2.3. Роль цитокинов в формировании кардиоренальных отношений

Увеличение массы висцеральной жировой ткани приводит к гипертрофии адипоцитов, вследствие чего нарушаются процессы кровоснабжения жировых клеток, с развитием гипоксии. В ответ на ишемию в жировой ткани появляются очаги некроза, инфильтрация макрофагами, в большом количестве начинают образовываться провоспалительные цитокины, свободные жирные кислоты, TNF- α , IL-6, ингибитор активатора плазминогена-1, С-реактивный белок СРБ [100, 118, 216, 269].

Впервые данные о взаимосвязи воспаления и жировой ткани были отражены в работах Hotamisligil G.S., доказавшего взаимосвязь TNF- α с активированными макрофагами жировой ткани [136], что дало основу для формирования концепции метаболического воспаления. Дальнейшие исследования доказали существование двух типов макрофагов жировой ткани: макрофаги М1 выделяют провоспалительные цитокины (TNF α и IL-6), продуцируют активные формы кислорода, индуцируя дисфункцию эндотелия и инсулинорезистентность, тогда как М2-макрофаги продуцируют антагонисты рецептора IL-10 и IL-1 и

участвуют в ремоделировании тканей. При ожирении нарушение дифференциации макрофагов M2 на макрофаги M1 считается основной причиной, поддерживающей хроническое воспаление и способствующей прогрессированию метаболических нарушений [136].

Воспаление, связанное с увеличением жировой ткани, способствует адаптации к избыточной энергии, а провоспалительные цитокины необходимы для нормального ангиогенеза, ремоделирования внеклеточного матрикса и удаления мертвых клеток, что поддерживает «здоровое» микроокружение для роста жировой ткани [79, 118, 185]. Эндотоксемия и изменения кишечного микробиома могут способствовать хроническому воспалению, связанному с ожирением [203].

TNF- α на сегодняшний день рассматривается в качестве основного медиатора инсулинорезистентности в жировой ткани. Механизм действия TNF- α на чувствительность к инсулину заключается в снижении активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и усилении фосфорилирования серина IRS-1 — субстрата инсулинового рецептора, а также в торможении экспрессии GLUT-4 в жировой и мышечной ткани. TNF- α также может способствовать развитию инсулинорезистентности через стимуляцию липолиза в адипоцитах. Механизм развития инсулинорезистентности в результате цитокиновой активации патогенетически похож на механизм формирования снижения чувствительности индуцированной резистином [118, 136]. При снижении массы тела уровень TNF- α снижается, и чувствительность к инсулину возрастает [100].

В работах российских и корейских исследователей получена ассоциация TNF- α с развитием гломерулонефрита, диабетической нефропатии, тубулоинтерстициального нефрита и пиелонефрита. [92, 93, 130].

IL-6 — провоспалительный цитокин, синтезируемый лимфоидными клетками, фибробластами, миоцитами, эндотелиальными клетками, макрофагами, мезангиальными клетками, клетками синовиальной оболочки сустава, жировой и опухолевой ткани [238], лишь от 10–35% циркулирующего в плазме крови IL-6

синтезируется в жировой ткани, причем большая доля приходится на висцеральную жировую ткань [67]. Стимуляторами синтеза ИЛ-6 являются ИЛ-1 и TNF- α . Рецепторы ИЛ-6 расположены в гипоталамусе, где он усиливает термогенез и чувство сытости за счет увеличения синтеза простагландинов и высвобождения кортиколиберина [118].

Действие ИЛ-6 на чувствительность к инсулину неоднозначно: в клетках печени и адипоцитах она нарастает, а в мышечных клетках при физической активности уменьшается. Этот эффект может быть обусловлен различием эффектов острого и хронического повышения секреции ИЛ-6. Так, при хроническом воспалении жировой ткани его повышение ведет к развитию инсулинорезистентности, а эпизодическое увеличение образования цитокина при мышечной активности объясняет потребность в энергии и способствует липолизу, гликогенолизу и утилизации глюкозы [184]. ИЛ-6 снижает синтез адипонектина, опосредованно снижая чувствительность тканей к действию инсулина [136].

Патологический эффект ИЛ-6 проявляется преждевременным развитием атеросклероза, что реализуется через активацию эндотелиальных клеток, а также пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. Экспрессия ИЛ-6 повышается в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому повреждению (коронарные артерии, сосуды головного мозга, периферические артерии) [79], что позволяет считать данный цитокин маркером риска развития и прогрессирования ССЗ, АГ, СД 2-го типа [16, 85].

Новые исследования показали, что локальная продукция ИЛ-6 в нефроне связана с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями почек. Подоциты, эндотелиальные и мезангиальные клетки, клетки канальцев выделяют ИЛ-6 в условиях гипоксии и эндотоксемии. Подоциты являются единственными клетками, которые синтезируют ИЛ-6 и его рецептор, что приводит к непосредственному повреждению подоцита в условиях оксидативного стресса. Помимо провоспалительных факторов высокий уровень глюкозы также увеличивает секрецию ИЛ-6 и вызывает трансдукцию сигнала ИЛ-6 в подоцитах.

Локальная чрезмерная экспрессия IL-6 и его рецептора способствуют развитию и прогрессированию процессов пролиферации и склероза в мезангиуме [178]. В одной из последних работ российских авторов была показана ассоциация IL-6 с развитием ХБП у больных СД 2-го типа [49].

Нарушение баланса между противо- и провоспалительными адипоцитокинами приводит к развитию дисфункции эндотелия, которая лежит в основе заболеваний, ассоциированных с ожирением.

1.2.4. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальных нарушений

В настоящее время известно, что эндотелий регулирует сосудистый тонус, процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, рост гладкомышечных клеток и другие процессы [249]. Дисфункция эндотелия выражается в дисбалансе между продукцией вазодилаторов и вазоконстрикторов, ангиогенных факторов и их ингибиторов, атромбогенных факторов и способствующих тромбообразованию [244].

Нарушение функции эндотелия у больных ожирением приводит к развитию ремоделирования сосудов и сердца, что, в свою очередь, способствует формированию АГ и ХБП, нарушению углеводного и липидного обменов, прогрессирующих при данных состояниях, что оказывает дополнительное негативное влияние на сосудистую стенку, замыкая порочный круг [109]. Так, гипергликемия в эндотелии активирует протеинкиназу-С и процессы перекисного окисления, что способствует повышению проницаемости сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов. АГ приводит к повышенному механическому давлению на стенки сосудов, их ремоделированию, повышенной проницаемости для белка, нарушению архитектоники эндотелиальных клеток и усилению секреции сосудосуживающих факторов. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелия, что приводит к образованию атеромы. В то же время эндотелиальная дисфункция является причиной развития инсулинорезистентности и связанных с ней состояний, поскольку для связи

с рецепторами инсулину необходимо пройти через эндотелий в межклеточное пространство, снижается чувствительность к инсулину [37, 118, 249], что позволяет рассматривать эндотелиальную дисфункцию как ранний маркер ССЗ.

Выделяют несколько форм эндотелиальной дисфункции: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную [244].

В основе развития вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции лежит нарушение соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами (ЭТ1, тромбоксан А2, ангиотензин II) и вазодилататорами (оксид азота (NO), простагландины, простациклины, кинины).

Известно, что адипоцитокины (резистин, TNF- α , IL-6, IL-1) способствуют снижению выработки NO и усилению его деградации, активируя при этом синтез ЭТ-1 [45]. ЭТ-1 является самым мощным вазоконстриктором в организме человека и представляет собой остаток 21-пептидной аминокислоты. В исследованиях было продемонстрировано прогностическое значение ЭТ-1 в развитии коронарного атеросклероза, инфаркта миокарда, ХСН [79, 122].

Фактор Виллебранда (ФВ) представляет собой сульфитированный гликопротеид с большим молекулярным весом (1000 кД), который участвует в первичном (сосудисто-тромбоцитарном) гемостазе за счет обеспечения адгезии тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки и выделяется в кровообращение только активизированным эндотелием. В основе тромбофилической формы дисфункции эндотелия лежит нарушение нормального соотношения тромбогенных (ФВ, тромбоксан А2, ингибиторы тканевого активатора плазминогена) и антитромбогенных (NO, тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена) субстанций. В настоящее время увеличение содержания ФВ в плазме крови рассматривают как основной предиктор гиперкоагуляции и как стандарт для оценки эндотелиального повреждения [19, 127]. В клиническом исследовании показано, что данный маркер может также использоваться для оценки функции эндотелия у больных с заболеваниями почек [60].

Ангиогенная форма эндотелиальной дисфункции при ожирении лежит в основе патофизиологических процессов, формирующих кардиоренальные

отношения. Увеличение объема жировой ткани и, как следствие, возникающая гипоксия стимулируют стромальные клетки жировой ткани, активизируя неоангиогенез и воспаление. Активированные макрофаги, адипоциты, моноциты и эндотелиоциты синтезируют ростовые факторы (трансформирующий фактор роста, VEGF, эндотелиальный фактор роста) [46, 118].

На сегодняшний день VEGF рассматривают как маркер дисфункции эндотелия, который повышается в ответ на повреждение эндотелиальных клеток [258]. Выработку VEGF стимулируют гипоксия, ишемия, обширные травматические поражения [46, 150].

VEGF стимулирует митоз и осуществляет контроль апоптоза эндотелиальных клеток, подоцитов и мезангиальных клеток, он играет ключевую роль в микрососудистых взаимодействиях, неоангиогенезе и ремоделировании сосудов, в том числе сосудов почек [150, 166]. Данные о вкладе VEGF в развитие метаболических нарушений неоднозначны. В эксперименте показано, что увеличение экспрессии VEGF способствует формированию благоприятного метаболического профиля в связи с устранением гипоксии в адипоцитах. [265, 271]. Напротив, в работах других авторов у больных с абдоминальным ожирением выявлена ассоциация VEGF крови с дислипидемией и факторами воспаления [46, 207].

Известно, что VEGF играет важную роль в обеспечении нормального функционирования почек, способствует созреванию подоцитов, дифференцировке и пролиферации мезангиальных клеток, формированию функциональных гломерул, его избыточная продукция ассоциируется с развитием склеротического процесса в нефроне [46, 241].

В литературе описана взаимосвязь экскреции VEGF в моче и уровнем АУ у пациентов с АГ, ИБС и СД 2 [51, 120, 166, 188, 207].

1.2.5. Маркеры клубочкового и канальцевого повреждения в ранней диагностике ренальной дисфункции

Альбуминурия (АУ) является фактором, характеризующим системную дисфункцию эндотелия и поражение сосудистой системы в целом. Кроме того, АУ рассматривают как ранний маркер клубочковой дисфункции, отражающий повышенную проницаемость базальной мембраны и изменения транспортных процессов в проксимальных канальцах [21, 37, 58]. В ряде работ показано, что уровень экскреции альбумина >15 мг/л почти в 1,5 раза повышает риски развития ССЗ [53, 72]. В исследовании Нагайцевой С.С. с соавт. было установлено, что распространенность АУ у больных с ожирением составляет в среднем 47,4%, также было отмечено, что АУ ассоциируется с низкой физической активностью [71].

Существуют противоречивые данные о распространенности АУ у пациентов с АГ, так, распространенность составляет от 4 до 46% по результатам разных исследований [77]. В исследовании И.Е. Чазовой показано, что сочетание АГ с ожирением и избыточной массой тела увеличивает распространенность АУ до 59,9% [113].

В 2014 году вышли обновленные рекомендации, в которых значения АУ <30 мг/г объединили в одну группу — оптимальная или незначительно повышенная АУ (A1), высокому уровню АУ соответствуют значения 30–299 мг/л (A2) [42].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является основополагающим маркером, определяющим функциональное состояние почек. Расчет СКФ по формуле СКД EPI во взрослой популяции является наиболее точным [41, 42, 43, 44]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ХБП у больных АГ в среднем составляет 36,6%, при этом наличие ожирения увеличивает ее распространенность в 1,21 раза [77]. В ряде исследований выявлено, что легкая дисфункция почек (СКФ 60–90 мл/мин./1,73 м² по формуле СКД EPI) является

фактором риска кальцификации коронарных артерий и фактором риска развития острого коронарного синдрома [58].

В течение последних лет открыто и в настоящее время активно изучается множество различных ранних специфических биомаркеров повреждения почек. Наибольший интерес среди них представляют цистатин С, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или липокалин 2, KIM-1 (kidney injury molecule 1) — молекула почечного повреждения, L-FABP (renal liver-type fatty acid binding protein) или печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, NAG (N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза), мочевая экскреция IL-18, коллагена IV типа. Данные маркеры показали высокую чувствительность в диагностике ранних стадий острого и хронического повреждения почек. При этом очень важно, что данные биомаркеры потенциально возможно выявить в моче до стадии снижения объема почечной фильтрации, появления АУ [58, 69, 159, 235].

Определение СКФ путем расчета по сывороточному цистатину С в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» интегрального показателя функции почек у больных ССЗ [13, 59, 87, 149, 163]. Существуют работы, доказывающие, что повышение сывороточного уровня цистатина С у больных с ожирением является неблагоприятным ФР развития ССЗ [17, 282].

Цистатин С является ингибитором цистеиновых протеиназ, он постоянно синтезируется всеми ядродержащими клетками, в том числе и клетками жировой ткани, полностью фильтруется и реабсорбируется проксимальными канальцами, а при канальцевой дисфункции появляется в моче. Немногочисленные работы показали, что экскреция цистатина С с мочой может свидетельствовать о канальцевой дисфункции и не зависит от СКФ, в частности у больных с диабетической нефропатией [94, 254, 275].

Коллаген IV типа является основным компонентом базальной мембраны клубочков и канальцев, а также мезангиального матрикса. Доказано, что определение коллагена IV в моче позволяет оценить процессы фиброгенеза в

почках, когда СКФ и альбуминурия остаются в диапазоне нормальных значений у больных СД 1-го и 2-го типа [40, 156, 159, 180, 264].

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. В настоящее время измерение уровня NGAL в сыворотке крови и в моче используется при диагностике многих ренальных и неренальных патологий. В норме сывороточный NGAL обеспечивает контролируемое ремоделирование соединительной ткани, в условиях патологии — участвует в формировании сосудистого и вентрикулярного ремоделирования, формировании нестабильности атеросклеротической бляшки, в гидролизировании базальных мембран с активацией коллагена IV типа [69, 234, 275]. Повышенные уровни NGAL в сыворотке крови являются маркером риска развития и прогрессирования атеросклероза, ИБС, АГ и ХСН [17, 147, 158, 160, 136, 137]. NGAL фильтруется в клубочках и полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, в условиях бактериального инфицирования он может синтезироваться клетками дистального канальца, в норме NGAL в моче не определяется. Увеличение экскреции NGAL может служить и ранним маркером дебюта ХБП различного генеза, в том числе диабетической нефропатии [33, 154, 270]. Однако некоторые исследования продемонстрировали, что уровень NGAL в моче является изолированным предиктором тяжести уже существующей ХБП [208, 135, 138].

IL-18 — относится к группе провоспалительных цитокинов, обнаружение его в сыворотке крови сопряжено с риском неблагоприятного развития АГ, ИБС и ХСН [228, 243]. Известно, что сывороточная экспрессия IL-18 индуцируется катехоламинами и ангиотензином II. В мочу IL-18 выделяется в результате воздействия повреждающих факторов на эпителий проксимальных канальцев, что позволяет рассматривать данный биомаркер как предиктор тубулярного повреждения [262].

Таким образом, выявление цистатина С, NGAL и IL-18 в моче указывает на наличие тубулярной дисфункции, в то время как на ранних этапах развития АГ и

СД 2-го типа тубулоинтерстициальное повреждение почек является наиболее важным и наименее изученным процессом. Комплексное изучение маркеров гломерулярного и тубулярного повреждения может дать ценную и специфичную информацию о раннем начале и развитии кардиоренальных отношений у больных в зависимости от фенотипа ожирения, определить направление профилактики и тактику терапии.

1.3. Особенности вегетативного статуса у больных с ожирением

Изучение вариабельности ритма сердца (ВРС) является неинвазивным методом оценки автономной вегетативной регуляции сердечного ритма [88]. Известно, что нарушение автономной регуляции ритма сердца связано с увеличением сердечно-сосудистой смертности у больных ИБС, АГ, ХСН, СД 2-го типа и ХБП [12, 55, 57, 83].

Симпатическая активность вегетативной нервной системы (ВНС) определяет уровень основного обмена, участвует в регуляции углеводного и жирового обмена, что определяет тесную связь симпато-адреналовой активации и ожирения. Установлена прямая связь между симпатической активностью и количеством висцерального жира [23]. Повышенный уровень лептина оказывает стимулирующее влияние на симпатическую нервную систему (СНС) и способствует повышению уровня АД [25, 194]. В ряде исследований установлена взаимосвязь между ИР и активацией СНС. Увеличение потребления глюкозы в вентромедиальных ядрах гипоталамуса в условиях ИР ведет к уменьшению их угнетающего воздействия на ствол головного мозга, что способствует активации центров симпатической регуляции [25]. Другими авторами показано, что гиперактивация СНС в условиях ИР приводит к формированию АГ за счет симпатической стимуляции рецепторов сердца, сосудов и почек, что в свою очередь способствует вазоконстрикции сосудов почек с активацией ренин-ангиотензиновой системы, увеличением объема циркулирующей крови, и, следовательно, к дальнейшему повышению АД [81, 194].

Существуют противоречивые данные о вегетативной регуляции ритма сердца у больных ожирением. Так, в ряде исследований установлено, что у больных с

МС наблюдается снижение ВРС, проявляющееся уменьшением тонуса парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы, при этом отмечается повышение активности высших регуляторных центров [54].

Едиличные работы, направленные на изучение вклада ВРС в развитие ХБП, имеют ограниченное значение, поскольку исследования проводились в популяции больных с органическими заболеваниями почек и сердца [12, 106].

Таким образом, изучение связей вегетативной регуляции с формированием ранних метаболических изменений у лиц с разными фенотипами ожирения, исследование ассоциаций вариабельности ритма сердца с формированием доклинического повреждения почек позволит расширить и аргументировать спектр лечебно-профилактических мероприятий у больных с ожирением.

1.4. Роль генетических факторов в развитие ожирения

В последнее десятилетие исследования, направленные на выявление роли генетических факторов в развитии ряда хронических заболеваний, приобретают высокую значимость. Вклад наследственности в развитие висцерального ожирения и АГ варьируется от 35 до 86,5% [2, 8, 123, 135, 161]. При этом генетический маркер считается ассоциированным с болезнью, если его частота у больных значимо выше, нежели в контрольной выборке [35]. Существует большое разнообразие генов-кандидатов, которые могут оказывать влияние на развитие ожирения. В настоящее время проводится множество исследований для определения генов предрасположенности к ожирению, анализируются взаимосвязи полиморфизмов генов с различными компонентами МС [14, 52, 169].

Так, имеются сообщения об ассоциации ожирения и других компонентов МС с полиморфизмом генов, продукты которых вовлечены в метаболизм липопротеинов (гены APOA1, APOA5, CETP, LDLR) [4, 123, 138], адренергическую передачу сигнала (гены ADRA1A, ADRB1, ADRB3) [148, 165, 186, 190], оказывающих влияние на активность ренин-ангиотензиновой системы (AGTR1) [2, 64], синтез липидов и дифференцировку адипоцитов (гены SCD1,

LPIN1 и PPARG) [169, 239, 236], секрецию цитокинов (гены IL6 и ADIPOQ) [205, 214], контроль аппетита (гены LEPR, MC4R и FTO) [8, 212, 290], функцию бета-клеток (гены TCF7L2 и KCNJ11) [242], определение чувствительности к глюкозе (гены GSK и GSKR) [225], передачу сигнала инсулина/инсулиноподобного ростового фактора (гены INSR, SHIP2, IGF2BP2) [242, 277].

По данным Щербаковой М.А. и соавт. (2011), более половины носителей редких «неблагоприятных» аллелей генов ACE ApoA1, ApoA5 ApoC3 и ApoE обладали характерными для ожирения обменно-регуляционными нарушениями, прогрессирующими по мере накопления данных аллелей [123].

Известно, что проявление эффектов полиморфных вариантов генов зависит от пола, возраста и этнической принадлежности их носителей [35].

Выявление аллельных вариантов генов, обуславливающих повышенный генетический риск развития разных форм ожирения, позволит более эффективно проводить мероприятия по профилактике ОО, правильно выбирать методы лечения, существенно улучшить прогноз и избежать возможных осложнений.

Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма, что определяет разнообразие индивидов по степени продукции цитокинов. В промоторной зоне гена TNF α определяется несколько полиморфных позиций, наиболее изучены из которых -863C \rightarrow A, -308G \rightarrow A, -238G \rightarrow A [255]. Предшествующие исследования показали, что повышенная продукция цитокина ФНО- α ассоциирована с полиморфизмом именно в TNF α G-308A-полиморфном сайте и наличие -308A-аллельного варианта связано с повышенным уровнем экспрессии гена [176]. Отмечают связь полиморфизма гена TNF- α и IL-6 с компонентами МС: ожирением, высоким систолическим АД (САД), уровнем инсулина и нарушениями углеводного обмена [46, 117, 267].

В одном из недавних исследований обнаружена ассоциация аллеля С-полиморфного маркера -174GC гена IL-6 с более частым нарушением функции почек в дебюте хронического гломерулонефрита [36].

В отношении ассоциации полиморфизма гена IL-6 с уровнем продукции цитокина в сыворотке крови в литературе встречаются противоречивые данные. По одним данным, у пациентов, имеющих CG или CC генотипы IL6-174CG наблюдался высокий уровень IL-6 [214]. По данным других исследователей, вариант CG гена IL6-174CG строго связан с низкой концентрацией IL-6 в сыворотке крови, тогда как гомозигота CC ассоциирована с высоким уровнем данного цитокина [205]. M. Weger с соавт. (2005) показали низкую экспрессию IL-6 при CC его варианте [278]. Существуют работы, доказывающие отсутствие связи уровня IL-6 с носительством полиморфизма IL6-174CG [259].

Таким образом, результаты проведенных исследований по полиморфизму генов цитокинов при ожирении и других компонентах МС весьма разнообразны и достаточно противоречивы, что требует продолжения дальнейших исследований.

В литературе встречаются сведения о взаимосвязи VEGF полиморфизма с СД 2-го типа в сочетании с ожирением [49, 189, 268]. В последнее время накапливается все больше данных о взаимосвязи функционального полиморфизма гена VEGF с уровнем спонтанной продукции одноименного фактора. Данные по анализу однонуклеотидного полиморфизма гена VEGF довольно разрозненны, не все однонуклеотидные замены в нетранслируемых регионах генов функционально значимы. Для нескольких полиморфизмов, в частности в позициях -2578C/A (rs699947), -1154G/A (rs1570360), -634G/C (rs2010963) промоторного гена VEGFA установлено влияние на экспрессию гена, а аллели 2578C, -1154G и -634C ассоциированы с высоким уровнем экспрессии одноименного фактора [120, 164, 240, 268].

При этом данных о роли полиморфизма гена VEGFA в развитии фенотипа ожирения и ассоциированном с ним поражением почек в доступной литературе нам не встретилось.

Функциональная значимость РААС с позиций молекулярной генетики может определяться уровнем продукции ангиотензина II (АТII), который может зависеть от генов ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента,

а также плотностью и функциональной активностью рецепторов 1-го и 2-го типа. Ген рецептора 1-го типа к АТ II (AGTR1 — angiotensin II type 1 receptor) локализуется в 3-й хромосоме (3q21-q25) [135]. По данным Азовой М.М. с соавт., у больных АГ в сочетании с МС отмечено повышение частоты носительства генотипов A1166C и C1166C гена AGTR1 по сравнению с популяционными данными [2]. Барбиной А.А. у пациентов с МС обнаружена связь генотипов AGTR1 (A1166C) с концентрацией холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и коэффициентом атерогенности [9]. Тогда как исследование Махровой И.А. показало отсутствие ассоциации полиморфизма генов AGTR1 и AGTR2 с развитием МС у детей в Северо-Западном регионе России и в Санкт-Петербурге [65].

Биосинтез альдостерона катализируется альдостерон-синтетазой (метилоксидазой II), контролируемой геном CYP11B2 (8q21) [36]. Установлена ассоциация генотипа TT (-344) гена CYP11B2 с риском развития АГ и ССЗ [68], выявлена связь носительства TT-генотипа с развитием МС у жителей Северо-Западного региона России [62]. Однако в исследовании Павловой О.С. и соавт. (2016) не найдено различий в распределении частот аллелей и генотипов изучаемых генов РААС в группах пациентов с АГ и здоровых лиц [78].

Большой интерес вызывает роль полиморфизма генов адренорецепторов ADRB1, ADRB2 и ADRB3 в развитии ожирения. Адренергические рецепторы относятся к классу G-белок-связанных рецепторов и активируются катехоламинами. Они расположены в основном в ЦНС, сердце, почках и мышцах, где участвуют в релаксации гладких мышц. Ген β 1-адренорецепторов (ADRB1) локализован на 10-й хромосоме. Данные о вкладе полиморфизма гена ADRB1 (Gly389Arg) противоречивы: так, в работах японских исследователей доказан вклад полиморфизма в развитие АГ и ожирения [190], тогда как в работе исследователей из Саудовской Аравии не выявили ассоциаций носительства полиморфизма гена ADRB1 (Gly389Arg) с развитием ожирения [148].

Имеются данные, что ген ADRB2 как липолитический рецептор в жировых клетках человека связан с липидной мобилизацией, локализован в хромосоме 5

(5q31-q32). При этом самыми распространенными считаются полиморфизмы гена ADRB2 Arg16Gly и Gln27Glu. Полиморфизм гена ADRB2 изучен в многочисленных исследованиях, но результаты носят противоречивый характер [148, 190]. По данным Тимашевой Я.Р. и соавт., генотип ADRB2A/G является маркером повышенного риска развития АГ у лиц с ожирением, в то время как у носителей генотипа ADRB2G/G с ожирением риск АГ снижен по сравнению с представителями группы контроля [103]. Другими исследователями показана связь аллеля G данного полиморфизма с ИР [165, 225]. В ряде исследований у больных СД 2-го типа обнаружена ассоциация с повышенным АД как у носителей аллеля A, так и у носителей аллеля G [190]. При этом в других работах связи этого полиморфного локуса с АГ не установлено [233]. В ряде работ определена связь аллеля A гена ADRB2 с повышенным ИМТ, тогда как в других был продемонстрирован протективный эффект данного аллеля в отношении ожирения [65, 161, 186].

Таким образом, несмотря на выраженную функциональность полиморфного варианта rs1042713 гена ADRB2 и большое количество работ, посвященных изучению связи данного полиморфизма с развитием целого ряда заболеваний, его биологическая роль остается не совсем ясной. Обращает на себя внимание тот факт, что полиморфизм rs1042713 связан с метаболическими нарушениями, а также то, что наблюдаемые ассоциации носят порой противоположный характер в различных мировых популяциях.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что многочисленные исследования подтверждают роль наследственной предрасположенности в формировании ожирения, благодаря чему становится важным поиск генетических маркеров, которые могли бы помочь не только выявлять пациентов, входящих в группы риска развития ожирения, но и находить причину избыточной массы тела и ожирения. Вопрос о непосредственной роли генетических факторов в развитии ожирения остается спорным, так как нельзя оставлять без внимания воздействие средовых факторов (образ жизни, характер питания, количество потребляемых калорий), модифицирующих эффект данного

полиморфизма. Для понимания механизма взаимосвязи между генетическими факторами, факторами внешней среды и ожирением нужно проводить исследования не только популяционные, но и в отдельных группах людей (этнические, расовые, возрастные), учитывая при этом сопутствующую патологию.

1.5 . Современные принципы кардионепротекивной терапии у больных ожирением

Основной задачей терапии ожирения является снижение массы тела и компенсация метаболических нарушений. В настоящее время наиболее безопасной и эффективной считается методика постепенного (0,5–1,0 кг/неделю) снижения веса в течение 4–6 месяцев и удержание результата в течение длительного времени, при этом теряется 5–15% от исходной массы тела [31, 43, 98].

В ряде исследований продемонстрировано, что снижение массы тела на 2% от исходного также оказывает положительное влияние на метаболические параметры: так, у больных СД 2-го типа снижается уровень постпрандиальной гликемии, у больных с высоким риском по SCORE снижается уровень АД и улучшается липидный профиль [182, 206].

В исследовании Авдеева В.И. коррекция веса диетотерапией в сочетании с психотерапией у женщин с АГ способствовала восстановлению вегетативного гомеостаза, улучшению профиля АД и функционального состояния эндотелия [1].

Zelicha Н. в своей работе доказала, что снижение веса (диета в сочетании с физической нагрузкой) в течение 18 месяцев способствовало уменьшению жировой инфильтрации в почечных синусах, тогда как в паренхиме достоверного изменения жировой массы не отмечалось. Снижение жировой инфильтрации в почках ассоциировалось со снижением жировой инфильтрации

сердца, поджелудочной железы и печени, при этом отмечалось улучшением метаболических показателей [286].

Метаанализ 9 исследований показал, что снижение массы тела связано с уменьшением толщины интима-медиа сонных артерий, что способствовало снижению риска сердечно-сосудистых событий [261]. По данным ретроспективного анализа 54 исследований, снижение веса у пожилых пациентов способствовало снижению смертности от всех причин, в том числе сердечно-сосудистой смертности [211].

Ряд авторов в исследованиях доказали торможение прогрессирования ХБП у больных с ожирением, снизившим вес. Снижение веса приводило к уменьшению выраженности альбуминурии и протеинурии и улучшению функционального состояния почек в группах больных СД 2-го типа и АГ и без СД [167, 217, 254].

Особый интерес вызывает недавно опубликованный метаанализ 29 исследований, изучающих влияние бариатрического лечения на функцию почек у больных СД 2-го типа. Было установлено, что в результате лечения у больных отмечается снижение АУ на 21,2% [232, 289]. С другой стороны, снижение веса в составе комплексной терапии позволило на 31% снизить риск развития ХБП в когорте больных СД 2-го типа, что было отражено в программе интенсивного изменения образа жизни у больных СД 2-го типа (Intensive Lifestyle Intervention) [279].

Остается открытым вопрос, какое влияние оказывает на почечную дисфункцию быстрая потеря веса (более 20% за 6 месяцев). Так, в исследовании Nianzhou Xiao установлено, что снижение веса более 20% за 6 месяцев после бариатрического вмешательства приводило к прогрессированию канальцевой дисфункции на фоне улучшения метаболических показателей, оптимизации АУ и СКФ. Обращает внимание регресс экскреции биомаркеров канальцевого повреждения до начальных значений через год наблюдения [281].

Представляют интерес терапевтические стратегии, направленные на нивелирование неблагоприятных кардиоренальных взаимоотношений. Так, рациональная антигипертензивная терапия вносит неоспоримый вклад в снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [42]. Метаанализ 11 исследований показал эффективность жесткого контроля уровня АД у больных с АГ и ХБП в снижении прогрессирования ХБП; более интенсивный режим терапии уменьшил риск возникновения осложнений почечной недостаточности на 17% (HR 0,82, 95% ДИ 0,68–0,98) и риск развития терминальной почечной недостаточности на 18% [210].

Согласно национальным рекомендациям, антигипертензивной терапией первой линии у больных АГ с МС являются ингибиторы системы РААС, которые также являются основой кардио-нефропротективной терапии. [42, 99, 102]. Механизмы нефропротекции ингибиторов РААС заключаются в снижении АД и положительном влиянии на внутриклубочковую гемодинамику, подавлении окислительного стресса, активности ингибитора активации плазминогена 1-го типа и инфильтрации воспалительными клетками паренхимы почек [48, 99].

К нейрогуморальным эффектам ингибиторов АПФ (иАПФ) относят повышение брадикинина и других кининов, которые повышают синтез простагландинов E2 и I2 (простациклина); снижение активности СНС за счет повышения тонуса блуждающего нерва; увеличение высвобождения NO в сосудистой стенке и уменьшение секреции ЭТ-1. Дополнительные эффекты вносят существенный вклад в кардио-нефропротекцию [25]. Лизиноприл — это гидрофильный иАПФ длительного действия, который не распределяется в жировой ткани и не связывается с другими белками сыворотки крови, что позволяет считать его препаратом первого выбора у тучных пациентов с АГ и избежать риска лекарственных взаимодействий [47].

Кроме того, в ряде работ установлено, что антигипертензивная терапия лизиноприлом на фоне достижения целевых значений АД приводит

к уменьшению постпрандиального уровня гликемии, уровня инсулина и лептина у больных с МС [111]. Исследования показали, что у пациентов, которым назначался лизиноприл, определялось более существенное снижение концентрации фактора Виллебранда (ФВ) в крови, чем при использовании кандесартана [37].

В ряде исследований показано, что нефропротективный эффект лизиноприла распространяется на нормотензивных пациентов. В исследовании EUCLID (The EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin dependent diabetes) терапия лизиноприлом у больных СД 1-го типа без АГ с разной степенью выраженности АУ способствовала снижению экскреции АУ на 18%, а у лиц с исходно высокой АУ — на 49,7%. В исследовании Чазовой И.Е. продемонстрировано, что у лиц с АГ наряду с эффективным антигипертензивным влиянием применение лизиноприла сопровождалось снижением уровня МАУ и нормализацией СКФ [106]. Таким образом, в линейке иАПФ лизиноприл можно отнести к препаратам первой линии в терапии больных АГ с МС и ХБП [37, 105, 107].

Изучение различных фенотипов ожирения у лиц трудоспособного возраста с учетом формирования патогенетических связей с ассоциированными заболеваниями и компонентами сердечно-сосудистого континуума является важным направлением проведения научных исследований. Особый интерес исследователей вызывает популяция больных с метаболически здоровым ожирением. Нет единого мнения о вкладе адипокиновой и цитокиновой активации в развитие ССЗ в данной группе больных, так же как и не вполне понятно, является ли данная категория больных группой риска в формировании ХБП.

Большое внимание вызывает изучение связей вегетативной регуляции с формированием ранних метаболических изменений в зависимости от фенотипа ожирения, исследование ассоциаций вариабельности ритма сердца с формированием раннего повреждения почек также представляет научный интерес.

Основная масса работ, направленных на изучение функции почек, основывалась на исследовании СКФ и альбуминурии без учета маркеров повреждения канальцевого эпителия, в то время как на ранних этапах развития АГ, МС и СД 2-го типа тубулоинтерстициальное повреждение почек является наиболее важным процессом. Комплексное изучение маркеров гломерулярного и тубулярного повреждения может дать ценную и специфичную информацию о раннем начале и развитии кардиоренальных отношений у больных с разными фенотипами ожирения.

Многочисленные исследования показали важную роль снижения веса и рациональной антигипертензивной терапии в кардионефропротекции у больных МС. Остается открытым вопрос о значении снижения веса на состояние эндотелия и ренальных показателей у больных МЗО, остаются неизученными вопрос о влиянии антигипертензивной терапии на функцию канальцев и один из самых важных вопросов о роли степени снижения массы тела на экскрецию маркеров повреждения клубочкового и канальцевого аппарата почек.

Поиск индивидуальных генетических факторов риска развития ожирения и ассоциированного с ним поражения почек позволит выявить ассоциативные связи между аллельными вариантами полиморфных участков генов цитокинов, факторов эндотелиальной дисфункции, РААС и адренорецепторов с уровнем их продукции, клиническими проявлениями, что даст возможность понять дополнительные патогенетические механизмы развития ожирения, установить новые диагностические критерии предрасположенности к развитию данной патологии, оказать помощь в профилактике и выборе оптимальной схемы терапии.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Протокол исследования

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (ректор И.П. Корюкина) в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». За период с 2012 по 2016 гг. при условии добровольного информированного согласия обследовано 300 человек. Протокол исследования одобрен Комитетом по Этике ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №10 от 25 декабря 2015 года). Набор пациентов проведен на базе ГБУЗ «Клиническая медико-санитарная часть №1 г. Перми» (главный врач Прохоров К.В.), а также в условиях амбулаторно-поликлинического приема в ООО «Клиника эндокринологии и диабета» (главный врач д.м.н. Смирнова Е.Н.), ООО «Генезис» (главный врач Панферова Г.В.), ГБУЗ «Пермский краевой центр медицинской профилактики» (главный врач Другова М.А.).

Исследование было простым, открытым, рандомизированным. Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте 25–55 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², окружность талии (ОТ) >80 см у женщин и >94 см у мужчин, наличие АГ I–II стадии, 1–2 степени, отсутствие патологии почек (заболевания почек в анамнезе, структурные изменения паренхимы и сосудов почек при ультразвуковом исследовании, изменения мочевого осадка и плотности мочи, протеинурия, снижение СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м²), подписанное информированное согласие. Верификацию диагноза АГ проводили в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ от 2013 г. Критериями диагноза считали офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., при суточном мониторинге АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. (BPLab, Россия).

Критерии невключения: ожирение эндокринной природы, вторичные формы АГ, АГ III стадии, кризовое течение АГ, СД, аутоиммунные заболевания, бронхиальная астма, онкологические заболевания, неврологическая патология (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, последствия острого нарушения мозгового кровообращения), сердечно-сосудистая патология (ИБС, ХСН, нарушения ритма сердца), окклюзивная болезнь периферических артерий, психические заболевания, тяжелые нарушения функции печени (увеличение трансаминаз более 2 референсных значений), беременность, лактация, постоянный прием антигипертензивных препаратов, статинов, аллергические реакции на иАПФ, отказ от исследования.

Объем исследования был обоснован статистически по частоте выборки с применением формулы $n = t^2 pq / \Delta^2$, где n — число наблюдений в выборочном исследовании, p — частота изучаемого явления, q — разность между условным числом, на которое рассчитывается частота изучаемого явления и величиной этого показателя, Δ — максимальная ошибка [В.С. Шелудько. 2001].

В соответствии с поставленными задачами в структуре исследования выделено четыре этапа исследования, дизайн представлен на рисунке 2.1.

Первый этап. В условиях поликлинического приема проводился отбор пациентов с ожирением и АГ I–II стадии, 1–2 степени. На данном этапе проводилось анкетирование, анализ медицинской документации, общеклиническое исследование со сбором анамнеза, оценкой антропометрических данных (измерение ИМТ согласно классификации ВОЗ (1997), ОТ и ОБ), физикальное обследование с регистрацией офисного АД (Европейские рекомендации по АГ, 2013 г., механическим тонометром A&D UA-200, производство Япония), в сомнительных случаях проводилось суточное мониторирование уровня АД.

Обследовано 300 человек в возрасте от 25 до 55 лет, среди которых 58,6% женщин ($n=176$) и 41,4% мужчин ($n=124$). Средний возраст респондентов составил $46,2 \pm 6,4$ года.

Для исключения эндокринной природы ожирения определялись тиреотропный гормон, пролактин, кортизол. Для исключения вторичного характера АГ проводились исследование, включающее общий анализ мочи, ультразвуковое исследование почек, надпочечников, мочевого пузыря, сосудов почек. Для исключения ИБС и нарушений ритма сердца в сомнительных случаях проводилось холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

Согласно критериям включения произведен отбор 170 пациентов, средний возраст которых составил $45,4 \pm 7,3$ года.

Второй этап. Согласно указанным критериям сформированы следующие группы: 1-я группа была представлена 90 пациентами с ожирением (критерии ВОЗ) с метаболическими нарушениями (критерии IDF, 2005) в сочетании с АГ — осложненное ожирение (ОО) (средний возраст $46,4 \pm 9,3$ лет); 2-я группа представлена 50 пациентами с ожирением без метаболических нарушений, соответствующих МС (критерии ВОЗ, IDF, 2005) — метаболически здоровое ожирение (МЗО) (средний возраст $44,8 \pm 7,7$ года); 3-я группа включала 30 пациентов с АГ и дислипидемией (по Фридрексону) без ожирения (критерии ВОЗ) (средний возраст $43,7 \pm 9,5$ года). Группу контроля составили 100 практически здоровых респондентов с ИМТ <30 кг/м², ОТ <80 см у женщин, <94 см у мужчин (средний возраст $43,0 \pm 1,2$ года).

На данном этапе исследования проведено генотипирование полиморфных маркеров генов, определяющих хроническое воспаление (IL6 (C174G), TNF α (G308A)), эндотелиальную дисфункцию VEGFA (G634C), активацию PAAC — CYP11B2 (C-344T), AGTRI (AII66C) и адренергических рецепторов — ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly).

Всем обследуемым проводилось углубленное изучение гормонально-метаболических показателей, маркеров субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, ранних маркеров повреждения почек.

Третий этап. На данном этапе исследования больным с АГ проводилась антигипертензивная терапия. Согласно Российским клиническим рекомендациям

по диагностике и лечению больных с АГ [41] с целью проведения антигипертензивной терапии сделан выбор в пользу иАПФ — лизиноприла. Дозировка препарата подбиралась индивидуально с учетом достижения целевых значений уровня АД (от 10 до 40 мг/сут.). Пациенты с АГ прошли обучение в «Школе больных АГ». Больные с ожирением прошли обучение в «Школе больных ожирением», где были даны рекомендации по увеличению режима двигательной активности и по питанию с умеренным ограничением калорийности 1200–1800 ккал/сут.

Четвертый этап. Проведение повторного обследования через 6 месяцев терапии, которое включало оценку композитного состава тела, общеклиническое лабораторное обследование, исследование адипоцитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции, клубочкового и канальцевого повреждения.

Общая характеристика групп представлена в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1

Общая характеристика групп

Параметры	1-я группа (n=90) ОО	2-я группа (n=50) МЗО	3-я группа (n=30) АГ	4-я группа (n=100) контроль
Женщины %	61%	70%	50%	51%
Длительность ожирения, годы	10±5,2	8,7±3,4	0%	0%
Длительность АГ, годы	4,3±2,2	0%	3,8±1,4	0%
1-я степень АГ	40,9%	0%	50%	0%
2-я степень АГ	59,1%	0%	50%	0%
ТГ >1,7 ммоль/л	70%	0%	46,6%	0%
ЛПВП <1,04 ммоль/л у мужчин; <1,3 ммоль/л у женщин	58,8%	0%	56,6%	0%

Глюкоза натощак >5,6 ммоль/л	75,5%	0%	16,6%	0%
Нарушение толерантности к углеводам	20%	—	0%	0%

Дизайн исследования

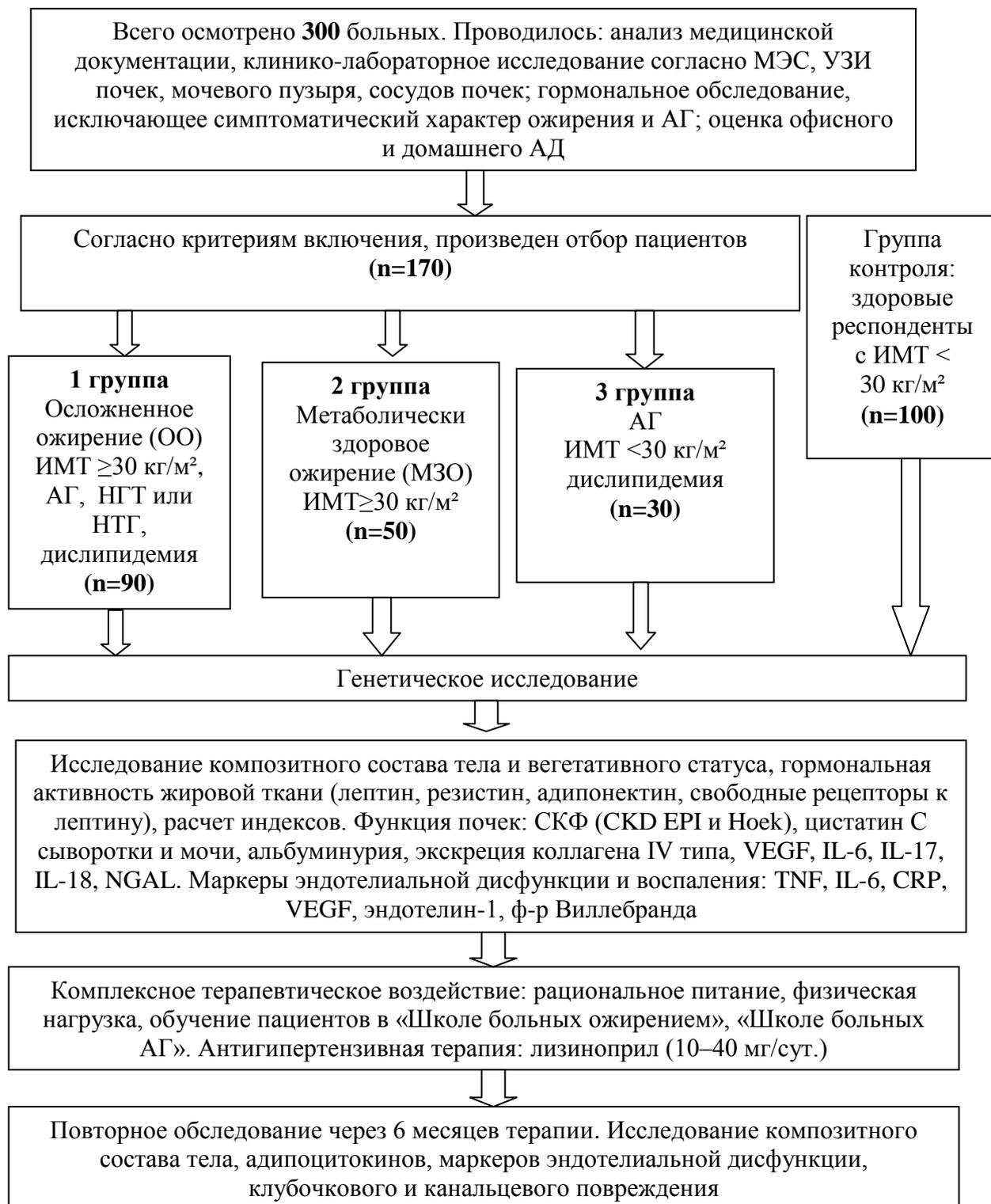


Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр

Антропометрическое обследование: измерение роста в положении стоя с помощью стандартного медицинского ростомера с точностью до 0,5 см; определение массы тела с помощью стационарных напольных электронных медицинских весов «МАССА-К» (Россия) с точностью измерения до 50 граммов; измерение окружности талии проводилось сантиметровой лентой в положении стоя на уровне I поясничного позвонка и пупка; измерение окружности бедер осуществлялось сантиметровой лентой в положении стоя на уровне больших вертелов тазобедренных костей. Диагностика нарушений питания проведена по классификации ВОЗ (1997), таблица 2.2.1.1.

Таблица 2.2.1.1

Классификация нарушений питания у взрослых, ВОЗ (1997)

Дефицит массы тела	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение
Индекс массы тела (ИМТ): масса тела (кг) / рост (м ²)			
<18,5	18,5–24,9	25,0–29,9	≥30,0

Определение типа распределения жировой ткани осуществлялось по индексу ОТ/ОБ: глутео-фemorальный тип распределения соответствовал индексу менее 0,85, абдоминальный тип распределения соответствовал индексу более 0,85 (ВОЗ, 1997).

Расчет индекса висцерального ожирения (ИВО) [43] — показатель «функции висцеральной жировой ткани» и чувствительности к инсулину:

Мужчины: $ИВО = (ОТ/39,68 + (1,88 \times ИМТ)) \times (ТГ/1,03) \times (1,31/ЛПВП)$.

Женщины: $ИВО = (ОТ/39,58 + (1,89 \times ИМТ)) \times (ТГ/0,81) \times (1,52/ЛПВП)$.

ИВО = 1 для здоровых пациентов с нормальным ИМТ, распределением жировой массы, уровнем ХС ЛПВП и ТГ.

Повозрастные нормы ИВО: <30 лет — 2,52; 30–42 года — 2,23; 42–52 года — 1,92; 52–66 лет — 1,93, >66 лет — 2,0.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Для выполнения поставленных задач у всех обследуемых изучали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические параметры: холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c %), мочевиная кислота, креатинин; исследование проводили стандартными биохимическими методиками.

Исследование биохимических, гормональных показателей крови и инструментальных методов исследования проводили исходно и через 6 месяцев. Для исследования использовалась кровь, взятая из локтевой вены пациентов утром натощак, образцы крови центрифугировались при 2000 об/мин. в течение 15 минут для получения плазмы, затем плазма замораживалась в специальные эпиндорфы при температуре -20°C и хранилась до 6 месяцев.

Всем пациентам без установленного диагноза СД, с уровнем глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест с забором крови исходно и через 120 минут после начала теста. Гликемия оценивалась по плазме венозной крови через 2 часа. Характеристика используемых лабораторных тестов представлена в таблице 2.2.2.1.

Таблица 2.2.2.1

Характеристика лабораторных показателей и методы их исследования

Показатель	Норма, единицы измерения	Метод и реактивы
С-реактивный белок высокочувствительный (CRP-hs)	0–10 мг/л	«СРБ — ИФА — Бест (высокочувствительный)», Россия
Интерлейкин-6 (IL-6)	0–10 пг/мл (в биологических средах)	Иммуноферментный анализ, «Интерлейкин-6 — ИФА — БЕСТ», Россия

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α)	0–6 пг/мл (в биологических средах)	Иммуноферментный анализ, «Альфа-ФНО — ИФА — БЕСТ», ВекторБест, Россия
Инсулин	0,7–9 мкМЕ/мл.	Иммуноферментный анализ, «ELISAMonobindInc», Германия
Адипонектин	8,2–19,1 нг/мл	Иммуноферментный анализ, «Human Adiponectin ELISA», Biovender, Чехия
Лептин	3,7–11,1 нг/мл женщины $\leq 27,6$ нг/мл мужчины $\leq 13,8$ нг/мл	Иммуноферментный анализ, «Leptin ELISA» Diagnostics Biochem, Канада
Растворимые рецепторы лептина (sLR)	1,1–27,6 нг/мл.	Иммуноферментный анализ, «BioVendor», Германия
Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF)	10–46 пг/мл. (в биологических средах)	Иммуноферментный анализ, «ВЭФ — ИФА — БЕСТ», Россия
Микроальбумин	10–30 мг/мл	Иммуноферментный анализ, «ORGENTEC» (Германия).
Эндотелин-1	0,02–10 фмоль/мл.	Иммуноферментный анализ, Biomedica ENDOTELIN(1–21)
Фактор Виллебранда	50–150%	Иммуноферментный анализ, TECHNOZYM® vWF: Ag ELISA
Резистин	1,0–12,0 нг/мл	Иммуноферментный анализ, «Human Adiponectin ELISA», Biovender, Чехия
Интерлейкин-18 (IL-18)	0–10 пг/мл (в биологических средах)	Иммуноферментный анализ, «Интерлейкин-18 — ИФА — БЕСТ», ВекторБест, Россия
Интерлейкин-17 (IL-17)	0–10 пг/мл (в биологических средах)	Иммуноферментный анализ, «Интерлейкин-17 — ИФА — БЕСТ», ВекторБест, Россия
Цистатин С	700–1120 нг/мл (в сыворотке крови) 20–90 нг/мл (в моче)	Иммуноферментный анализ, «Human Adiponectin ELISA», Biovender, Чехия
Липокалин-2 (NGAL)	0,7–9,8 нг/мл (в моче)	Иммуноферментный анализ, BioPorto Diagnostic A/S, Дания

Коллаген IV типа	0,06–5,0 мкг/ммоль креатинина (в моче)	Иммуноферментный анализ, «Argutus Medical Collagen IV EIA» Daiichi Fine Chemical Co., Ltd., Япония
------------------	---	---

Величину расчетной скорости клубочковой фильтрации — СКФ производили по формулам СКД EPI (мл/мин/1,73 м²) и Ноек (СКФ [мл/мин/1,73 м²] = (80,35/цистатин С [мг/мл]) — 4,32)) [175].

Для определения инсулинорезистентности применен метод оценки гомеостаза (HOMeostasis Model Assessment — HOMA), разработанный Matthews D. R. et al. (1985), основанный на предположении о том, что здоровый человек с нормальной массой тела в возрасте 35 лет имеет значение ИР, условно принятое за единицу, и функцию β-клеток поджелудочной железы равную 100%. Чем выше индекс HOMA-IR, тем ниже чувствительность к инсулину. Критерием ИР является показатель $\geq 2,77$. Показатель функциональной активности β-клеток (HOMA-β) не должен превышать 180% [27, 43, 44]. Индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) = $I_0 \times G_0 / 22,5$ (I_0 — концентрация глюкозы, G_0 — концентрация инсулина).

Коэффициент лептин/адипонектин рассчитывали по отношению содержания лептина нг/мл к адипонектину нг/мл. За норму принимали значения 0,7–1,3.

Индекс свободного лептина (FLI) рассчитывали как отношение лептина (нг/мл) к лептин-рецептору (нг/мл), умноженное на 100.

2.2.3. Генетическое исследование

У исследуемых пациентов и здоровых доноров в цельной крови выявляли однонуклеотидные полиморфные варианты генов методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции на амплификаторе «CFX-96» Bio-Rad Laboratories, Inc. (США) с использованием наборов производства ООО «Синтол» (г. Москва) и детекцией продуктов в режиме реального времени.

Каждый цикл амплификации на детектирующем термоциклере «CFX96» включал в себя три температурных режима: денатурацию ДНК (94°C — 1 мин.),

отжиг праймеров (68°C в течение 0–2 мин.), синтез комплементарной цепи (72°C в течение 1 мин.). Регистрация сигнала флюоресценции, возникающего при накоплении продуктов амплификации участков ДНК, проводилась в режиме реального времени. Результаты интерпретировались в зависимости от характера кривых амплификации, отображаемых в программном обеспечении CFX Manager v. 3.0 для амплификатора «CFX96» с использованием метода аллельной дискриминации.

Обозначения полиморфных маркеров представлены в исследовании в соответствии с базой данных dbSNP <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

Генотипирование ряда полиморфных маркеров генов-кандидатов метаболического синдрома представлено в таблице 2.3.8.1.

Таблица 2.3.8.1

Гены и генетические варианты, включенные в исследование

Ген	Варианты	Варианты
IL-6 — ген интерлейкина-6	C174G	rs1800795
TNF α ген фактора некроза опухоли α	G308A	rs1800629
VEGFA ген васкуло эндотелиального фактора роста	G634C	rs2010963
AGTR1 рецептора 1-го типа к ангиотензину-II	A1166C	rs5186
ADRB1 ген адренергических рецепторов 1 типа	Gly389Arg	rs1801253
ADRB2 ген адренергических рецепторов 2-го типа	Arg16Gly	rs1042713
CYP11B2 ген альдостерон-синтетазы	C-344T	rs1799998

2.2.4. Инструментальные методы исследования

2.2.4.1. Вариационная кардиоинтервалография

Вариабельность ритма сердца изучалась на компьютерном электрокардиографе «Поли-Спектр Ритм 2012» компании «Нейрософт» (г. Иваново) и обрабатывалась при помощи программного обеспечения «Поли-Спектр.NET». Регистрация ЭКГ выполнялась в стандартных условиях во второй половине дня, через 2 часа после приема пищи, после 20 минут адаптации пациента. Анализ параметров variability ритма сердца осуществлялся при наличии устойчивого синусового ритма. Исходный тонус определяли согласно спектральному и временному анализу variability ритма сердца (VPC) при пятиминутной фоновой записи.

Для оценки кратковременных стационарных записей ритмограмм использовался спектральный анализ, определялись параметры:

- общей мощности спектра (TP, мс^2);
- мощность в диапазоне очень низких частот (VLF, мс^2) с частотой колебаний менее 0,04 Гц;
- мощность в диапазоне низких частот (LF, мс^2) с частотой колебаний 0,04–0,15 Гц;
- мощность высокочастотной составляющей спектра (HF, мс^2), определяемой в диапазоне 0,15–0,4 Гц.

Рассчитывали относительные значения мощностей частотных составляющих спектра:

$$\text{VLF (\%)} = \text{VLF} \times 100/\text{TP},$$

$$\text{LF (\%)} = \text{LF} \times 100/\text{TP},$$

$$\text{HF (\%)} = \text{HF} \times 100/\text{TP}.$$

Оценивали также нормализованные показатели LF- и HF-компонентов, отражающих относительный вклад каждого из них в пропорции к общей мощности за вычетом VLF-компонента:

$$LF \text{ (n.u.)} = LF / (TP - VLF) \times 100,$$

$$HF \text{ (n.u.)} = HF / (TP - VLF) \times 100.$$

LF/HF коэффициент вагосимпатического баланса — отношение мощности волн низкой частоты (LF) к мощности волн высокой частоты (HF). Состояние сегментарных (LF, HF) и надсегментарных (VLF) механизмов ВРС оценивали по индексу централизации (IC) $IC = (HF + LF) / VLF$. Фактически — это количественная характеристика соотношений между влияниями центрального и автономного контуров регуляции сердечного ритма. $IC > 1$ свидетельствовал о преобладании сегментарного контура, отражая оптимальное функционирование системы. $IC < 1$ — говорил о преобладании центральных (гуморальных) механизмов в управлении СР, отражая напряжение функционирования системы.

Использовались следующие рекомендуемые временные параметры для практического использования:

- RRNN (мс) — математическое ожидание, X_{cp} — среднее значение длительности всех нормальных кардиоинтервалов в выборке;
- SDNN (мс) — среднее квадратичное отклонение (стандартное отклонение всех R–R-интервалов, σ , СКО);
- rMSSD (мс) — квадратный корень суммы разностей последовательных R–R-интервалов;
- PNN50 (%) — процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более чем на 50 мс.;
- CV (%) — коэффициент вариации $SDNN / X_{cp} \times 100\%$.

Для выявления автономной нейропатии использовали 5 стандартных методик по D. Ewing при проведении кардиоваскулярного тестирования (КВТ) [119].

Для оценки активности парасимпатического отдела ВНС использовался коэффициент 30/15 (К30/15), вычисляемый как отношение длительности максимального и минимального R–R-интервала в переходный период активной ортостатической пробы (АОП), а также изменение ЧСС в ответ на глубокое дыхание, при частоте дыхания 6 в 1 минуту.

Активность симпатического отдела оценивали в ходе пробы с изометрическим сокращением по приросту диастолического артериального давления (дАД), а также по снижению систолического артериального давления (сАД) в ортопробе.

Коэффициент Вальсальвы (Квальс) использовался для оценки активности обоих отделов ВНС.

Критерии показателей кардиоваскулярных тестов представлены в таблице 2.2.4.1.1 [5, 6].

Таблица 2.2.4.1.1

Критерии оценки кардиоваскулярных тестов

Параметр	Норма	Пограничное значение	Патологическое значение
Изменение ЧСС в ответ на глубокое дыхание	>15	10–15	<10
К30/15	$\geq 1,04$	1,01–1,03	$\leq 1,00$
Квальс	$\geq 1,21$	1,11–1,20	$\leq 1,10$
Снижение АДс (орто)	≤ 10	11–29	≥ 30
Прирост АДд (изом)	≥ 16	11–15	≤ 10

Наличие и степень автономной нейропатии оценивались по классификации D. Ewing [119] в соответствии со следующими критериями:

- автономная нейропатия отсутствует, если результаты всех 5 тестов отрицательные или результаты одного теста пограничные;
- начальное поражение ВНС: результаты одного из трех ЧСС-тестов положительные или результаты двух тестов пограничные;

- несомненное поражение: результаты двух или более ЧСС-тестов положительные;
- грубое поражение: положительные результаты двух или более ЧСС-тестов и одного или двух АД-тестов, или пограничные результаты обоих АД-тестов;
- атипичный вариант: любая другая комбинация положительных результатов тестов.

2.2.4.2. Исследование композитного состава тела

Биоимпедансный анализ проводили при помощи анализатора состава тела и баланса водных секторов организма АВС-01 «Медасс» (регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФСР 2007/01219 от 26.11.2007).

Характеристика композитного состава тела включала анализ:

- жировой массы (кг);
- тощей массы (кг) — представляет собой разность между массой тела и жировой массой, содержит метаболически активные (скелетно-мышечная масса) и инертные ткани (соединительная ткань), характеризует конституциональную особенность;
- активной клеточной массы (кг) — характеризует собой содержание в организме метаболически активных тканей, белкового депо в организме;
- доли активной клеточной массы (%) — характеризует двигательную активность;
- доли скелетной мышечной массы (%) — характеризует физическую работоспособность;
- общей и внеклеточной жидкости (кг).

2.3. Методики лечения

Основной жалобой пациентов была избыточная масса тела, в связи с чем на первое место в лечении мы поставили программу снижения веса. Ключевым звеном в современных программах по снижению массы тела является мотивированное обучение больных ожирением. Ведущее значение в этом процессе играет «Школа больного с ожирением». Программа обучения больных с ожирением включала 4 занятия. Целью обучения пациентов ожирением является формирование стойкой мотивации к лечению и приобретение практических знаний, позволяющих добиться умеренного, поэтапного и постепенного снижения массы тела, изменить привычки питания и образ жизни, а также адаптироваться к качественно новым условиям жизни. На протяжении всего срока наблюдения пациенты вели дневник питания, который регулярно проверялся врачом. Согласно Национальным рекомендациям по лечению ожирения [43] пациентам с ожирением рекомендовано дробное питание 4–6 раз в сутки, с умеренным ограничением энергетической ценности (1200–1800 ккал/сут.). Медикаментозная терапия ожирения не применялась.

Индивидуально каждому пациенту проводился расчет калорийности по формулам:

Женщины — 25–59 лет $(0,0621 \times \text{вес в кг} + 2,0357) \times 240$ (ккал); средняя калорийность составила 1200–1500 ккал.

Мужчины — 25–59 лет $(0,0630 \times \text{вес в кг} + 2,8957) \times 240$ (ккал); калорийность составила 1500–1800 ккал.

Физическая активность считалась достаточной при объеме не менее 150 минут умеренной активности в неделю (быстрая ходьба, плавание, езда на велосипеде по ровной поверхности, танцы) или не менее 75 минут интенсивной физической активности в неделю (бег, занятия аэробикой, езда на велосипеде в гору, плавание на дистанцию). Любая физическая активность отражалась в дневнике питания, где обследуемые записывали виды имеющейся физической активности, в том числе связанную с работой в домашнем хозяйстве либо с досугом (охота,

рыбалка). Обследуемые отмечали среднее время в минутах в неделю, посвященное каждому виду физической активности, затем все это суммировали, причем интенсивная физическая активность суммировалась с коэффициентом 2 относительно умеренной.

Пациентам с АГ терапию начали с приема лизиноприла в дозе 10–40 мг в сутки. При необходимости 2–4 недели для достижения целевых значений уровня АД индивидуально добавляли амлодипином в дозировке 5 мг/сутки. Однако по мере снижения массы тела потребность в терапии амлодипином исчезла, и через 6 месяцев наблюдения все пациенты принимали только лизиноприл, средняя доза которого составила $20,8 \pm 7,8$ мг/сутки. Пациенты не получали препараты бета-блокаторов, диуретики, статины.

На протяжении всего срока наблюдения пациенты вели «Дневник снижения веса», который регулярно проверялся и анализировался врачом. Дневник содержал сведения об ежедневном рационе питания, физической нагрузке, данные пульса, АД и веса. Частота визитов к врачу составила 1 раз в 14 дней в течение 1 квартала, далее 1 раз в месяц. На каждом визите проходила корректировка питания, физической активности, антигипертензивной терапии.

2.5. Методы статистического анализа

Статистический анализ материала проведен с применением пакета программ Statistica 6, SPSS 13.0, пакета «Microsoft Excel 2010», авторских электронных таблиц «Stat-2000» (В.С. Шелудько, 2001). Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении, а также медианы, нижнего и верхнего квартилей при распределении, отличном от нормального [19, 30].

Сравнительный анализ двух независимых выборок проведен с помощью t-критерия Стьюдента и U-теста Манна-Уитни. При сравнительном анализе трех и более независимых выборок использован критерий Краскела-Уоллиса. Сравнительный анализ двух зависимых групп проведен с использованием

критерия Уилкоксона. Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05 ($p < 0,05$). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me (25; 75) (где Me — медиана, 25 и 75 — интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й перцентилей). При сравнительном анализе качественных показателей использован метод определения абсолютных и относительных частот, таблиц сопряженности, точного критерия Фишера и критерия χ^2 . Для определения ассоциации переменных использован метод ранговой корреляции Спирмена [114]. Статистический анализ распределения частот аллелей и генотипов проводили с помощью таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат (χ^2). Вычисления производили с помощью программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль»» (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (95% CI). Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга.

Для расчета пороговых значений и диагностики эффективности показателей, имеющих предикторную ценность, проводился ROC-анализ и расчет отношения шансов (OR). Предсказательную ценность каждого параметра оценивали по ROC-кривой (Area Under Curve — AUC), которая позволяет оценить отличное, очень хорошее, хорошее, удовлетворительное и неудовлетворительное качество моделей. Чем выше показатель AUC, тем большей прогностической силой обладает модель. Вид зависимости одного признака от нескольких других независимых признаков определяли с помощью множественного регрессионного анализа. Проверку адекватности полученной регрессионной модели осуществляли при помощи коэффициента множественной детерминации R^2 и визуальной оценки графиков остатков.

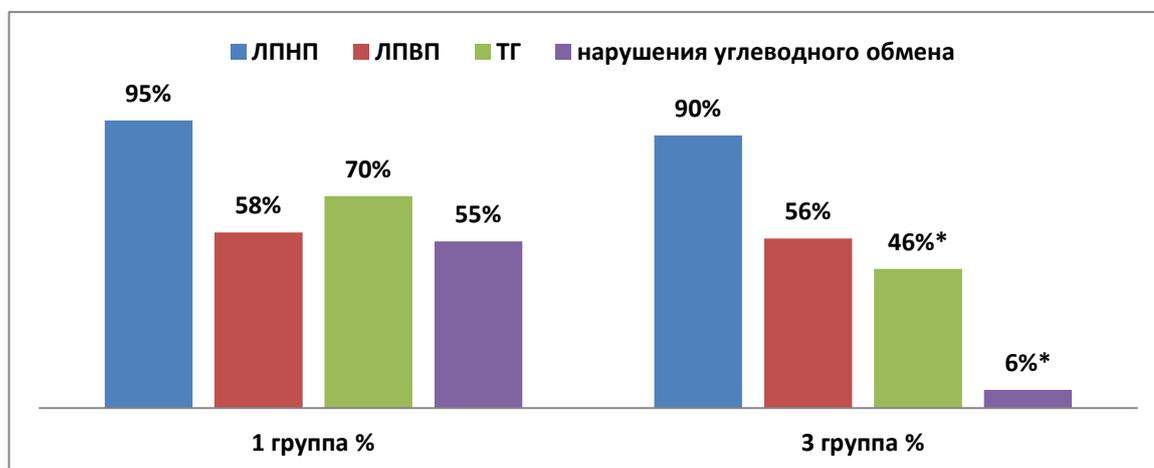
ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ

3.1. Стратификация кардиометаболического риска и клиническая характеристика групп

В исследуемых группах проведена оценка абсолютного и относительного кардиометаболических рисков по шкалам (SCORE, шкала относительного риска для лиц моложе 40 лет, PROCAM, CMDS), а также выполнена оценка ассоциированных с ожирением заболеваний [43].

Доля лиц со сниженными значениями ХС ЛПВП была одинакова в 1-й и 3-й группах ($\chi^2 = 1,0$; $p > 0,05$), в 1-й группе преобладали лица с триглицеридемией ($\chi^2 = 3,7$; $p = 0,04$) (рисунок 3.1.1) и с нарушением углеводного обмена ($\chi^2 = 23,0$; $p < 0,001$).



Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий между 1-й и 3-й группами.

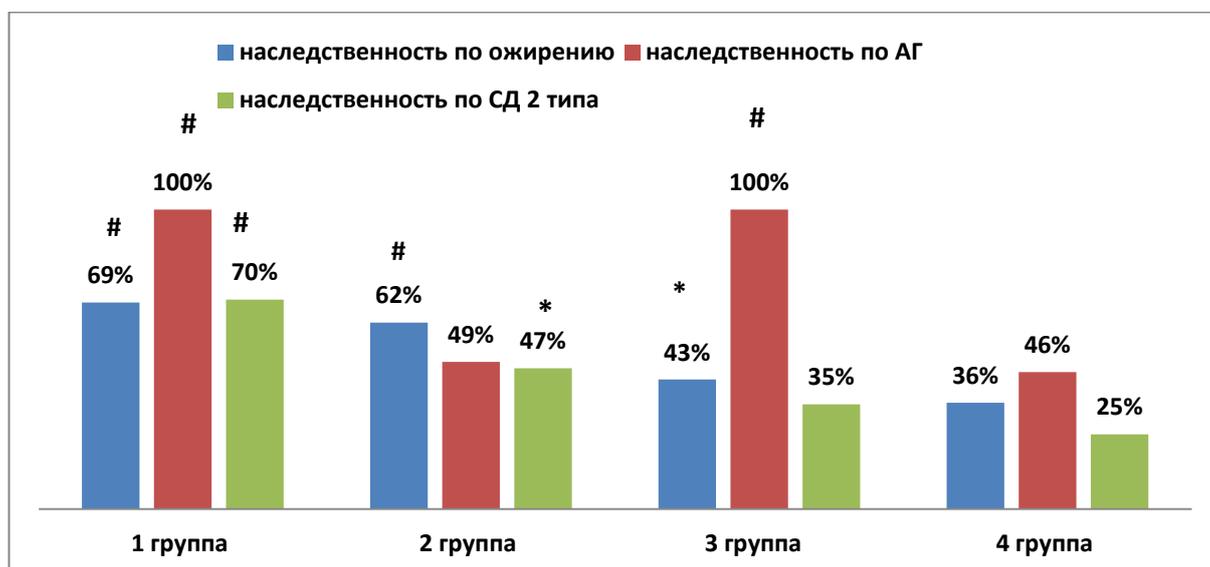
Рисунок 3.1.1. Нарушения липидного и углеводного обменов в 1-й и 3-й группах.

Отягощенная наследственность по ожирению установлена у 69% респондентов 1-й и у 62,3% 2-й группы, что достоверно выше, чем в группе

контроля (35,5%) ($\chi^2 = 11,1$; $p = 0,0009$ и $\chi^2 = 10$; $p = 0,001$) и в 3-й группе (43,3%) ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,03$ и $\chi^2 = 3,0$; $p = 0,04$).

В 1-й и 3-й группах у всех больных (100%) была установлена отягощенная наследственность по АГ, тогда как во 2-й группе выявлено 49,2%, а в группе здоровых — 45,8%, что достоверно ниже, чем в 1-й ($\chi^2_{1-2} = 33,0$ и $\chi^2_{1-4} = 36,0$; $p < 0,0001$) и 3-й группах ($\chi^2_{3-2} = 32,0$; и $\chi^2_{3-4} = 35,0$; $p < 0,0001$).

В 1-й группе отягощенная наследственность по СД 2-го типа достоверно выше, чем во всех группах сравнения ($\chi^2_{1-2} = 6,0$; $p = 0,01$; $\chi^2_{1-3} = 17,8,0$; $p < 0,0001$; $\chi^2_{1-4} = 25,0$; $p < 0,00001$), а во 2-й группе выше, чем в группе здоровых ($\chi^2 = 4,34$; $p = 0,03$) (рисунок 3.1.2).



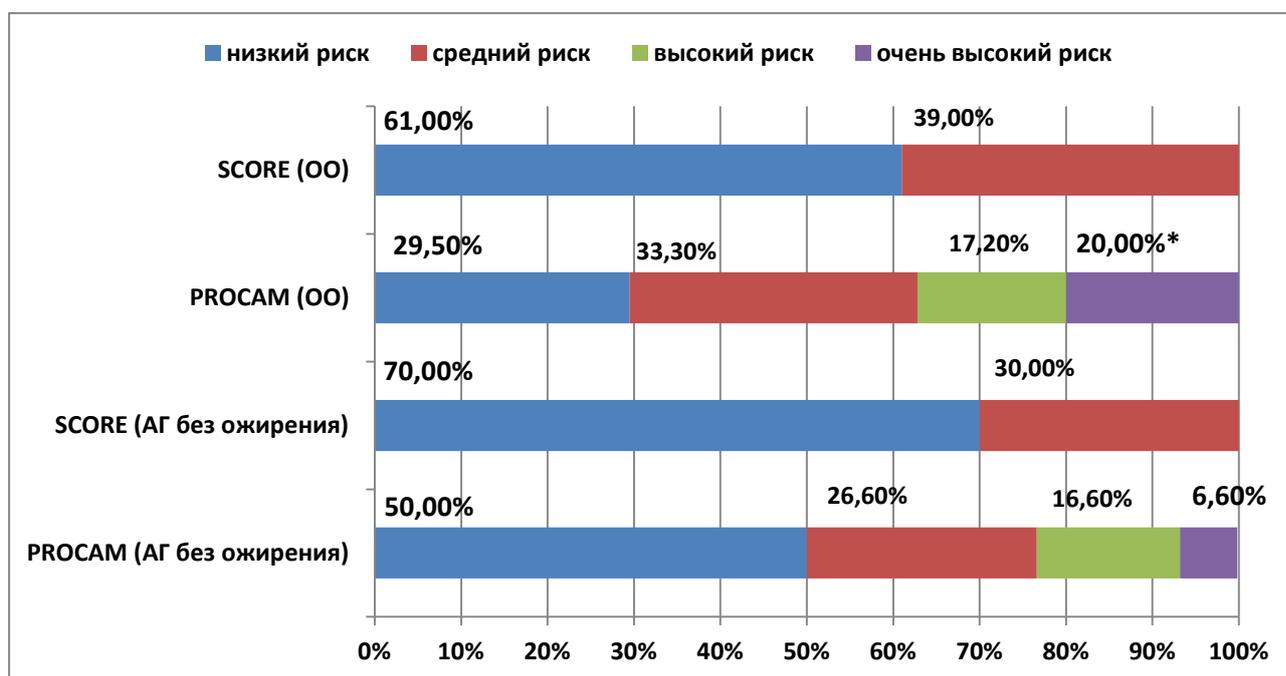
Примечание: * $p < 0,05$; #- $p < 0,01$ (достоверность различий с группой контроля).

Рисунок 3.1.2. Наследственность по ожирению, СД 2-го типа и АГ в группах.

У всех пациентов в группе МЗО по шкале SCORE и шкале относительного риска установлен низкий суммарный риск (средний балл $0,45 \pm 0,5$) и низкий кардиометаболический риск (шкала CMDS, средний балл $0,25 \pm 0,2$), а также низкий риск ишемических событий (шкала PROCAM, средний балл $0,35 \pm 0,4$). У пациентов отсутствовали ассоциированные с ожирением заболевания.

В группе ОО по шкалам SCORE и относительного риска суммарный сердечно-сосудистый риск соответствовал низкому уровню в 61,0% случаев (n = 55), умеренный — 39,0% (n = 35). Низкий риск ишемических событий (PROCAM) установлен у 29,5% (n = 27), умеренный риск (>3<5%) — 33,3% (n = 30), высокий риск (>5<10%) — 17,0% (n = 15), очень высокий риск (>10%) — 20,0% (n = 18).

В группе лиц с АГ без ожирения по шкалам SCORE и относительного риска у 70% пациентов (n = 21) установлен низкий суммарный сердечно-сосудистый риск, умеренный риск — 30% (n = 9). При этом следует отметить, что получены сопоставимые результаты с группой ОО ($\chi^2 = 0,7$; p = 0,3). Низкий риск ишемических событий (PROCAM) диагностирован у 50% больных (n = 15), умеренный риск (>3<5%) — 26,6% (n = 8), высокий риск (>5<10%) — 16,6% (n = 5), очень высокий риск (>10 %) — 6,6% (n = 2), данные имели различия с группой ОО ($\chi^2 = 5,9$; p = 0,01) (рисунок 3.1.3).



Примечание: * p < 0,05.

Рисунок 3.1.3. Стратификация кардиометаболического риска в 1-й и 3-й группах.

Больные 1-й и 3-й групп имели равную долю лиц с низким и умеренным риском развития кардиоваскулярной смерти, тогда как риск неблагоприятных

ишемических событий был выше в группе с ОО. Полученные данные свидетельствуют о необходимости расчета неблагоприятных ишемических исходов по шкале PROCAM у пациентов с осложненным ожирением, чтобы в большей степени мотивировать больных к снижению веса.

В группе МЗО, согласно общепризнанным шкалам, установлен низкий кардиометаболический риск.

В структуре ассоциированных с ожирением заболеваний в группе ОО преобладала неалкогольная жировая болезнь печени, которая установлена по данным УЗИ в 70% случаев ($n = 63$), остеоартрит выявлен у 22,2% пациентов ($n = 20$), синдром поликистозных яичников — у 5,5% ($n = 5$). Таким образом, в группе ОО выявлено сочетание АГ и метаболических нарушений с заболеваниями, ассоциированными с ожирением более чем у трети пациентов.

3.2. Характеристика гормонально-метаболических особенностей в группах

Согласно рекомендациям, пациентам проводилось антропометрическое исследование, расчет индекса висцерального ожирения (ИВО) и ИМТ по формуле Кетле [43] (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1

Антропометрические показатели и параметры артериального давления в группах ($M \pm \sigma$)

Параметры	1-я группа ($n=90$) (ОО)	2-я группа ($n=50$) (МЗО)	3-я группа ($n=30$) (АГ)	4-я группа ($n=50$) контроль	p
	Kruskal-Wallis test H (2,N = 220) Mann — Whitney U-test				
Возраст	46,4±9,3	44,8±7,7	43,7±9,5	42,7±1,2	P = 0,1 p ₁₋₂ = 0,08. p _{1-3;1-4} = 0,05 p ₂₋₃ = 0,2 p ₂₋₄ = 0,06
ОТ см	112,8±8,2	106,8±6,1	94,6±4,3	82,1±5,24	p = 0,0001

					$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3;1-4;2-4} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,01$ $p_{3-4} = 0,02$
ОТ/ОБ	0,96±0,05	0,89±0,06	0,85±0,06	0,84±0,03	$P = 0,04$ $p_{1-2;1-3;1-4} = 0,01$ $p_{2-3;2-4} = 0,04$ $p_{3-4} = 0,8$
ИМТ кг/м ²	38,4±4,4	36,3±5,5	27,8±2,1	25±4,3	$p = 0,001$ $p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3,1-4} = 0,001$ $p_{2-3,3-4} = 0,001$
ИВО (ед.)	3,0±1,34	1,93±0,89	2,25±0,97	1,0±0,2	$p = 0,01$ $p_{1-2;1-4} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{3-4} = 0,01$ $p_{2-4} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,08$
САД мм рт. ст.	152,6±7,1	125,3±7,4	152,2±4,0	125,1±5,1	$p = 0,001$ $p_{1-2;2-3;1-4} = 0,001$ $p_{1-3;2-4} = 0,9$
ДАД мм рт.ст.	105,4±7,2	74,5±8,5	99,8±5,1	75,2±4,3	$p = 0,001$ $p_{1-2;2-3;1-4} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-4} = 0,8$

В группе ОО 1-я степень ожирения выявлена в 33,0% случаев (n=30), 2-я степень — 39,0% (n=35), 3-я степень — 28,0% (n=25). В группе МЗО 1-я степень ожирения диагностирована у 58,0% (n=29) пациентов (в сравнении с группой ОО — $\chi^2 = 8,02$ p=0,004), 2-я степень — 26,0% (n=13) и 3-я степень — 16,0% (n=8), что не имело достоверных различий с группой ОО ($\chi^2 = 2,3$ p=0,1 и $\chi^2 = 2,4$ p=0,1).

Необходимо отметить, что в 1-й группе увеличение ИМТ сопровождалось повышением уровней САД и ДАД (r=0,42; r=0,42; p<0,05).

Среди лиц 1-й группы показатель ИВО в 73,4% случаев превышал нормальные значения, во 2-й группе — 6% (n=3), в 3-й группе — 30% (n=9) ($\chi^2_{1-2} = 58,3$;

$p < 0,0000$; $\chi^2_{1-3} = 18,3$; $p < 0,0000$; $\chi^2_{2-3} = 8,47$; $p = 0,003$). Учитывая, что ИВО косвенно отражает функцию висцеральной жировой ткани и чувствительность к инсулину [2], можно сделать вывод, что группа ОО сформирована в основном из пациентов с висцеральным типом ожирения, тогда как группа МЗО представлена лицами с преимущественно подкожным отложением жира. Показательно, что у трети больных с АГ и ИМТ менее 30 кг/м^2 также выявлены косвенные признаки висцерального ожирения.

Для определения композитного состава тела в группах проведено биоимпедансное исследование (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2

Данные композитного состава тела по группам ($M \pm \sigma$)

Параметры	1-я группа (n = 90) (ОО)	2-я группа (n = 50) (МЗО)	3-я группа (n = 30) (АГ)	p
	Kruskal-Wallis test H (2,N=170) Mann — Whitney U-test			
Жировая масса (кг)	42,8±6,8	35±4,2	25±1,2	p = 0,01 p₁₋₂ = 0,006 p₁₋₃ = 0,00001 p₂₋₃ = 0,01
Тощая масса (кг)	53,0±9,1	51,5±9,1	51,2±2,7	p = 0,5 p_{1-2;1-3} = 0,1 p₂₋₃ = 0,8
Активная клеточная масса (кг)	31,9±3,9	30,1± 6,8	27,4±2,1	p = 0,08 p₁₋₂ = 0,1 p_{1-3;2-3} = 0,04
Доля активной клеточной массы (%)	53,0±3,2	56,1±3,4	54,2±6,7	p = 0,1 p₁₋₂ = 0,03 p₁₋₃ = 0,7 p₂₋₃ = 0,07
Скелетно- мышечная масса (кг)	24,6,0±4,2	23,2±1,9	23,6±1,6	p = 0,7 p_{1-2;1-3} = 0,1 p₂₋₃ = 0,9
Доля скелетно- мышечной массы (кг)	42,0±5,8	44,6±2,7	43,0±1,9	p = 0,1 p₁₋₂ = 0,05 p₁₋₃ = 0,7 p₂₋₃ = 0,1

Общая жидкость (кг)	40,2±5,0	36,0±2,8	34,4±3,0	p = 0,3 p₁₋₂ = 0,04 p₁₋₃ = 0,04 p₂₋₃ = 0,08
Внеклеточная жидкость (кг)	17,7±2,1	15,6±2,0	15,4±1,1	p = 0,2 p₁₋₂ = 0,07 p₁₋₃ = 0,04 p₂₋₃ = 0,1
Внутриклеточная жидкость (кг)	22,0±6,8	21,0±1,1	19,0±0,6	p = 0,05 p₁₋₂ = 0,06 p₁₋₃ = 0,04 p₂₋₃ = 0,05

Композитный анализ не выявил различий в скелетно-мышечной и тощей массе тела в группах. Пациенты 1-й группы характеризовались преобладанием жировой массы на фоне уменьшения доли активной клеточной массы и увеличения общей жидкости и тенденцией к увеличению внеклеточной жидкости. В 3-й группе масса тощей и скелетно-мышечной ткани не отличалась от групп с ожирением, однако масса жировой ткани была достоверно ниже. В группах с ожирением увеличение общего объема жидкости сопровождалось повышением ДАД (1-я группа — $r = 0,52$; $r = 0,60$; 2-я группа — $r = 0,42$; $r = 0,50$; $p < 0,01$). Важно отметить, что у лиц с ОО уровень САД и ДАД коррелировал с объемом жировой массы ($r = 0,60$; $r = 0,70$; $p < 0,001$).

При анализе метаболических показателей в группах выявлены особенности, представленные в таблице 3.2.3. В 1-й группе установлены высокие значения тощаковой, постпрандиальной гликемии и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), во 2-й и 3-й группах уровни постпрандиальной гликемии и HbA1c преобладали над таковыми в сравнении с группой здоровых. Между 1-й и 3-й группами различий значений в показателях липидного спектра не установлено.

Таблица 3.2.3

Сравнение метаболических показателей в группах (M±σ)

Показатель	Группа 1 (ОО) (n = 90)	Группа 2 (МЗО) (n = 50)	Группа 3 АГ без ожирения	Группа 4 контроль (n = 50)	p
------------	------------------------	-------------------------	--------------------------	----------------------------	---

			(n = 30)		
	Kruskal-Wallis test H (2,N=220) Mann — Whitney U-test				
Глюкоза тощаковая, ммоль/л	5,8±0,5	4,9±0,7	4,6±0,4	4,2±0,5	p = 0,08 p₁₋₂ = 0,03 p_{2-3; 2-4; 3-4} = 0,2
Глюкоза постпранди альная, ммоль/л	5,9±1,2	5,2±1,5	5,2±0,9	4,8±1,0	p = 0,07 p_{1-2; 1-3; 2-4;} 3-4 = 0,04 p₁₋₄ = 0,02 p₂₋₃ = 0,9
НВА1с, %	5,8±0,4	5,4±0,2	5,1±0,3	4,9±0,5	p = 0,09 p_{1-2; 1-3} = 0,04 p₁₋₄ = 0,02 p_{2-3; 3-4} = 0,1 p₂₋₄ = 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0±0,6	3,0±0,3	3,9±0,6	2,4±0,4	p = 0,1 p₁₋₂ = 0,03 p₁₋₄ = 0,02 p₁₋₃ = 0,8 p₂₋₄ = 0,05 p₂₋₃ = 0,08
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,4±0,2	1,2±0,1	1,6±0,1	p = 0,8 p_{1-2; 1-4; 2-3} = 0,3 p₁₋₃ = 0,8 p₂₋₄ = 0,4
ТГ, ммоль/л	2,7±0,5	1,2±0,2	2,1±0,1	1,0±0,5	p = 0,06 p_{1-2; 1-4} = 0,03 p_{2-3; 3-4} = 0,04 p₁₋₃ = 0,1 p₂₋₄ = 0,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	394,9±81, 2	290,4±46	404,7±61, 6	226,2±36,8	p = 0,001 p₁₋₂ = 0,03 p_{1-4; 3-4; 2-3} = 0,02 p₁₋₃ = 0,1 p₂₋₄ = 0,05

В 1-й группе индекс ОТ/ОБ коррелировал с уровнем ТГ ($r=0,64$; $p=0,01$), мочевой кислоты ($r=0,53$; $p<0,05$) и имел отрицательную связь с ХС ЛПВП ($r=-0,50$; $p<0,01$). Во 2-й группе увеличение ХС ЛПВП ассоциировалось со снижением уровня тощаковой гликемии ($r=-0,68$; $p<0,001$), с повышением САД

увеличивался уровень ТГ ($r=0,37$; $p<0,05$). Для 3-й группы наибольшие связи установлены с уровнем ДАД и ИМТ ($r=0,50$; $p<0,01$), ТГ ($r=0,51$; $p<0,01$), уровнем ХС ЛПНП и мочевой кислоты ($r=0,41$; $r=0,47$; $p<0,05$). Увеличение ИМТ и ОТ в 3-й группе ассоциировалось с ростом ТГ плазмы крови ($r=0,60$ и $r=0,55$; $p<0,01$). Таким образом, увеличение массы тела сопровождалось нарушениями углеводного и липидного обменов, повышением АД во всех группах наблюдения.

С целью определения гормональной активности жировой ткани в группах проводили исследование лептина, растворимых рецепторов лептина, резистина, адипонектина, рассчитывали индекс лептинорезистентности (FLI) и индекс инсулинорезистентности (ИР) — НОМА-ИР (таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4

**Показатели гормональной активности жировой ткани и индекс
инсулинорезистентности в группах**

Показатель	Значение медианы [25; 75% перцентиль]				
	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)	p
	Kreskas-Wallis test H (2,N = 220) Mann — Whitney U-test				
Инсулин, мкМЕ/мл	19 [12; 22]	12 [11; 18]	10 [7–12]	9 [7–12]	p = 0,001 p₁₋₂ = 0,04 p_{1-3;1-4} = 0,01 p₂₋₄ = 0,08 p_{2-3;3-4} = 0,3
НОМА-ИР	4,3 [2,9; 5,4]	2,5 [2,0; 2,8]	2,1 [1,7; 2,3]	1,2 [0,7; 2,0]	p = 0,001 p_{1-2;1-3} = 0,01 p₂₋₃ = 0,1 p_{2-4;3-4} = 0,01
Резистин, нг/мл	5,0 [3,6; 6,1]	3,4 [2,5; 3,9]	4,8 [3,6; 5,9]	2,2 [1,7; 2,8]	p = 0,001 p₁₋₂ = 0,01 p₂₋₃ = 0,03 p₂₋₄ = 0,01 p_{1-4; 3-4} = 0,001 p₁₋₃ = 0,8
Адипонектин, нг/мл	18,7 [15,8–	20,5 [16,3–20,7]	17,0 [16,8–20,5]	21,7 [17,3–	p = 0,4 p_{1-2;1-3} = 0,5

	19,0]			27,7]	p_{1-4;3-4} = 0,04 p₂₋₃ = 0,08 p₂₋₄ = 0,1
Лептин, нг/мл	46,5 [29;64]	36 [29;43]	13,4 [8,4;13,4]	8,7 [1,5; 12,9]	p = 0,00001 p₁₋₂ = 0,001 p_{1-3,1-4} = 0,00001 p_{2-3,2-4} = 0,00001 p₃₋₄ = 0,02
sLR, нг/мл	13,8 [11,8; 14,0]	14,2 [12; 20]	19,6 [16,4; 22,2]	20,4 [16,8; 22,2]	p = 0,001 p₁₋₂ = 0,1 p_{1-3,2-3} = 0,01 p_{1-4,2-4} = 0,001 p₃₋₄ = 0,2

Для пациентов 1-й группы характерна инсулинорезистентность (ИР), проявляющаяся в более высоком уровне тощакового инсулина и индекса НОМА-IR в сравнении со 2-й и 3-й группами. С увеличением доли жировой массы повышался уровень инсулина и НОМА-IR ($r=0,60$ и $r=0,65$; $p<0,01$), что закономерно сопровождалось повышением постпрандиальной гликемии ($r=0,59$ и $r=0,65$; $p<0,001$), увеличением ХС ЛПНП ($r=0,52$ и $r=0,60$; $p<0,01$) и мочевой кислоты ($r=0,57$; $p<0,05$).

Таким образом, увеличение доли жировой массы в группе осложненного ожирения сопровождалось нарушениями углеводного и липидного обменов, обмена мочевой кислоты, увеличением АД и прогрессированием ИР.

Во всех группах выявлены повышенные уровни лептина и резистина в сравнении с группой здоровых респондентов, причем показатели резистина в 1-й и 3-й группах не различались, но были достоверно выше, чем во 2-й группе.

Ожидается, в 1-й группе выявлены наиболее высокие значения лептина и резистина, также установлено снижение уровня растворимых рецепторов лептина и адипонектина. В 1-й и 2-й группах доля жировой массы имела положительную связь с лептином ($r=0,52$ и $r=0,42$; $p<0,05$). Уровень адипонектина в 3-й группе был достоверно ниже, чем в группе контроля, но не имел различий со 2-й группой, во 2-й группе уровень адипонектина не различался с группой контроля.

Гормональная активность жировой ткани традиционно ассоциируется с повышенным содержанием лептина [38, 61]. Гиперлептинемией принято считать значения лептина у женщин $>27,6$ нг/мл, у мужчин $>13,8$ нг/мл. В 1-й и 2-й группах степень абсолютной гиперлептинемии составила 100%, в 3-й группе — 16,6% ($\chi^2_{1-3}=94,7$; $p<0,00001$ и $\chi^2_{2-3}=60,6$; $p<0,00001$). Индекс свободного лептина (FLI) в группах с ожирением был выше, чем в группах с нормальным ИМТ и составил: 413,3 [241, 542] — 1-я группа; 248,5 [192, 417] — 2-я группа; 78,1 [64, 95] — 3-я группа; 40,6 [25, 56] — 4-я группа ($p_{1-2}=0,01$; $p_{1-3,1-4}=0,0001$; $p_{2-3,2-4}=0,00001$) (рис. 3.2.1).

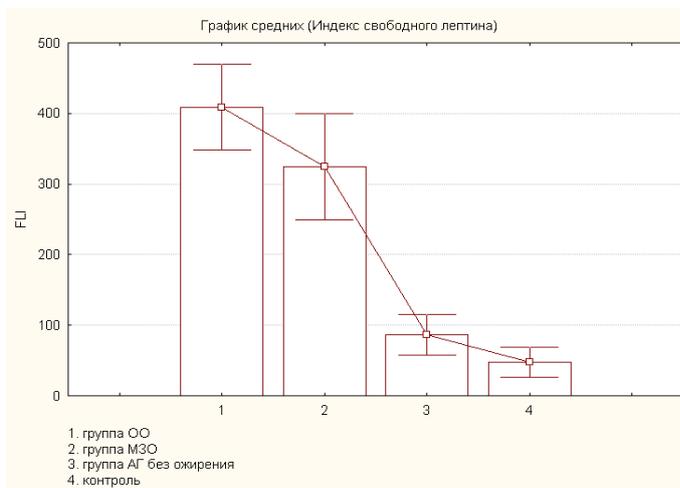


Рисунок 3.2.1. Индекс свободного лептина в группах (Kruskal-Wallis test: $H(N=170)=50,37$; $p=0,0001$).

Обращает внимание, что при равной концентрации растворимых рецепторов лептина в 3-й группе и контроле, FLI был достоверно выше у гипертоников ($p_{3-4}=0,01$). Анализ отношения лептин/адипонектин (Л/А) показал увеличение значений в 1-й и 2-й группах и составил в 1-й группе — 2,7 [1,8–3,4]; во 2-й — 2,0 [1,7–2,3]; в 3-й — 0,7 [0,5–0,8] и в группе здоровых — 0,48 [0,08–0,65] ($p_{1-2}=0,08$; $p_{1-3,1-4}=0,001$; $p_{2-3,2-4}=0,01$). Не установлено различий индекса Л/А между 3-й группой и группой контроля ($p_{3-4}=0,06$). Вероятно, FLI в большей степени, чем лептин и индекс Л/А, отражает активность жировой ткани и позволяет установить лептинорезистентность у лиц с нормальным объемом жировой массы.

Проведен корреляционный анализ уровня лептина и FLI с антропометрическими и гормонально-метаболическими параметрами. В 1-й группе установлена достоверная взаимосвязь лептина и FLI с ИМТ, ОТ, ОБ и ОТ/ОБ, значениями САД и ДАД, показателями углеводного и липидного обмена, ИР, уровнем резистина и Л/А. Данные представлены в таблице 3.2.5.

Таблица 3.2.5

Взаимосвязь лептина и FLI с клинико-метаболическими показателями

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена					
	Группа 1 (ОО) (n = 90)		Группа 2 (МЗО) (n = 50)		Группа 3 (АГ) (n = 30)	
	лептин	FLI	лептин	FLI	лептин	FLI
ИМТ	r=0,78#	r=0,81#	r=0,68#	r=0,66#	r=0,30*	r=0,40*
ОТ	r=0,61#	r=0,51#	r=0,62#	r=0,64#	r=0,27	r=0,37*
ОТ/ОБ	r=0,59#	r=0,50#	r=0,55#	r=0,58#	r=0,29	r=0,30*
САД	r=0,66#	r=0,65#	r=0,43*	r=0,59#	r=0,17	r=0,21
ДАД	r=0,48*	r=0,45*	r=0,35*	r=0,69#	r=0,33*	r=0,30*
Глюкоза базал.	r=0,68#	r=0,61#	r=0,34*	r=0,41*	r=0,35*	r=0,31*
Глюкоза постпранд.	r=0,52#	r=0,42*	r=0,10	r=0,09	r=0,15	r=0,19
НвА1с, %	r=0,27	r=0,29	r=0,20	r=0,27	r=0,26	r=0,20
Индекс НОМА- IR	r=0,48*	r=0,42*	r=0,40*	r=0,44*	r=0,35*	r=0,31*
ТГ	r=0,50*	r=0,48*	r=0,21	r=0,27	r=0,38*	r=0,58#
ХС ЛПВП	r=-0,35*	r=-0,30*	r=-0,20	r=-0,20	r=-0,23	r=-0,28
ХС ЛПНП	r=0,50*	r=0,50*	r=0,19	r=0,21	r=0,41*	r=0,50*
Мочевая кислота	r=0,10	r=0,20	r=-0,40	r=-0,24	r=-0,15	r=-0,15

Адипонектин	r=-0,28	r=-0,28	r=-0,26	r=-0,20	r=-0,20	r=-0,18
Л/А	r=0,38*	r=0,30*	r=0,30*	r=0,29	r=0,13	r=0,23
Резистин	r=0,58#	r=0,54#	r=0,32*	r=0,31*	r=0,21	r=0,26

Примечания: * p<0,05; # p<0,01.

Во 2-й и 3-й группах получены ассоциации лептина и FLI с ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ, показателями углеводного обмена, ДАД и НОМА-IR. У пациентов 2-й группы установлена корреляция лептина с уровнем САД, индексом Л/А и резистином, а в 3-й группе — с показателями липидного обмена. Обращает внимание, что во 2-й и 3-й группах более сильные ассоциации установлены с FLI, а не с лептином. В 1-й и 2-й группах получена связь лептина и FLI с объемом жировой ткани (1-я группа r = 0,52 и r = 0,75; 2-я группа r = 0,42 и r = 0,46).

У обследованных не установлено связи лептина и FLI с уровнем адипонектина, мочевой кислотой, постпрандиальной гликемией и HbA1c во всех группах, также во 2-й и 3-й группах не выявлено ассоциаций с ХС ЛПВП.

В настоящее время резистин рассматривают в качестве прогностически неблагоприятного маркера развития атеросклероза коронарных артерий [86, 88]. Нами проведен анализ связей резистина с антропометрическими и метаболическими характеристиками (таблица 3.2.6).

Таблица 3.2.6

Корреляции резистина с клинико-метаболическими показателями

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена		
	Группа 1 (ОО) (n = 90)	Группа 2 (МЗО) (n = 50)	Группа 3 (АГ) (n = 30)
ИМТ	r = 0,31*	r = 0,21	r = 0,19
ОТ	r = 0,31*	r = 0,22	r = 0,21
ОТ/ОБ	r = 0,28	r = 0,20	r = 0,20
САД	r = 0,42*	r = 0,12	r = 0,34*

ДАД	$r = 0,42^*$	$r = 0,11$	$r = 0,40^*$
Глюкоза базальная	$r = 0,51\#$	$r = 0,61\#$	$r = 0,30^*$
Глюкоза постприандиальная	$r = 0,28$	$r = 0,26$	$r = 0,18$
НвА1с, %	$r = 0,29$	$r = 0,23$	$r = 0,26$
Индекс НОМА-IR	$r = 0,52\#$	$r = 0,62\#$	$r = 0,32^*$
ТГ	$r = 0,22$	$r = 0,13$	$r = 0,29$
ХС ЛПВП	$r = -0,16$	$r = -0,11$	$r = -0,11$
ХС ЛПНП	$r = 0,25$	$r = 0,25$	$r = 0,25$
Мочевая кислота	$r = 0,35^*$	$r = 0,45^*$	$r = 0,46^*$
Адипонектин	$r = -0,25$	$r = -0,10$	$r = -0,20$
Л/А	$r = 0,37^*$	$r = 0,31^*$	$r = 0,15$
Лептин	$r = 0,45^*$	$r = 0,31^*$	$r = 0,25$
FLI	$r = 0,54\#$	$r = 0,31^*$	$r = 0,26$

Примечание: * $p < 0,05$; # $p < 0,01$.

Установленная связь резистина с тощаковой гликемией, индексом НОМА-IR и мочевой кислотой во всех группах подтверждает значение гормона в формировании нарушений углеводного обмена и метаболизма мочевой кислоты. Показано, что уменьшение активной клеточной массы в группах также ассоциировано с повышением значений резистина (1-я группа $r = -0,56$; 2-я группа $r = -0,31$; 3-я группа $r = -0,53$: $p < 0,05$). Полученные корреляции резистина с уровнем САД и ДАД в 1-й и 3-й группах позволяют рассматривать данный показатель в качестве неблагоприятного маркера развития и прогрессирования АГ.

Известно, что снижение уровня адипонектина ассоциировано с развитием компонентов МС [38, 124]. В 1-й и 3-й группах установлена прямая связь

адипонектина с ХС ЛПВП ($r = 0,43$ и $r = 0,48$; $p < 0,05$) и обратная с ТГ ($r = -0,50$ и $r = -0,60$; $p < 0,01$) и мочевой кислотой ($r = -0,47$ и $r = -0,52$; $p < 0,01$), что подтверждает защитную роль адипонектина в патогенезе атеросклероза у больных АГ. Также в 1-й группе выявлены взаимосвязи низких значений адипонектина с НвА1с ($r = -0,64$; $p < 0,001$), постпрандиальной гликемией ($r = -0,58$) и индексом НОМА-IR ($r = -0,35$; $p < 0,05$), что свидетельствует о снижении протективного значения адипонектина по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена. При этом во 2-й группе не установлено взаимосвязей между уровнем адипонектина и биохимическими и антропометрическими показателями.

Учитывая, что в группе МЗО индекс НОМА-IR был выше, чем в группе здоровых респондентов, при этом его медиана составила 2,5 [2,0–2,8], 2-я группа разделена на 2 подгруппы: с НОМА-IR $< 2,7$ ($n = 35$) и $\geq 2,7$ ($n = 15$). В ходе исследования установлено, что в подгруппе с НОМА-IR $< 2,7$ показатели ОТ и ОТ/ОБ были достоверно меньше, чем в группе с НОМА-IR $\geq 2,7$ ($95,6 \pm 5,4$ см и $101,8 \pm 7,2$ см; $p = 0,01$; $0,82 \pm 0,05$ см и $0,87 \pm 0,06$ см; $p = 0,01$). Кроме того, пациенты с повышенными значениями ИВО выявлены именно в подгруппе со сниженной чувствительностью к инсулину.

Анализ метаболических параметров не выявил достоверных различий между группой МЗО и контролем. Обращает внимание, что в подгруппе МЗО с НОМА-IR $\geq 2,7$ при сохранении параметров вне зоны критериев МС уровень постпрандиальной гликемии, ХС ЛПНП, ТГ и мочевой кислоты были достоверно выше, чем в группе контроля (таблица 3.2.7).

Таблица 3.2.7

**Характеристика метаболических параметров в подгруппах МЗО
в зависимости от индекса НОМА-IR**

Показатель	<p align="center">(M$\pm$$\sigma$) Kruskal-Wallis test H (2,N = 100) Mann — Whitney U-test</p>
------------	--

	1	2	3	p
	МЗО НОМА-IR <2,7 (n = 35)	МЗО НОМА-IR ≥2,7 (n = 15)	Контроль (n = 50)	
Глюкоза базальная, ммоль/л	4,7±0,6	4,8±0,2	4,2±0,5	p = 0,6 p_{1-2;2-3;1-3} = 0,5
Глюкоза постпрандиаль ная, ммоль/л	4,7±0,5	5,3±1,1	4,8±1,0	p = 0,7 p_{1-2;2-3} = 0,04 p₁₋₃ = 0,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5±0,3	3,1±0,4	2,4±0,4	p = 0,5 p₁₋₂ = 0,07 p₂₋₃ = 0,04 p₁₋₃ = 0,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,7±0,1	1,3±0,2	1,6±0,1	p = 0,8 p₁₋₂ = 0,1 p₂₋₃ = 0,05 p₁₋₃ = 0,9
ТГ ммоль/л	1,1±0,4	1,4±0,5	1,0±0,5	p = 0,8 p₁₋₂ = 0,06 p₂₋₃ = 0,05 p₁₋₃ = 0,9
Мочевая кислота мкмоль/л	281,5±46	300±43	226,2±36,8	p = 0,5 p₁₋₂ = 0,1 p₂₋₃ = 0,04 p₁₋₃ = 0,06

Сравнительный анализ уровня адипокинов в подгруппах МЗО выявил, что уровень лептина не имел различий между подгруппами, тогда как адипонектин был ниже в подгруппе со сниженной чувствительностью к инсулину (таблица 3.2.8).

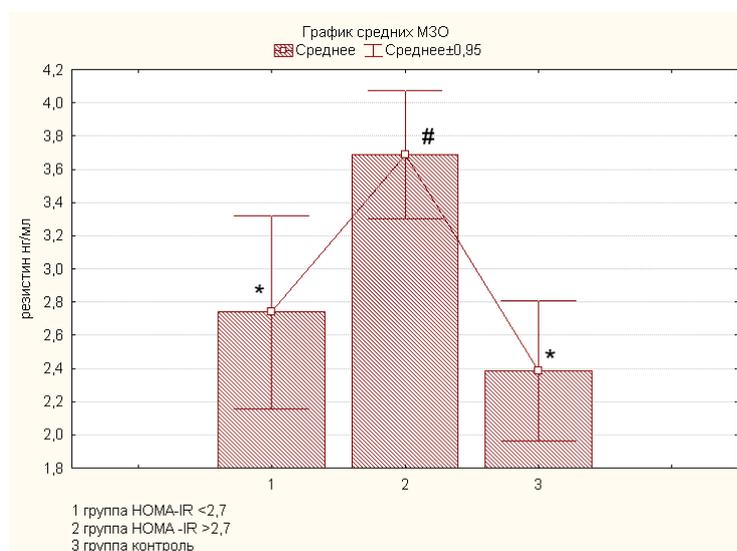
Таблица 3.2.8

Гормональная активность жировой ткани в подгруппах МЗО

Показатель	Значение медианы [25; 75%] Kruskal-Wallis test H (2,N = 100) Mann — Whitney U-test			
	1	2	3	p

	МЗО (n = 50)	МЗО НОМА-IR <2,7 (n = 35)	МЗО НОМА-IR ≥2,7 (n = 15)	Контроль (n = 50)	
Инсулин, мкМЕ/мл	12 [11; 18]	8,4 [8,2; 10,1]	16,0 [13,4; 17,5]	9 [7–12]	p = 0,1 p_{1-2;2-3} = 0,001 p₁₋₃ = 0,8
Адипонект ин, мкг/мл	20,5 [16,3– 20,7]	20 [17,0; 27,1]	19,0 [16,3;19,8]	21,7 [17,3–27,7]	p = 0,7 p₁₋₂ = 0,05 p₂₋₃ = 0,04 p₁₋₃ = 0,6
Лептин, нг/мл	36 [29; 43]	39,6 [29;46]	40,1 [36; 50,1]	8,7 [1,5; 12,9]	p = 0,01 p₁₋₂ = 0,8 p_{1-3;2-3} = 0,0001

Обращает внимание, что уровень резистина в подгруппах МЗО был выше, чем в группе контроля, независимо от чувствительности к инсулину, по мере увеличения НОМА-IR уровень резистина повышался (рисунок 3.2.2).



Примечание: * p<0,05; #p <0,01.

Рисунок 3.2.2. Значения резистина в подгруппах МЗО (2,7 [2,1; 3,0] и 3,7 [3,5; 4,0]).

Известно, что резистин является гормоном, ответственным за формирование инсулинорезистентности [38, 136], и его повышенные значения в группе МЗО со сниженной чувствительностью к инсулину подтверждают это положение.

Мы не выявили связей резистина с уровнем АД во 2-й группе, однако в подгруппе с НОМА-IR $\geq 2,7$ были установлены более высокие значения ДАД (рисунок 3.2.3) и получена положительная корреляция ($r = 0,54$; $p < 0,01$).

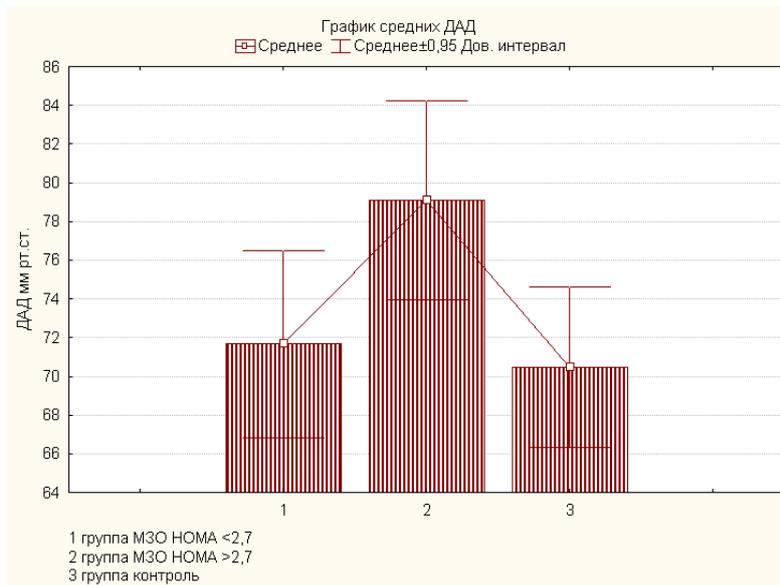


Рисунок 3.2.3. Значения ДАД в подгруппах МЗО (71,1 [60; 80] и 79,5 [70; 85]; $p < 0,05$).

Таким образом, несмотря на низкий кардиометаболический риск, отсутствие ассоциированных с ожирением заболеваний, нормальные значения метаболических параметров и уровня АД, пациентов с метаболически здоровым ожирением со сниженной чувствительностью к инсулину следует относить к группе риска развития кардиометаболических нарушений и АГ.

3.3. Гендерные особенности гормонально-метаболических показателей в группах

Беспаловой И.Д. с соавт. выявлены гендерные особенности гормональной активности жировой ткани у больных с АГ и МС [10].

Нами выполнен анализ гормонально-метаболических показателей и определен ряд межгрупповых различий. Установлено, что мужчины 1-й и 3-й группы не различались по значениям ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, тогда как ТГ были достоверно выше в 1-й группе. У мужчин 1-й группы выявлены более высокие значения гликемии натощак, индекса НОМА-IR, мочевой кислоты, лептина и

FLI, тогда как уровни резистина и адипонектина не имели достоверных различий (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1

Гормонально-метаболические показатели у мужчин в исследуемых группах

Показатель	Значение медианы [25; 75% перцентиль]				
	Kruskal-Wallis test H (2,N = 92) Mann — Whitney U-test				
	Группа 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 17)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 25)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [4,8; 5,8]	4,9 [4,4; 5,0]	4,9 [4,4; 5,1]	4,4 [3,8; 4,5]	p = 0,08 p_{3-4;2-4} = 0,5 p₂₋₃ = 0,9 p_{1-3;1-2} = 0,04 p₁₋₄ = 0,03
ТГ, ммоль/л	2,8 [2,1–3,0]	1,4 [1,4; 1,6]	2,0 [1,3; 1,9]	0,9 [0,7; 1,0]	p = 0,01 p_{1-2;1-4} = 0,001 p_{1-3;2-4} = 0,04 p_{2-3;3-4} = 0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,2]	1,2 [1,0; 1,3]	1,0 [0,9; 1,2]	1,5 [1,3; 1,7]	p = 0,1 p_{1-3;2-3} = 0,2 p_{1-2;3-4} = 0,05 p₁₋₄ = 0,02 p₂₋₄ = 0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 [3,3–4,8]	3,3 [2,9; 3,5]	3,4 [3,3; 3,5]	2,8 [2,4; 3,4]	p = 0,06 p_{1-2; 3-4} = 0,04 p_{1-3;2-4} = 0,05 p₁₋₄ = 0,01
Мочевая кислота, ммоль/л	500,0 [407,0; 532,0]	380,0 [377,1; 400,0]	433,0 [410,0; 486,0]	306 [290; 320]	p = 0,01 p_{1-2; 2-3} = 0,03 p₁₋₃ = 0,04 p₁₋₄ = 0,01 p_{2-3;2-4} = 0,02
Инсулин, мкМЕ/мл	19,0 [12,8; 21,6]	8,8 [7,5–9,1]	12,3 [10,0; 18,6]	8,8 [5,8; 10,1]	p = 0,0001 p₁₋₃ = 0,01 p_{1-2;1-4;2-3} = 0,001 p₂₋₄ = 0,4

НОМА-IR	4,6 [3,1; 5,9]	1,9 [1,5; 2,0]	2,4 [2,3; 3,9]	1,6 [0,8; 2,3]	p = 0,0001 p₁₋₃ = 0,01 p_{1-2;1-4;2-3;2-4} = 0,001 p₂₋₄ = 0,07
Лептин, нг/мл	29,7 [25,0; 33,7]	12,0 [8,1; 15,4]	10,0 [10,5; 11,4]	7,9 [5,2; 11,0]	p = 0,001 p_{1-2;1-3;1-4} = 0,001 p₂₋₃ = 0,06 p₃₋₄ = 0,05 p₂₋₄ = 0,02
sLR, нг/мл	15,0 [9,4–18,3]	18,2 [14,4; 23,0]	19,0 [17,1; 20,0]	18,3 [16,4; 19,5]	p = 0,03 p_{1-2;1-3;1-4} = 0,01 p_{2-3;2-4;3-4} = 0,2
FLI	234 [173,0; 291,0]	70,1 [33,3; 91,0]	52,4 [52,2; 70,1]	45 [26,0; 65,1]	p = 0,001 p_{1-2;1-3;1-4} = 0,001 p_{2-3;2-4} = 0,03 p₃₋₄ = 0,04
Резистин, нг/мл	4,6 [3,1; 6,1]	3,9 [3,6; 4,3]	4,8 [3,7; 6,0]	2,1 [1,7; 2,4]	p = 0,04 p₁₋₂ = 0,04 p₁₋₃ = 0,6 p_{1-4;3-4} = 0,01 p_{2-3;2-4} = 0,03
Адипонектин, мкг/мл	17,0 [16,8–17,5]	17,4 [16,1–18,8]	17,9 [17,1–18,5]	18,0 [17,8–19,5]	p = 0,9 p_{1-2;1-3;2-3;2-4;3-4} = 0,8

Между 1-й и 3-й группами не установлено достоверных различий по уровню САД ($153 \pm 6,7$ и $150,3 \pm 6,5$; $p = 0,04$), тогда как значения ДАД были выше у мужчин в группе ОО ($101 \pm 5,2$ и $97,2 \pm 3,5$; $p = 0,01$). Вероятно, более высокие значения ДАД в группе ОО обусловлены задержкой жидкости, что подтверждает ассоциация ДАД и внеклеточной жидкости ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

Представляет интерес сравнительный анализ 2-й группы с группой контроля. Так, у мужчин с МЗО установлена тенденция к повышению ТГ, высокие значения мочевой кислоты, при равных значениях ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. При этом все показатели в рассматриваемых группах соответствовали критериям нормы. Также во 2-й группе установлены более высокие значения лептина, FLI

и резистина, тогда как уровни растворимых рецепторов лептина и адипонектина не отличались от группы контроля. Полученные результаты свидетельствуют об активации метаболических нарушений в группе МЗО, когда биохимические маркеры остаются вне зоны критериев МС, но имеют различия с группой здоровых респондентов.

Анализ гормонально-метаболических показателей в группах женщин представлен в таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2

Гормонально-метаболические показатели у женщин в исследуемых группах

Показатель	Значение медианы [25; 75% перцентиль]				
	Kruskal-Wallis test H (2,N = 128)				
	Mann — Whitney U-test				
	Группа 1 (n = 55)	Группа 2 (n = 33)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 25)	p
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,5; 6,2]	4,8 [4,5; 5,3]	5,3 [4,7; 5,9]	4,7 [3,7; 5,1]	p = 0,01 p_{1-2;1-4} = 0,01 p₁₋₃ = 0,02 p₂₋₃ = 0,05 p₂₋₄ = 0,1
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,2–2,4]	1,3 [0,9; 1,7]	1,5 [0,9; 1,9]	0,7 [0,5; 1,1]	p = 0,04 p₁₋₂ = 0,04 p₃₋₄ = 0,03 p₁₋₃ = 0,7 p₁₋₄ = 0,0001 p₂₋₃ = 0,2 p₂₋₄ = 0,04
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,4]	1,3 [1,2; 1,6]	1,9 [1,6;2,0]	1,9 [1,6;2,1]	p = 0,04 p₁₋₂ = 0,05 p_{1-3;1-4} = 0,001 p₃₋₄ = 0,9 p_{2-3; 2-4} = 0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 [2,9–4,2]	2,9 [2,4; 3,1]	4,0 [3,2; 4,5]	2,8 [2,4; 3,3]	p = 0,04 p_{1-2;1-4;3-4;} 2-3 = 0,01 p₁₋₃ = 0,05 p₂₋₄ = 0,8
Мочевая кислота,	260,0 [297,0;	250,0 [260,0;	328,0 [288,0;	128 [116,0; 150]	p = 0,001 p₁₋₂ = 0,1

ММОЛЬ/Л	377,0]	330,0]	366,0]		p₁₋₃ = 0,4 p_{1-4;2-4;} 3-4 = 0,001 p₂₋₃ = 0,08
Инсулин, мкМЕ/мл	15,0 [11,6; 20,4]	10,1 [8,1; 15,0]	9,3 [8,7–10,1]	2,1 [2,1; 5,6]	p = 0,0001 p_{1-2;3-4} = 0,003 p₁₋₃ = 0,007 p₁₋₄ = 0,0001 p₂₋₃ = 0,4 p₂₋₄ = 0,01
НОМА-IR	3,7 [2,9; 5,1]	2,3 [1,6; 2,4]	2,3 [2,0; 2,4]	0,5 [0,3; 1,1]	p = 0,0001 p_{1-2;1-3;3-4;} 2-4 = 0,01 p₁₋₄ = 0,0001 p₂₋₃ = 0,8
Лептин, нг/мл	55,2 [43,6; 66,7]	40,0 [36,0; 48,6]	16,8 [13,5; 18,6]	7,8 [5,0; 10,9]	p = 0,001 p₁₋₂ = 0,08 p₃₋₄ = 0,001 p_{1-3;1-4;2-3;2-4} = 0,0001
sLR, нг/мл	11,7 [9,9; 13,7]	12,6 [10,6; 19,7]	19,5 [18,1; 19,8]	19,6 [18,0; 20,1]	p = 0,001 p₁₋₂ = 0,2 p_{1-3;1-4} = 0,001 p_{2-3;2-4} = 0,01 p₃₋₄ = 0,9
FLI	486,0 [326,0; 585,0]	335,5 [250,0; 416,0]	88,1 [63,7; 95,3]	39 [18,0; 55,0]	p = 0,0001 p₁₋₂ = 0,04 p_{1-3;1-4} = 0,0001 p_{2-3;2-4} = 0,001 p₃₋₄ = 0,003
Резистин, нг/мл	5,0 [3,5; 7,0]	4,0 [2,8; 4,6]	4,9 [4,7; 5,5]	2,8 [1,7; 2,8]	p = 0,001 p₁₋₂ = 0,03 p₁₋₃ = 0,8 p₁₋₄ = 0,001 p₂₋₃ = 0,04 p_{2-4;3-4} = 0,001
Адипонект ин, мкг/мл	18,7 [15,8– 19,0]	20,0 [16,3–21,7]	19,8 [17,3–20,7]	22,7 [17,3–22,7]	p = 0,1 p₁₋₂ = 0,04 p_{1-3;2-4} = 0,9 p₁₋₄ = 0,04 p₂₋₃ = 0,2 p₂₋₃ = 0,8

У женщин 1-й группы установлены высокие значения лептина, FLI, резистина и низкий уровень адипонектина. Выявлено, что пациентки 1-й и 3-й групп не различались по показателям ХС ЛПНП, ТГ и мочевой кислоты, тогда как уровень ХС ЛПВП был достоверно ниже у лиц с ОО. Также у женщин 1-й группы отмечены высокие значения гликемии натощак, индекса НОМА-IR, лептина, FLI, тогда как уровни резистина и адипонектина не имели достоверных различий с 3-й группой. Как и в группе мужчин, у женщин в 3-й группе уровень резистина был значимо выше, чем во 2-й ($p=0,04$). В ходе исследования значимых различий показателей САД ($148,3\pm 2,8$ и $148,7\pm 5,3$; $p=0,6$) и ДАД ($99,3\pm 5,2$ и $97,2\pm 2,9$; $p=0,4$) между женщинами 1-й и 3-й групп не выявлено.

Представляет интерес сравнение лиц женского пола во 2-й группе в сравнении с группой контроля. Так же, как в группе мужчин, у женщин с МЗО установлены более высокие показатели ТГ, мочевой кислоты, лептина, FLI и резистина, при равных значениях ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и адипонектина. В отличие от мужчин у женщин 2-й группы определено снижение растворимых рецепторов лептина в сравнении с группой контроля.

В результате гендерного анализа значений адипокинов в группах установлено, что концентрация лептина, FLI, адипонектина, отношение индекса Л/А значимо выше у женщин, чем у мужчин. Уровень растворимых рецепторов лептина преобладает у мужчин с ожирением. Нами не выявлено достоверных различий по уровню резистина в зависимости от пола во всех группах (табл. 3.3.3; 3.3.4; 3.3.5).

Таблица 3.3.3

Значения адипокинов и индексов в группе ОО

Показатель, единица измерения	Значение медианы [25; 75%];			
	1	2	3	p
	Группа 1 (n = 90)	Женщины (n = 55)	Мужчины (n = 35)	
Лептин, нг/мл	46,5 [29,0; 64,0]	55,2 [43,6; 66,7]	29,7 [25,0; 33,7]	p₂₋₃ = 0,0001

sLR, нг/мл	14,2 [11,1; 14,0]	11,7 [9,9; 13,7]	15,0 [9,4–18,3]	p₂₋₃ = 0,03
FLI, ед.	413,3 [241; 542]	486,0 [326,0; 585,0]	234 [173,0; 291,0]	p₂₋₃ = 0,0001
Л/А	2,7 [1,4; 2,9]	3,3 [2,7; 3,4]	1,7 [1,4–2,0]	p₂₋₃ = 0,01
Адипонектин, нг/мл	18,7 [15,8–19,0]	17,9 [16,8–20,5]	17,0 [16,8–17,5]	p₂₋₃ = 0,6
Резистин, нг/мл	4,6 [3,6; 6,1]	4,6 [3,1; 6,1]	5,0 [3,5; 7,0]	p₂₋₃ = 0,05

Таблица 3.3.4

Значение адипокинов и индексов в группе МЗО

Показатель, единица измерения	Значение медианы [25; 75%];			
	1	2	3	p
	Группа 2 (n = 50)	Женщины (n = 33)	Мужчины (n = 17)	
Лептин, нг/мл	36,0 [29,0; 43,0]	40,0 [36,0; 48,6]	12,0 [8,1; 15,4]	p₂₋₃ = 0,0001
sLR нг/мл	14,2 [12;20]	12,6 [10,6;19,7]	18,2 [14,4;23,0]	p₂₋₃ = 0,001
FLI, ед	248,5 [192,0; 417,1]	335,5 [250,0; 416,0]	70,1 [33,3; 91]	p₂₋₃ = 0,00001
Л/А	2,0 [1,7–2,3]	2,2 [2,2; 2,6]	0,6 [0,5; 09]	p₂₋₃ = 0,0001
Адипонектин, нг/мл	17,7 [16,3–18,7]	18,7 [15,8–19,0]	17,4 [16,1–18,8]	p₂₋₃ = 0,9
Резистин, нг/мл	3,4 [2; 3,9]	4,0 [2,8; 4,6]	3,9 [3,6; 4,3]	p₂₋₃ = 0,2

Таблица 3.3.5

Значения адипокинов и индексов в группе АГ без ожирения

Показатель, единица измерения	Значение медианы [25; 75%];			
	1	2	3	p
	Группа 1 (n = 30)	Женщины (n = 15)	Мужчины (n = 15)	
Лептин, нг/мл	13,4 [8,4; 13,4]	16,8 [13,5; 18,6]	10,0 [10,5; 11,4]	p₂₋₃ = 0,01

sLR, нг/мл	19,6 [16,4; 22,2]	19,5 [18,1; 19,8]	19,0 [17,1; 20,0]	p₂₋₃ = 0,5
FLI, ед.	88,1 [84; 105]	88,1 [63,7; 95,3]	54,4 [52,2; 70,1]	p₂₋₃ = 0,001
Л/А	0,7 [0,5–0,8]	1,0 [0,8; 1,0]	0,6 [0,5; 0,7]	p₂₋₃ = 0,05
Адипонектин, нг/мл	18,7 [15,8–19,0]	17,0 [16,8–17,5]	16,3 [15,7–19,2]	p₂₋₃ = 0,3
Резистин, нг/мл	4,7 [3,6; 5,5]	4,9 [4,7; 5,5]	4,8 [3,7; 6,0]	p₂₋₃ = 0,6

Преобладание нормальных значений ИВО в 1-й и 3-й группах установлено среди лиц женского пола ($\chi^2 = 11,4$; $p = 0,007$ и $\chi^2 = 3,8$; $p = 0,04$), что можно объяснить протективным влиянием эстрогенов (все женщины в группе были фертильны).

У мужчин 1-й группы получены следующие корреляции: уровень лептина и FLI возрастали с увеличением ИМТ ($r = 0,59$ и $r = 0,32$; $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,43$ и $r = 0,48$; $p < 0,05$) и НОМА-IR ($r = 0,45$ и $r = 0,46$; $p < 0,05$).

Среди женщин 1-й группы отмечена подобная тенденция: уровни лептина и FLI коррелировали с ИМТ ($r = 0,46$ и $r = 0,53$; $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,43$ и $r = 0,47$; $p < 0,05$), глюкозой ($r = 0,41$ и $r = 0,53$; $p < 0,05$) и НОМА-IR ($r = 0,41$ и $r = 0,50$; $p < 0,05$). В 1-й группе у женщин получена связь лептина и FLI с ТГ ($r = 0,40$ и $r = 0,45$; $p < 0,05$) и ХС ЛПНП ($r = 0,33$ и $r = 0,30$; $p < 0,05$), что не было выявлено у мужчин данной группы.

У мужчин и женщин 1-й группы получены ассоциации САД и ДАД с резистином как у женщин ($r = 0,32$ и $r = 0,31$; $p < 0,05$), так и у мужчин ($r = 0,31$ и $r = 0,34$; $p < 0,05$). В группе женщин повышение значений лептина и FLI сопровождалось повышением САД ($r = 0,52$ и $r = 0,51$; $p < 0,05$) и ДАД ($r = 0,52$ и $r = 0,51$; $p < 0,05$), у мужчин подобная тенденция не прослеживалась.

У мужчин и женщин 1-й группы уровень резистина имел связь с уровнем тощаковой гликемии ($r = 0,49$ и $r = 0,59$; $p < 0,05$) и индексом НОМА (рисунок 3.3.1).

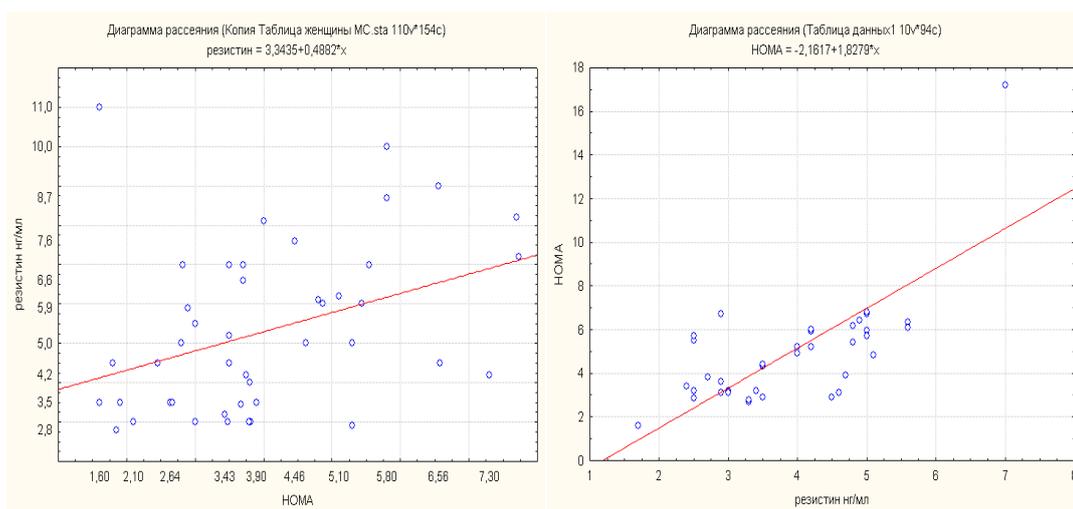


Рисунок 3.3.1. Взаимосвязь НОМА-IR и резистина в 1-й группе: женщины ($r=0,43$; $p<0,05$); мужчины ($r=0,73$; $p<0,01$).

У женщин и мужчин 2-й группы по мере увеличения ОТ выявлена тенденция к повышению АД, причем показатели САД и ДАД оставались в пределах нормальных значений. Так, в группе мужчин выявлена корреляция ОТ с показателями САД и ДАД ($r=0,51$ и $r=0,44$; $p<0,05$), похожие связи установлены в группе женщин — САД ($r=0,61$), ДАД ($r=0,55$) ($p<0,01$). Увеличение ОТ сопровождалось повышением НОМА-IR, как в группе мужчин ($r=0,32$), так и в группе женщин ($r=0,38$) ($p<0,05$). В обеих гендерных группах рост индекса НОМА-IR сопровождался повышением уровня резистина: женщины — $r=0,44$, мужчины — $r=0,31$ ($p<0,05$). В группе женщин установлена связь FLI с повышением ДАД, тогда как в группе мужчин подобная зависимость не установлена (рисунок 3.3.2).



Рисунок 3.3.2. Связь FLI с ДАД у женщин 2-й группы ($r=0,62$; $p<0,01$).

У мужчин 2-й группы, в отличие от женщин, по мере увеличения ТГ повышались значения САД и ДАД ($r=0,61$ и $r=0,71$; $p<0,01$), с увеличением уровня резистина также выявлено повышение ДАД ($r=0,41$; $p<0,05$).

Среди женщин 3-й группы также установлена связь ОТ с увеличением уровня лептина и FLI ($r=0,71$ и $r=0,72$; $p<0,01$), с увеличением ОТ повышались уровни ДАД ($r=0,74$) и ТГ ($r=0,61$; $p<0,01$). Увеличение лептина и FLI ассоциировались с повышением ТГ как у женщин ($r=0,73$ и $r=0,74$; $p<0,01$), так и у мужчин ($r=0,57$ и $r=0,47$; $p<0,05$). В группе женщин FLI коррелировал с САД ($r=0,74$; $p=0,01$), а в группе мужчин с НОМА-IR ($r=0,52$; $p=0,03$). Снижение уровня адипонектина сопровождалось снижением ХС ЛПВП (женщины — $r=-0,38$; мужчины — $r=-0,41$; $p<0,05$) и повышением ТГ (женщины — $r=-0,60$; мужчины — $r=-0,60$; $p<0,01$).

Таким образом, ожирение в сочетании с метаболическими нарушениями и АГ, вне зависимости от гендерных особенностей, характеризуется повышением гормональной активности жировой ткани с увеличением уровня лептина, FLI и резистина. Рост этих показателей ассоциирован с выраженностью нарушения углеводного и липидного обменов, метаболизма мочевой кислоты, ИР и не имеет гендерных различий.

Уровень АД у женщин связан с гиперлептинемией, а у мужчин с гиперрезистинемией как при ожирении, так и без него. Интересно отметить, что в группе больных АГ с нормальным весом также выявлено повышение гормональной активности жировой ткани с увеличением уровня резистина и тенденцией к снижению адипонектина, а в группе женщин повышение лептина и FLI. Установленная связь FLI с ТГ и уровнем АД у мужчин и женщин данной группы может свидетельствовать о формировании лептинорезистентности, даже когда объём жировой ткани не достиг значений ожирения. Снижение уровня адипонектина сопровождается снижением ХС ЛПВП, подтверждая протективную роль адипонектина в профилактике атеросклероза.

Особый интерес представляют данные, полученные в группе нормотензивных лиц с ожирением без метаболических нарушений. Увеличение ОТ, но не ИМТ,

сопровождалось повышением значений НОМА-IR, САД и ДАД. Отмечено, что в группе «здорового» ожирения также повышен уровень гормонов, отражающих активность жировой ткани, но в меньшей степени, чем у больных с осложненным ожирением. Повышение АД в зоне повышено-нормальных значений ассоциировалось с увеличением уровня резистина и индексом свободного лептина в зависимости от пола.

Проведен анализ факторов, которые могут прогнозировать развитие МЗО у здоровых женщин с нормальным ИМТ. Исследование показало, что из всего набора гормонально-метаболических характеристик только ОТ и уровень лептина имели значение в формировании МЗО у женщин (рисунок 3.3.5).

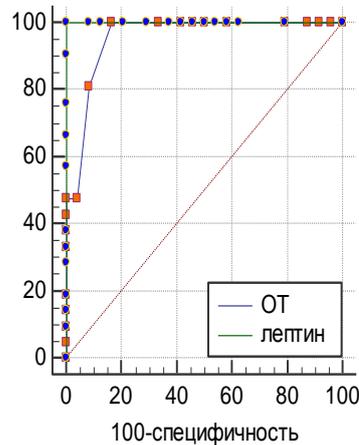


Рисунок 3.3.5. Прогностическая значимость ОТ и лептина в развитии МЗО у женщин.

Площадь ROC кривой для ОТ см как предиктора формирования метаболически здорового ожирения составила $0,955 \pm 0,02$ (доверительный интервал $0,848-0,995$), $p < 0,0001$, для лептина — $1,0 \pm 0,00$ (доверительный интервал $0,921-1,0$), $p < 0,0001$. Индекс Юдинга для ОТ составил $0,83$, для лептина — $1,0$. Пороговое значение ОТ составило ≥ 80 см, при чувствительности и специфичности 100% и 84% соответственно. Пороговое значение лептина составило > 20 нг/мл, при чувствительности и специфичности 100% и 100% соответственно.

Осуществлен поиск факторов, позволяющих прогнозировать переход МЗО в ОО как в группе женщин, так и в группе мужчин. Установлено прогностическое значение уровня резистина в развитии метаболических осложнений у лиц с ожирением (рисунок 3.3.6).

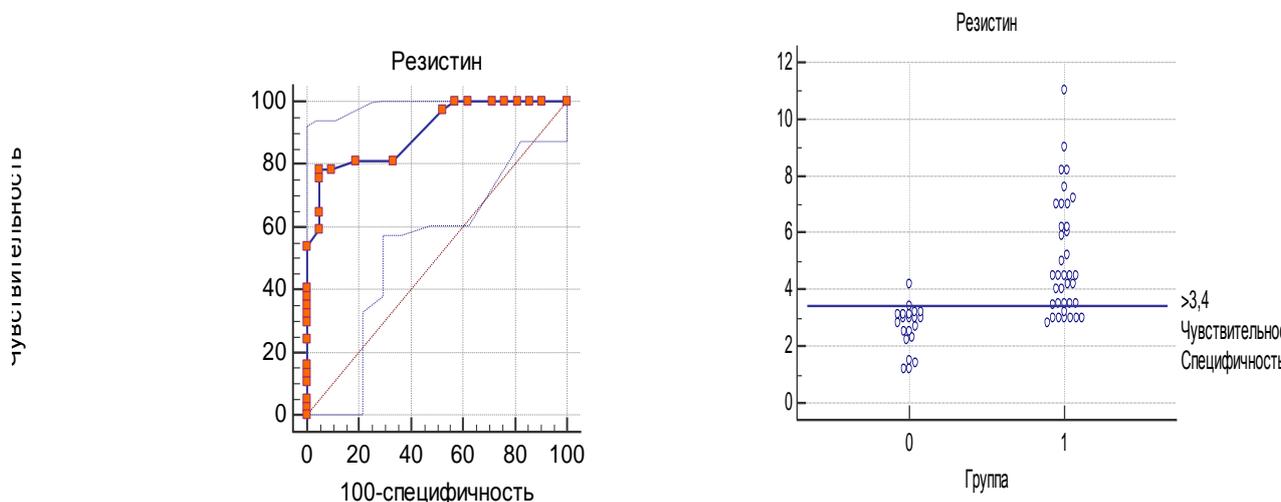


Рисунок 3.3.6. Прогностическая значимость резистина в развитии ОО.

Площадь под ROC кривой для резистина как предиктора формирования метаболически осложненного ожирения составила $0,902 \pm 0,038$ (доверительный интервал $0,795-0,964$), $p < 0,0001$. Индекс Юдинга для резистина составил 0,80. Пороговое значение резистина $> 3,4$ нг/мл, при чувствительности и специфичности 80,4% и 95,24% соответственно.

Таким образом, прогностически значимым для формирования метаболически здорового ожирения у женщин является значение лептина более 20 нг/мл, тогда как для формирования метаболически осложненного ожирения имеет значение уровень резистина более 3,4 нг/мл как у женщин, так и у мужчин.

3.4 Вариабельность ритма сердца в группах с разными фенотипами ожирения

Анализ исходного вегетативного статуса показал, что пациенты 1-й, 2-й и 3-й групп были сопоставимы с группой контроля по частоте встречаемости эйтонии, ваготонии и симпатикотонии, при имеющейся тенденции к увеличению доли больных с симпатикотонией в группе МЗО по сравнению с контрольной группой ($p = 0,08$) (рисунок 3.4.1).

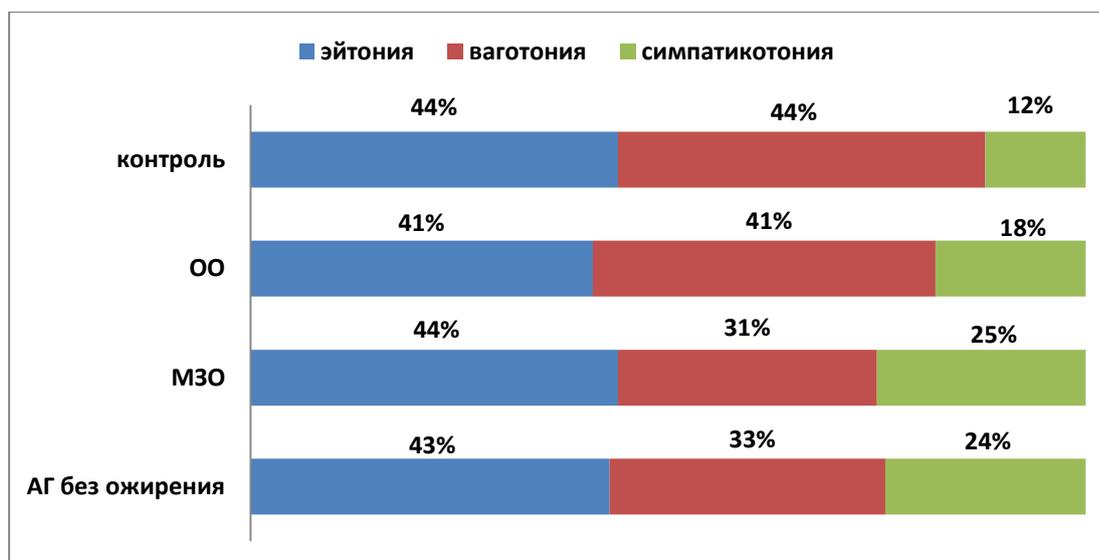


Рисунок 3.4.1. Распределение пациентов в группах по исходному вегетативному тону.

При оценке фоновой записи ритмограммы выявлено достоверное снижение показателей временного анализа SDNN и CV в 1-й и 3-й группах в сравнении с контролем, что свидетельствует о снижении общей вариабельности ритма сердца, тогда как во 2-й группе различий с контролем не было выявлено. При оценке временных показателей в фоновой записи медиана значения ЧСС (HR) во всех группах соответствовала нормальным значениям. Показатели, характеризующие активность парасимпатического отдела нервной системы, RMSSD и pNN50%, также имели тенденцию к снижению в 1-й и 3-й группе в сравнении с контролем. Обращает внимание, что в группах с АГ (1 и 3) SDNN, коэффициент вариации CV%, показатели RMSSD и pNN50% были сопоставимы (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1

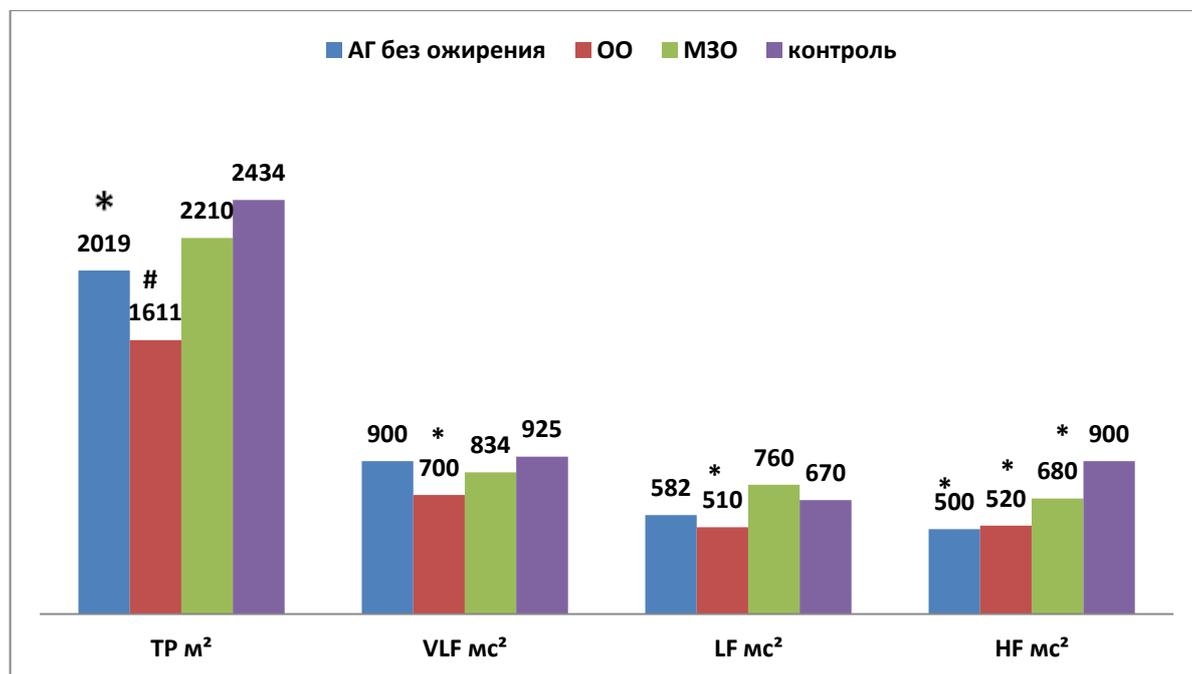
Временные показатели ритмограммы в группах (Me [25–75%])

Показатели	Группа ОО (n = 90)	Группа МЗО (n = 50)	Группа АГ без ожирения (n = 30)	Группа контроля (n = 50)	p
	Kruskal-Wallis test H (2,N = 220) Mann — Whitney U-test				
	1	2	3	4	

HR	67,7 [60,1–77,2]	67,2 [59,0–70,4]	69,6 [60,1–79,1]	68,1 [60,7–75,7]	p = 0,8
SDNN	37,0 [30,0–50,0]	49,4 [38,0–62,0]	38,5 [26,0–51,0]	50,5 [39,5–67,0]	p = 0,04 p_{1-2;2-3} = 0,01 p₁₋₃ = 0,9 p₂₋₄ = 0,1 p_{1-4;3-4} = 0,003
RMSSD	22,0 [17–37]	29,7 [20,0–39,5]	27,0 [17,0–38,0]	30,5 [21,5–49,5]	p = 0,04 p₁₋₄ = 0,02 p₁₋₂ = 0,03 p₂₋₄ = 0,08 p₁₋₃ = 0,06 p₂₋₃ = 0,1 p₃₋₄ = 0,04
pNN50%	2,5 [0,6–13,5]	5,9 [1,7–20,1]	3,4 [0,5–18,8]	9,3 [2,5–30,0]	p = 0,01 p₁₋₄ = 0,001 p_{1-2;2-3;3-4} = 0,01 p₂₋₄ = 0,02 p₁₋₃ = 0,05
CV%	4,1 [3,3–5,4]	5,8 [3,8–6,6]	4,3 [3,4–5,8]	6,1 [4,1–8,1]	p = 0,1 p_{1-2;2-3} = 0,03 p₂₋₄ = 0,08 p₁₋₃ = 0,6 p₃₋₄ = 0,01

Анализ спектральных показателей выявил достоверное снижение общей мощности спектра (TP^2) в 1-й и 3-й группах в сравнении с контролем. Наибольшее снижение мощности спектра установлено в 1-й группе. При этом в 1-й группе TPM^2 была ниже, чем в 3-й. Различий между 2-й группой и контролем не получено. Первая группа характеризовалась снижением мощности во всех частотных диапазонах по сравнению с практически здоровыми лицами. Третья группа также характеризовалась снижением общей мощности спектра и волн высокой частоты в сравнении с группой контроля, что свидетельствует о напряжении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

В группе МЗО установлено снижение HF в сравнении с группой контроля, что свидетельствует о снижении парасимпатического влияния (рис. 3.4.2).



Примечания: # $p < 0,01$; * $p < 0,05$ (в сравнении с контролем).

Рисунок 3.4.2. Спектральные показатели вариабельности ритма сердца у пациентов в фоновой записи.

Индекс централизации во всех группах превышал 1, что соответствовало нормальным значениям, не выявлено различий между группами и контролем, что свидетельствует о преобладании высокочастотных и низкочастотных колебаний над гуморальным компонентом среди всех обследуемых пациентов (рисунок 3.4.3).

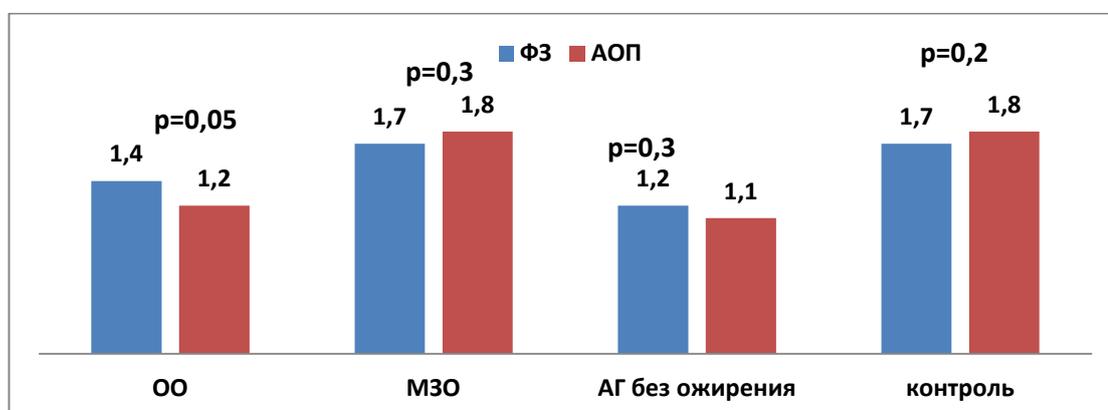


Рисунок 3.4.3. Индекс централизации (IC) в подгруппах в фоновой записи (ФЗ) и активной ортостатической пробе (АОП).

При проведении активной ортостатической пробы (АОП) во 2-й группе и в группе контроля происходило увеличение низкочастотного компонента: с 29 до 51% в группе контроля ($\chi^2 = 6,2$; $p = 0,01$) и с 35,2 до 50% ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,03$) во 2-й группе. Также отмечалось снижение вклада высокочастотного компонента спектра в обеих группах ($\chi^2 = 6,9$; $p = 0,01$ — для группы контроля) и ($\chi^2 = 5,9$; $p = 0,01$ — для 2-й группы) (рисунки 3.4.4, 3.4.5).

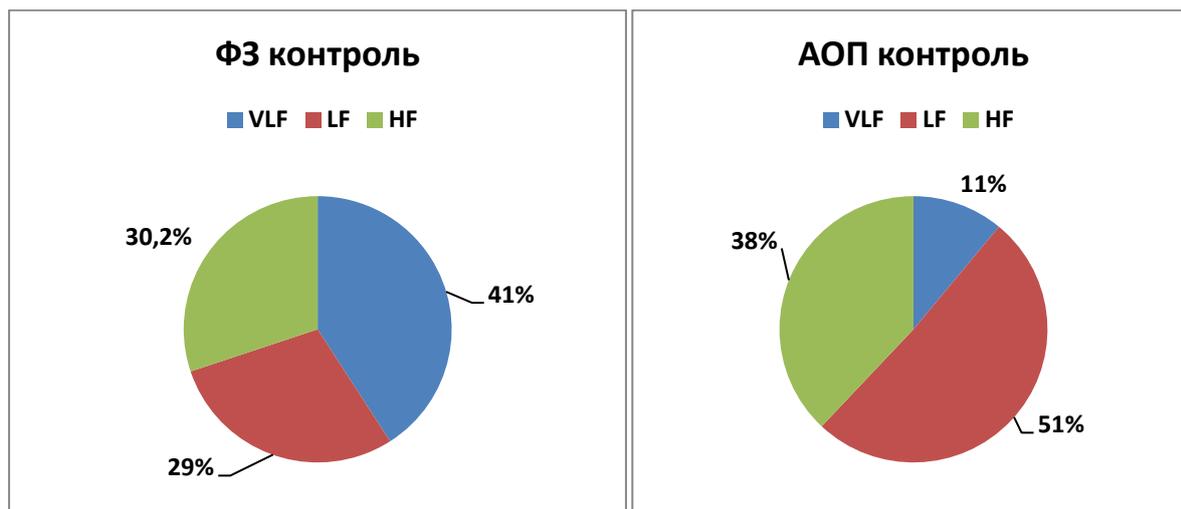


Рисунок 3.4.4. Спектральные характеристики в группе контроля, фоновая запись (ФЗ), активная ортостатическая проба (АОП).

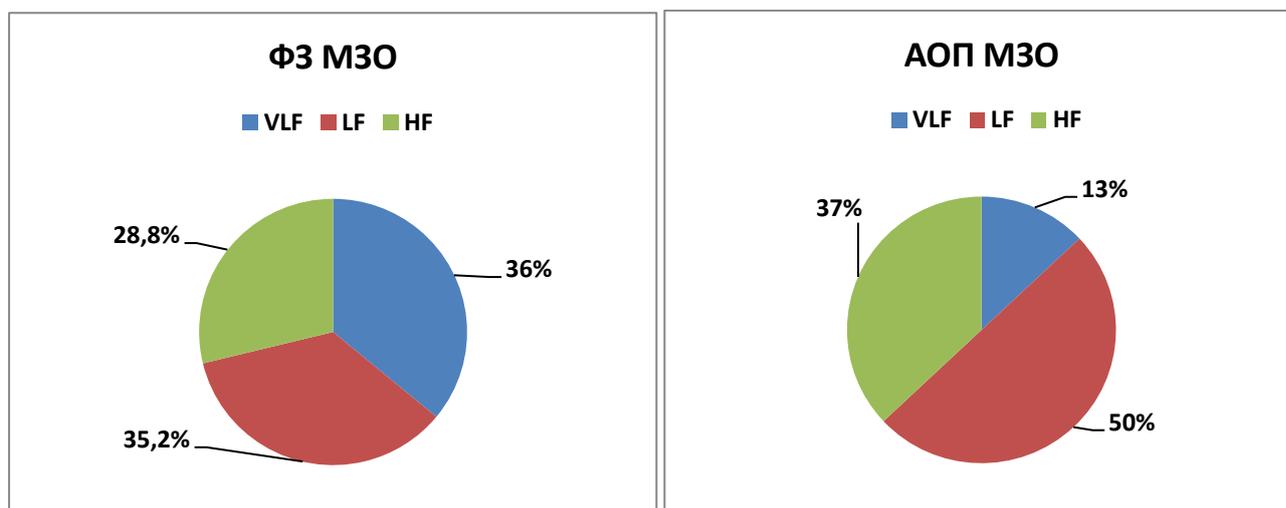


Рисунок 3.4.5. Спектральные характеристики в группе МЗО, фоновая запись (ФЗ), активная ортостатическая проба (АОП).

У пациентов 1-й и 3-й групп в АОП наблюдалась значимая динамика роста очень низкочастотного компонента ($\chi^2 = 5,2$; $p = 0,02$); ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,04$), при этом

индекс централизации имел тенденцию к снижению ($\chi^2 = 3,2$; $p = 0,05$); ($\chi^2 = 1,2$; $p = 0,3$), что свидетельствует о преобладании нейрогуморального компонента регуляции сердечного ритма (рис. 3.4.6; 3.4.7).

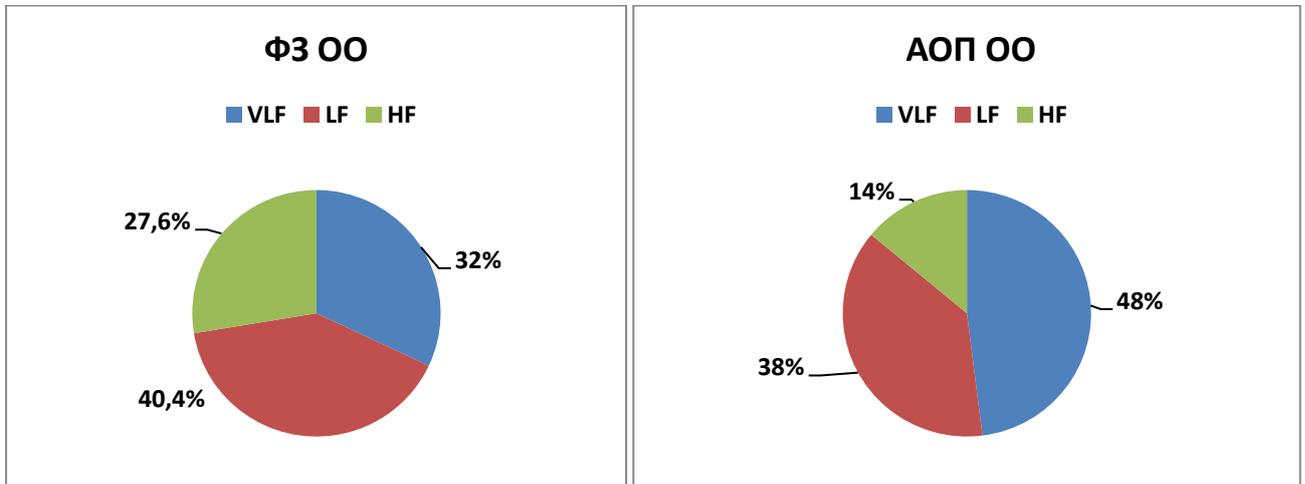


Рис 3.4.6. Спектральные характеристики в группе пациентов с ОО; фоновая запись (ФЗ), активная ортостатическая проба (АОП).

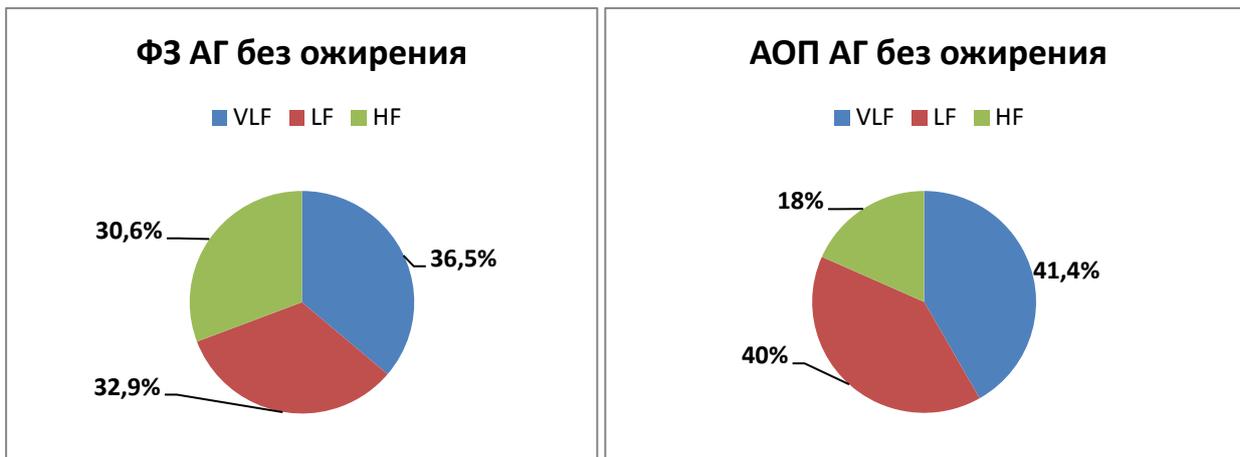
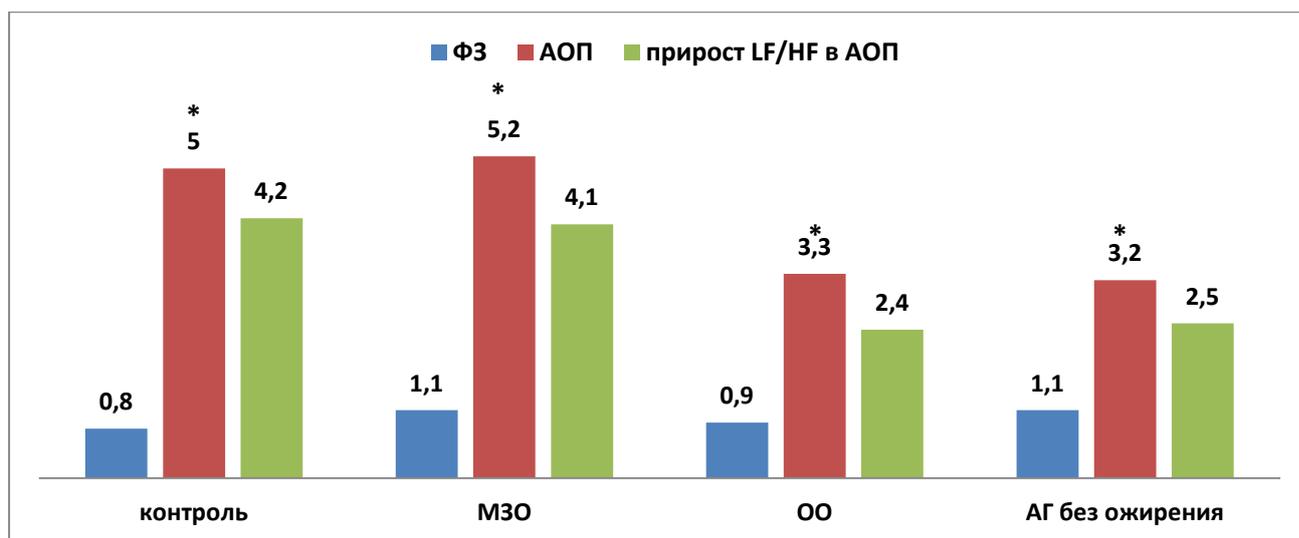


Рисунок 3.4.7. Спектральные характеристики в группе АГ без ожирения; фоновая запись (ФЗ), активная ортостатическая проба (АОП).

При проведении АОП коэффициент LF/HF достоверно увеличивался во всех группах, однако в 1-й и 3-й группах его прирост оказался недостаточным (2,4 и 2,5 соответственно) и был достоверно меньше, чем во 2-й и контрольной группах, что отражает снижение реактивности СНС (рисунок 3.4.8).



Примечание: * $p < 0,01$.

Рисунок 3.4.8. Динамика LF/HF в группах.

Реактивность отделов ВНС оценивалась в ходе проведения кардиоваскулярных тестов (таблица 3.4.2).

Таблица 3.4.2

Показатели кардиоваскулярных тестов (Me [25–75%])

Показатели	Группа ОО (n = 90)	Группа МЗО (n = 50)	Группа АГ без ожирения (n = 30)	Группа контроля (n = 50)	p
	Kruskal-Wallis test H (2,N = 220)				
	Mann — Whitney U-test				
	1	2	3	4	
Прирост симпатовагального коэффициента	2,7 [1,5–4,3]	4,0 [1,15–7,6]	2,5 [1,0–5,8]	4,2 [3,7–5,8]	p = 0,02 p_{1-4;3-4} = 0,0001 p₁₋₃ = 0,6 p_{1-2;2-3} = 0,0001 p₂₋₄ = 0,7
К30/15	1,21 [1,13–1,30]	1,30 [1,15–1,30]	1,21 [1,13–1,31]	1,35 [1,25–1,49]	p = 0,4 p_{1-4;3-4} = 0,02 p_{1-2;2-3} = 0,04 p₂₋₄ = 0,1 p₁₋₃ = 0,9

Изменение ЧСС (дыхание)	8,0 [5,0–10,0]	13,4 [7,2–14,8]	8,0 [5,0–10,0]	14,4 [8,3–16,0]	p = 0,1 p_{1-4;3-4} = 0,01 p_{1-2;2-3} = 0,02 p₂₋₄ = 0,07 p₁₋₃ = 0,9
К Вальсальвы	1,35 [1,21–1,59]	1,56 [1,26–1,67]	1,45 [1,26–1,69]	1,64 [1,49–1,84]	p = 0,04 p₁₋₄ = 0,001 p_{1-2;2-3;2-4} = 0,04 p₁₋₃ = 0,07
Прирост дАД (изометр.)	10,0 [0,0–10,0]	10,0 [5,0–10,0]	10,0 [0,0–10,0]	10,0 [7,5–10,0]	p = 0,8 p_{1-2;1-4} = 0,3 p_{2-3;2-4} = 0,3 p₁₋₃ = 0,9 p₂₋₄ = 0,9
Снижение АД (орто)	5,0 [0,0–10,0]	10,0 [0,0–10,0]	5,0 [0,0–10,0]	10,0 [0,0–10,0]	p = 0,8 p_{1-2;1-4} = 0,3 p_{2-3;2-4} = 0,3 p₁₋₃ = 0,9 p₂₋₄ = 0,9

Во всех группах медиана значений показателя К30/15, отражающего реактивность парасимпатической нервной системы, находилась в пределах нормальных значений. Причем у пациентов 1-й и 3-й групп показатель был достоверно ниже группы контроля. При проведении пробы с глубоким управляемым дыханием в 1-й и 3-й группах установлены патологические значения дыхательного коэффициента. Полученные данные свидетельствуют о снижении реактивности парасимпатического отдела ВНС. Коэффициент Вальсальвы, отражающий реактивность обоих отделов ВНС, соответствовал диапазону нормальных значений во всех группах, но в 1-й и 3-й группах его значения были достоверно ниже, чем в группе контроля и МЗО. В группе МЗО коэффициент Вальсальвы был ниже, чем в группе контроля, что говорит об изменении реактивности ВНС. При проведении пробы с изометрической нагрузкой достоверных различий между группами выявлено не было (таблица 3.4.2).

Важно отметить, что в группе ОО получены следующие взаимосвязи: показатель HR возрастал с увеличением степени ИР (НОМА-IR $r=0,31$; $p=0,02$) и ОТ ($r=0,25$; $p=0,04$), с увеличением значений САД ($r=0,51$; $p=0,02$) и ДАД ($r=0,69$; $p=0,001$). Выявлена тенденция к уменьшению общей мощности спектра с увеличением уровня ТГ ($r=-0,37$; $p=0,08$). В ходе исследования установлено, что по мере увеличения возраста ($r=-0,29$; $p<0,05$), ОТ ($r=-0,23$; $p<0,05$), уровня глюкозы ($r=-0,31$; $p<0,05$), ТГ ($r=-0,32$; $p<0,05$), НОМА-IR ($r=-0,32$; $p<0,05$) и резистина ($r=-0,33$; $p<0,05$) отмечается снижение общей variability ритма сердца (SDNN). Снижение показателей RMSSD и pNN50% ассоциировано с ростом НОМА-IR ($r=-0,40$ и $r=-0,30$ соответственно; $p<0,05$) и уровня мочевой кислоты ($r=-0,41$ и $r=-0,36$ соответственно; $p<0,05$). При этом уменьшение показателя RMSSD характеризовалось увеличением возраста ($r=-0,40$; $p<0,05$), ОТ ($r=-0,30$; $p<0,05$), уровня глюкозы ($r=-0,31$; $p<0,05$), ТГ ($r=-0,29$; $p<0,05$) и резистина ($r=-0,33$; $p<0,05$). Выявлена тенденция к уменьшению индекса вагосимпатического равновесия с увеличением числа растворимых рецепторов к лептину ($r=-0,41$; $p=0,06$).

Коэффициент 30/15 снижался с повышением постпрандиальной гликемии ($r=-0,65$; $p<0,01$); коэффициент Вальсальвы уменьшался при повышении тощаковой ($r=-0,35$; $p<0,005$) и постпрандиальной гликемии ($r=-0,39$; $p<0,05$), при этом получена прямая связь между коэффициентом Вальсальвы и уровнем адипонектина ($r=0,55$; $p<0,01$).

Результаты нашей работы доказывают, что снижение парасимпатического влияния на регуляцию ритма сердца связано с наличием абдоминального ожирения, ИР, повышением ТГ, глюкозы крови, резистина и мочевой кислоты.

В группе АГ без ожирения сохранялась тенденция к уменьшению показателя RMSSD с повышением уровня мочевой кислоты ($r=-0,45$; $p<0,05$) и индекса НОМА-IR ($r=-0,49$; $p<0,03$). Показатель pNN50% также имел обратную корреляцию с уровнем НОМА-IR ($r=-0,46$; $p<0,05$). По мере увеличения НОМА-IR и резистина выявлены недостоверные тенденции к снижению общей мощности спектра (TF) ($r=-0,29$; $p=0,08$ и $r=-0,26$; $p=0,07$), колебаний

высокочастотного спектра ($r = -0,22$; $p = 0,08$ и $r = -0,29$; $p = 0,07$) и индекса централизации ($r = 0,-31$; $p = 0,05$ и $r = -0,26$; $p = 0,06$). Тогда как колебания в диапазоне очень низких частот (VLF) имели прямую зависимость с увеличением HOMA-IR и резистина ($r = 0,31$; $p = 0,07$ и $r = -0,30$; $p = 0,07$). При выполнении теста с глубоким управляемым дыханием изменение ЧСС возрастало с увеличением уровня адипонектина ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

В группе МЗО установлена тенденция к снижению рNN50 при увеличении HOMA-IR ($r = -0,31$; $p < 0,05$), снижение общей вариабельности ритма сердца (SDNN) ассоциировано с увеличением уровня лептина ($r = -0,32$; $p < 0,05$) и резистина ($r = -0,29$; $p < 0,05$). Исследование показало, что повышение мощности LF сопряжено с ростом значений лептина ($r = 0,41$; $p < 0,05$), так же как и увеличение индекса LF/HF ($r = 0,46$; $p < 0,05$). Обращает внимание, что данная достоверная тенденция отмечена только у женщин. У мужчин по мере увеличения уровня лептина снижалась мощность HF ($r = -0,29$; $p < 0,05$), при этом индекс вагосимпатического равновесия был связан резистином как у женщин ($r = 0,44$; $p < 0,05$), так и у мужчин ($r = 0,31$; $p < 0,05$). В группе МЗО не выявлено достоверных ассоциаций ВРС с адипонектином.

Таким образом, пациенты с ожирением и АГ не отличались от группы контроля по исходному вегетативному тону. В группах с метаболическими нарушениями выявлено снижение общей ВРС, снижение общей мощности спектра; обращает внимание, что присоединение ожирения усугубляло имеющиеся тенденции и характеризовалось снижением мощности во всех частотных диапазонах. Сравнительный анализ показал, что у пациентов с осложненным ожирением и у пациентов с АГ без ожирения, парасимпатическая недостаточность зарегистрирована в пробе с глубоким управляемым дыханием (патологические значения изменения ЧСС), в пробе с натуживанием (пограничные значения коэффициента Вальсальвы). Симпатическая недостаточность определялась по недостаточному приросту LF/HF в АОП.

Пациенты с ОО имели более низкие значения показателей ВРС и кардиоваскулярных тестов, характеризующих поражение обоих отделов ВНС в сравнении с МЗО и группой контроля.

Полученные корреляции между уровнями гликемии, ТГ, индексом НОМА-IR, мочевой кислотой, лептином, резистином, а также временными и спектральными характеристиками, подтверждают роль нарушения углеводного и липидного обменов, ИР и гормональной активности жировой ткани в развитии вегетативной дисфункции.

ГЛАВА 4

ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ

4.1. Взаимосвязь маркеров субклинического воспаления с гормонально-метаболическими показателями у пациентов в зависимости от фенотипа ожирения

Исследования последних лет доказали наличие хронического субклинического воспаления жировой ткани при ожирении. Существует предположение, что воспалительная реакция является компенсаторной реакцией, направленной на уменьшение усвоения и накопления энергетических субстратов. В то же время воспалительный процесс изменяет метаболическую и секреторную активность жировой ткани, приводя к развитию патологических процессов при ожирении [118, 125].

Нами проведена оценка провоспалительного статуса пациентов и исследование его взаимосвязи с гормональной активностью жировой ткани, метаболическими показателями и индексами инсулинорезистентности и лептинорезистентности. Для оценки провоспалительного статуса проведен сравнительный анализ содержания CRP-hs, IL-6, TNF- α у лиц с различными фенотипами ожирения (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1

Содержание маркеров хронического субклинического воспаления в группах (Me [25–75%])

Показатель	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)	p
	Kruskal-Wallis test H (2,N = 220) Mann — Whitney U-test				
CRP-hs, мг/л	5,2 [3,8; 7,8]	2,8 [2,9; 4,2]	3,2 [2,8; 6,6]	1,9 [1,0; 4,0]	p = 0,02 p_{1-2; 1-3} = 0,01

					p₁₋₄ = 0,0001 p₂₋₃ = 0,05 p₂₋₄ = 0,03 p₃₋₄ = 0,01
IL-6, пг/мл	3,0 [2,1; 4,0]	2,2 [0,2; 3,0]	2,1 [1,0; 2,8]	0,04 [0,0; 0,6]	p = 0,01 p_{1-2;1-3} = 0,01 p₁₋₄ = 0,0001 p₂₋₃ = 0,06 p_{2-4;3-4} = 0,001
TNF-α, пг/мл	3,6 [2,2; 7,0]	3,0 [1,9; 3,6]	2,8 [1,9; 3,3]	1,4 [0,0; 2,1]	P = 0,03 p_{1-2;1-3} = 0,02 p₁₋₄ = 0,0001 p₂₋₃ = 0,07 p₂₋₄ = 0,01 p₃₋₄ = 0,02

Продемонстрировано увеличение значений TNF-α во всех группах в сравнении с контролем. В большей степени повышение TNF-α выявлено в 1-й группе. Так, доля лиц с повышенным уровнем TNF-α (> 6,0 пг/мл) составила в 1-й группе — 20,0%, в 3-й группе — 10,0% ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,04$). Во 2-й группе и группе контроля значения TNF-α > 6,0 пг/мл отсутствовали.

Установлена положительная взаимосвязь TNF-α с лептином и резистином и отрицательная связь с адипонектином в 1-й группе, в 3-й группе — с резистином. При этом снижение доли клеточной массы в 1-й и 3-й группах сопровождалось повышением уровня TNF-α ($r = -0,63$ и $r = -0,52$; $p < 0,01$). Также выявлены ассоциации TNF-α с возрастом, показателями липидного спектра во всех группах, причем наиболее значимая обратная связь с ХС ЛПВП реализована во 2-й группе, с ТГ в 3-й группе (таблица 4.1.2). Кроме того, во 2-й группе получена прямая зависимость значений TNF-α с уровнем САД.

Таблица 4.1.2

Ассоциации уровня TNF-α с клинико-метаболическими и гормональными показателями в группах

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена		
	Группа 1 (ОО)	Группа 2 (МЗО)	Группа 3 (АГ)

	(n = 90)	(n = 50)	(n = 30)
Возраст	r=0,59#	r=0,49#	r=0,40*
ИМТ	r=0,27	r=0,26	r=0,35
ОТ	r=0,27	r=0,29	r=0,27
ОТ/ОБ	r=0,23	r=0,28	r=0,30
САД	r=0,24	r=0,44*	r=0,21
ДАД	r =0,18	r=0,22	r =0,14
Глюкоза базал.	r=0,23	r=0,15	r=0,21
Индекс НОМА-IR	r =0,29	r =0,27	r=0,15
ТГ	r=0,42*	r=0,27.	r=0,50#
ХС ЛПВП	r=-0,41*	r=-0,55#	r=-0,28
ХС ЛПНП	r=0,50*	r=0,33*	r=0,48*
Мочевая кислота	r=0,28	r=0,11	r=0,19
Адипонектин	r=-0,38*.	r=-0,20	r=-0,15
Резистин	r=0,49*	r=0,32*.	r=0,32*
Лептин	r=0,24	r=0,20	r=0,26
FLI	r=0,19	r=0,15	r=0,20

Примечание: * p<0,05; #p<0,01.

Исследование выявило увеличение значений IL-6 во всех группах в сравнении с группой контроля. Доля пациентов с повышенным уровнем IL-6 (> 10,0 пг/мл) составила в 1-й группе — 7,0% (n=8). Во 2-й, 3-й группах и в группе контроля повышенных значений IL-6 не обнаружено ($\chi^2 = 4,71$; p = 0,02).

Пациенты 1-й и 2-й групп характеризовались наличием взаимосвязи IL-6 с ОТ, ОТ/ОБ, САД, ДАД, НОМА-IR, резистином и FLI. Дополнительно во 2-й группе установлена отрицательная корреляция IL-6 с ХС ЛПВП.

В 1-й и 3-й группах IL-6 имел ассоциации с ХС ЛПНП, ТГ и TNF- α (таблица 4.1.3).

Ассоциации уровня IL-6 с клинико-метаболическими и гормональными показателями в группах

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена		
	Группа 1 (ОО) (n = 90)	Группа 2 (МЗО) (n = 50)	Группа 3 (АГ) (n = 30)
ИМТ	r=0,46*	r=0,22	r=0,25
ОТ	r=0,60#	r=0,34*	r=0,17
ОТ/ОБ	r=0,58#	r=0,48*	r=0,29
САД	r =0,41*	r=0,33*	r=0,23
ДАД	r =0,40*	r=0,45*	r =0,28
Глюкоза базал.	r=0,41*	r=0,28	r=0,21
Индекс НОМА-IR	r =0,70#	r =0,70#	r=0,27
ТГ	r=0,48*	r=0,27	r=0,38*
ХС ЛПВП	r=-0,15	r=-0,60#	r=-0,28
ХС ЛПНП	r=0,30*	r=0,21	r=0,40*
Мочевая кислота	r=0,28	r=0,36*	r=0,15
Адипонектин	r=-0,26	r=-0,20	r=-0,18
Резистин	r=0,31*	r=0,60#	r=0,20
Лептин	r=0,40*	r=0,27	r=0,16
FLI	r=0,51#	r=0,39*	r=0,26
TNF-α	r=0,31*	r=0,19*	r=0,31*

Примечание: * p <0,05; #p<0,01.

Уровень CRP-hs был повышен во всех группах в сравнении с контролем, его наибольшие значения выявлены в 1-й группе (таблица 4.1.1).

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [43], уровень CRP-hs ≥ 3 мг/л является прогностически неблагоприятным признаком развития сосудистых осложнений как у практически здоровых, так и у лиц с ССЗ. Максимальный процент лиц с уровнем CRP-hs ≥ 3 мг/л среди

обследованных пациентов был определен в 1-й группе — 44,4%, что достоверно выше, чем в группе контроля — 14,5% ($\chi^2 = 12,3$; $p = 0,00001$), и выше 2-й группы — 22,0% ($\chi^2 = 7,2$; $p = 0,007$). В 3-й группе высокий CRP-hs выявлен у 33,3% больных, что сопоставимо с 1-й группой ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,1$), при достоверном различии со 2-й группой ($\chi^2 = 10,1$; $p = 0,001$). Повышенные значения CRP-hs одинаково часто встречались во 2-й группе и группе контроля ($\chi^2 = 1,2$; $p = 0,3$).

Во всех группах отмечался рост значений CRP-hs по мере повышения возраста и прогрессирования абдоминального ожирения. В 1-й и 3-й группах получена отрицательная связь CRP-hs с долей активной клеточной массы ($r = -0,63$ и $r = -0,53$; $p < 0,01$) и ХС ЛПВП ($r = -0,30$ и $r = -0,31$; $p < 0,05$), и положительная связь с ТГ, ХС ЛПНП и резистином. В 1-й и 2-й группах получены ассоциации CRP-hs с ИМТ, ТГ, лептином, FLI и резистином. Дополнительно в 1-й группе уровень CRP-hs коррелировал с нарушениями углеводного обмена и ИР. Во всех группах отмечалась взаимосвязь между CRP-hs и TNF- α , а в группах с ожирением CRP-hs и IL-6 (таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.4

Ассоциации уровня CRP-hs с клинико-метаболическими и гормональными показателями в группах

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена		
	Группа 1 (ОО) (n = 90)	Группа 2 (МЗО) (n = 50)	Группа 3 (АГ) (n = 30)
Возраст	$r = 0,34^*$	$r = 0,32^*$	$r = 0,42^*$
ИМТ	$r = 0,34^*$	$r = 0,36^*$	$r = 0,20$
ОТ	$r = 0,33^*$	$r = 0,24$	$r = 0,30^*$
ОТ/ОБ	$r = 0,50\#$	$r = 0,31^*$	$r = 0,30^*$
САД	$r = 0,25$	$r = 0,20$	$r = 0,21$
ДАД	$r = 0,15$	$r = 0,26$	$r = 0,23$

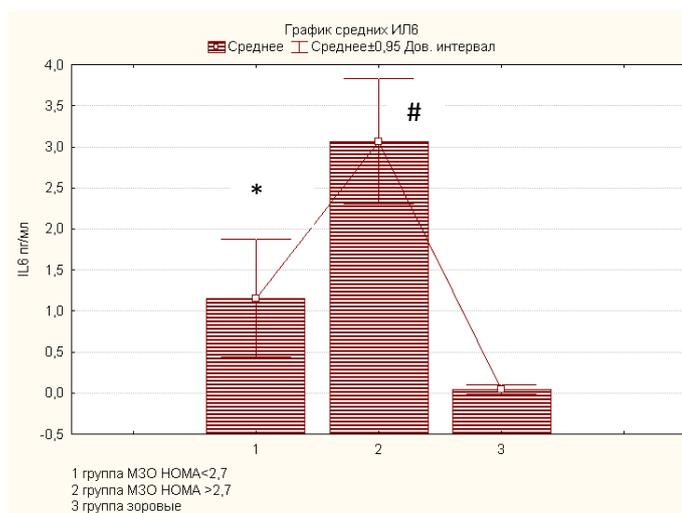
Глюкоза базал.	r=0,61#	r=0,21	r=0,12
Индекс НОМА-IR	r =0,42*	r =0,27	r=0,20
ТГ	r=0,38*	r=0,36*	r=0,50#
ХС ЛПВП	r=-0,3*	r=-0,20	r=-0,31*
ХС ЛПНП	r=0,50*	r=0,70#	r=0,30*
Мочевая кислота	r=0,28	r=0,11	r=0,50#
Адипонектин	r=-0,28	r=-0,20	r=-0,18
Резистин	r=0,60#	r=0,33 *	r=0,43#
Лептин	r=0,44*	r=0,29	r=0,29
FLI	r=0,44*	r=0,60#	r=0,30
TNF- α	r=0,73#	r=0,39*	r=0,47*
IL-6	r=0,33*	r=0,36*	r=0,21

Примечание: * p <0,05; # p <0,01.

Полученные данные доказывают связь маркеров субклинического воспаления с гормональной активностью жировой ткани, с инсулинорезистентностью и лептинорезистентностью у больных с ожирением. Дополнительные ассоциации цитокинов с уровнем АД свидетельствуют о влиянии указанных маркеров на формирование АГ. Связь маркеров хронического воспаления с липидным обменом у больных АГ подтверждают роль воспаления в атерогенезе. Повышение CRP-hs у больных ожирением ассоциировалось с увеличением степени ожирения и гормональной активности жировой ткани, а у больных АГ с гиподинамией и дислипидемией. Неблагоприятное сочетание ожирения и АГ на фоне ИР характеризовалось увеличением доли лиц с высокими значениями CRP-hs и ассоциациями цитокинов с показателями липидного, углеводного обменов, гормонами жировой ткани.

Учитывая, что 2-я группа исходно была разделена на подгруппы в зависимости от индекса НОМА-IR, мы провели анализ цитокиновой активности внутри группы. В подгруппах не установлено достоверных различий значений CRP-hs (2,6 [2,2; 3,0] и 3,2 [2,4; 4,0]; p = 0,05), тогда как в группе с НОМА-IR $\geq 2,7$ уровень TNF- α был достоверно выше (2,0 [1,0; 2,5] и 2,8 [2,7; 3,2]

$p=0,04$). Следует отметить, что в подгруппе с НОМА-IR $<2,7$ значения CRP-hs и TNF- α не отличались от группы контроля ($p=0,06$ и $p=0,05$). Значения IL-6 имели различия в подгруппах: так, в подгруппе с НОМА-IR $<2,7$ уровень IL-6 был достоверно ниже, чем в подгруппе с НОМА-IR $\geq 2,7$ (2,8 [0,0; 2,1] пг/мл и 3,3 [3,0; 3,5] пг/мл; $p=0,002$). Обращает внимание, что в подгруппе с НОМА-IR $<2,7$ значения IL-6 выше, чем в группе контроля (2,8 [0,0; 2,1] и 0,04 [0,0; 0,6]; $p=0,01$) (рисунок 4.1.1).



Примечания: * $p < 0,05$; # $p < 0,01$.

Рисунок 4.1.1. Значения IL-6 в группе МЗО НОМА $<2,7$ и $\geq 2,7$.

Единичные исследования показали, что у больных с ожирением без метаболических нарушений и ИР выявляются повышенные уровни IL-6. Авторы объясняют данный факт тем, что IL-6 в начальной стадии ожирения способствует поддержанию необходимого количества противовоспалительных макрофагов в жировой ткани, что способствует ограничению прогрессирования воспаления [128]. Полученные нами повышенные значения IL-6 в подгруппе с НОМА $<2,7$ в отсутствие повышения уровней CRP-hs и TNF- α также могут свидетельствовать в пользу этой теории. При прогрессировании гормональной активации жировой ткани и ИР цитокиновый ответ приобретает патологический характер, проявляясь повышением CRP-hs и TNF- α , ДАД и резистина, при этом показатели липидного обмена на данном этапе формирования метаболических нарушений не отличаются от здоровых лиц.

4.2. Эндотелиальная дисфункция у больных с разными фенотипами ожирения

Эндотелий является эндокринным органом, продуцирующим субстанции, контролирующие гемостаз, уровень АД, рост гладкомышечных клеток и метаболическое обеспечение тканей. Дисфункция эндотелия является связующим звеном развития кардиометаболических нарушений у больных ожирением и АГ [168].

Нами изучены маркеры эндотелиальной дисфункции в группах и проведена оценка ее взаимосвязи с гормональной активностью жировой ткани, метаболическими показателями, индексами инсулинорезистентности и лептинорезистентности, маркерами воспаления. Проведен сравнительный анализ VEGF, ЭТ-1 и фактора Виллебранда в группах (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1

Уровни маркеров эндотелиальной дисфункции в группах (Me [25–75%])

Показатель	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)	p
	Kruskal-Wallis test H (2,N = 220) Mann — Whitney U-test				
VEGF, пг/мл (кровь)	330,5 [104,1; 435,2]	89,8 [16,6; 200,0]	83,7 [22,2; 157,1]	44,1 [0,0; 84,6]	p = 0,001 p_{1-2;1-3} = 0,0001 p₁₋₄ = 0,00001 p₂₋₃ = 0,06 p_{2-4; 3-4} = 0,01
Фактор Виллебранда, %	123 [115; 125]	115 [95; 125]	115 [110; 120]	104 [95–120]	p = 0,7 p_{1-2; 1-3} = 0,1 p₁₋₄ = 0,04 p_{2-4;3-4} = 0,4 p₂₋₃ = 0,9
ЭТ-1, фмоль/мл	0,9 [0,3; 2,3]	0,5 [0,02; 0,7]	0,7 [0,05; 2,8]	0,2 [0,01– 0,4]	p = 0,1 p_{1-2; 1-4} = 0,001 p₁₋₃ = 0,5

					$p_{2-3; 3-4} = 0,04$ $p_{2-4} = 0,8$
--	--	--	--	--	--

Наибольшие значения VEGF получены в 1-й группе пациентов, во 2-й группе уровень VEGF имел тенденцию к увеличению в сравнении с 3-й группой, и во 2-й и в 3-й группах уровень VEGF превышал значения группы контроля. Повышенный уровень VEGF (>46 пг/мл) в 1-й группе установлен у 92,3% ($n=83$), что достоверно выше, чем в 3-й группе — 80,0% ($n=24$) ($\chi^2=4,0$; $p=0,04$) и во 2-й — 78,0% ($n=39$) ($\chi^2=5,8$; $p=0,01$). Повышенные значения VEGF крови выявлялись с одинаковой частотой во 2-й, 3-й группах и группе контроля ($\chi^2_{2-3}=0,04$; $p=0,8$; $\chi^2_{2-4}=0,02$; $p=0,9$).

В 1-й и 2-й группах получены ассоциации VEGF крови с ИМТ, ОТ/ОБ, ХС ЛПВП, уровнем лептина, FFI, резистина, IL-6 и ЭТ-1 (таблица 4.2.2), что свидетельствует о развитии ангиогенной и вазомоторной эндотелиальной дисфункции у больных ожирением как результата адипокиновой и цитокиновой активации, способствующей прогрессированию атерогенеза.

Таблица 4.2.2

Ассоциации уровня VEGF с клинико-метаболическими и гормональными показателями в группах

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена		
	Группа 1 (ОО) ($n = 90$)	Группа 2 (МЗО) ($n = 50$)	Группа 3 (АГ) ($n = 30$)
ИМТ	$r=0,51^*$	$r=0,32^*$	$r=0,29$
ОТ	$r=0,41^*$	$r=0,24$	$r=0,24$
ОТ/ОБ	$r=0,30^*$	$r=0,28^*$	$r=0,20$
САД	$r = 0,15$	$r=0,19$	$r=0,15$
ДАД	$r = 0,25$	$r=0,19$	$r=0,19$
Глюкоза базал.	$r=0,30^*$	$r=0,22$	$r=0,20$
Индекс НОМА-IR	$r=0,63^*$	$r = 0,36\#$	$r=0,29$
ТГ	$r=0,28^*$	$r=0,17$	$r=0,18$
ХС ЛПВП	$r=-0,29^*$	$r=-0,70\#$	$r=-0,28^*$
ХС ЛПНП	$r=0,25$	$r=0,21$	$r=0,11$
Мочевая кислота	$r=0,28$	$r=0,14$	$r=0,15$
Адипонектин	$r=-0,30^*$	$r=-0,20$	$r=-0,18$

Резистин	$r=0,50\#$	$r=0,70\#$	$r=0,13$
Лептин	$r=0,33^*$	$r=0,29^*$	$r=0,26$
FLI	$r=0,54\#$	$r=0,30^*$	$r=0,29^*$
CRP-hs	$r=0,67\#$	$r=-0,24$	$r=0,29^*$
IL-6	$r=0,45^*$	$r=0,74\#$	$r=0,54\#$
TNF- α	$r=0,52\#$	$r=0,22$	$r=0,50\#$
ЭТ-1	$r=0,46^*$	$r=0,29^*$	$r=0,30^*$
Фактор Виллебранда, %	$r=0,41^*$	$r=0,10$	$r=0,10$

Примечания: * $p < 0,05$; # $p < 0,01$.

Полученные ассоциации уровня VEGF и индекса НОМА-IR в группах с ожирением (рисунок 4.2.1) свидетельствуют о вкладе инсулина в развитие ангиогенеза посредством увеличения продукции VEGF подкожной и висцеральной жировой тканью.

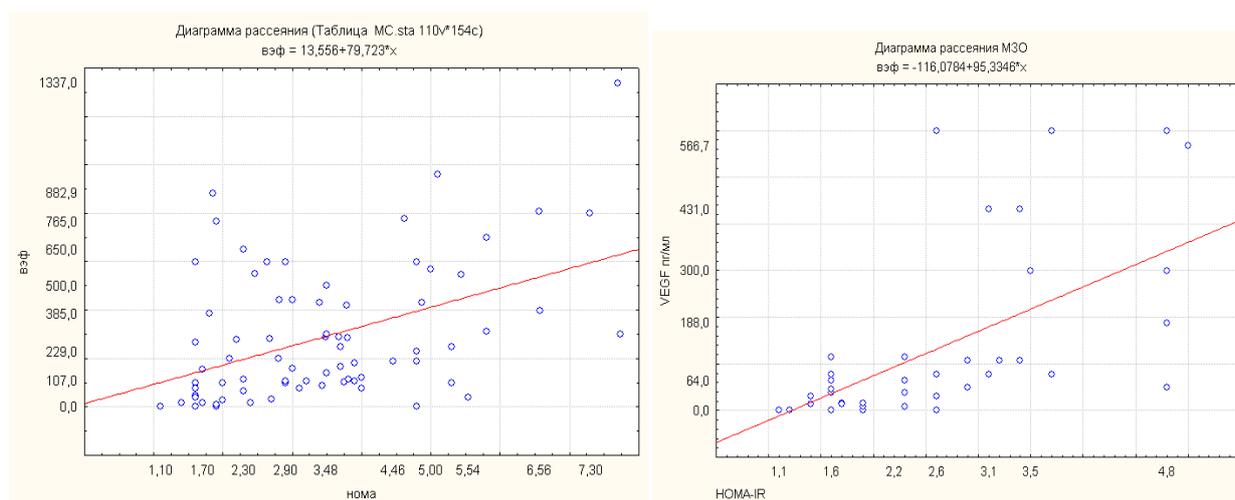


Рисунок 4.2.1. Взаимосвязь индекса НОМА-IR и VEGF крови в 1-й ($r=0,62$; $p=0,04$) и 2-й ($r=0,36$; $p<0,01$) группах.

Во 2-й группе VEGF и IL-6 имели сильную связь, тогда как с другими маркерами хронического воспаления корреляций не установлено. Также в группе получена связь VEGF и ЭТ-1 ($r=0,29$; $p<0,05$).

В 3-й группе выявлены значимые корреляции VEGF с ХС ЛПВП, TNF- α , IL-6, CRP-hs и ЭТ-1. Полученные данные отражают вклад цитокиновой активации в формирование ангиогенной и вазомоторной эндотелиальной дисфункции у больных АГ, которая усиливалась по мере нарастания ИР.

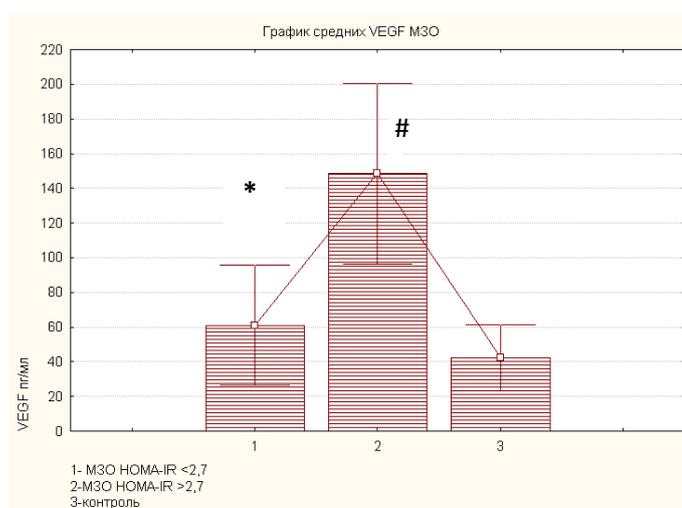
Уровень ЭТ-1 в 1-й и 3-й группах коррелировал с глюкозой ($r=0,46$; $p<0,01$; и $r=0,32$; $p<0,05$), ХС ЛПНП ($r=0,45$; $p<0,01$ и $r=0,32$; $p<0,05$), уровнем мочевой кислоты ($r=0,35$ и $r=0,32$; $p<0,05$) и ХС ЛПВП ($r=-0,36$ и $r=-0,32$; $p<0,05$). Также в 1-й группе отмечена прямая связь ЭТ-1 с уровнем лептина ($r=0,32$; $p<0,05$), FLI ($r=0,40$; $p<0,05$) и резистина ($r=0,30$; $p<0,05$). В 1-й и 3-й группах по мере снижения доли активной клеточной массы повышался уровень ЭТ-1 ($r=0,30$; $r=0,36$; $p=0,04$). Во 2-й группе не выявлено значимых взаимосвязей ЭТ-1 с клинико-метаболическими и гормональными показателями, уровень ЭТ-1 не отличался от группы контроля.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что у больных АГ вазомоторная дисфункция эндотелия в большей степени связана с нарушениями углеводного и липидного обмена и метаболизма мочевой кислоты. Увеличение массы тела в сочетании с адипокиновой активацией и гиподинамией у больных с АГ способствует прогрессированию вазомоторной эндотелиальной дисфункции.

Значения фактора Виллебранда (ФВ) преобладали у лиц 1-й группы. Во 2-й и 3-й группах его значения были сопоставимы с группой контроля. В 1-й и 3-й группах установлена достоверная связь ФВ с возрастом ($r=0,42$ и $r=0,42$; $p<0,05$) и уровнем ТГ ($r=0,32$ и $r=0,30$; $p<0,05$). Дополнительно в 1-й группе выявлена связь ФВ с ЭТ-1 ($r=0,52$; $p<0,01$), CRP-hs ($r=0,32$; $p<0,05$) и с коэффициентом 30/15 ($r=-0,31$; $p<0,05$), ассоциаций с уровнем адипокинов и показателями углеводного обмена не получено.

Таким образом, повышение прокоагулянтной активности у больных АГ в большей степени зависит от возраста и триглицеридемии. Сочетание АГ с ожирением, ассоциированным с хроническим воспалением, вегетативной дезадаптацией, ангиогенной и вазомоторной эндотелиальной дисфункцией в большей степени способствует прогрессированию тромбогенной активности и атерогенезу.

Анализ маркеров эндотелиальной дисфункции во 2-й группе в зависимости от чувствительности к инсулину не выявил различий уровней ЭТ-1 и ФВ ($p > 0,05$), тогда как значения VEGF были различны. В подгруппе с $\text{НОМА} < 2,7$ уровень VEGF составил 60,6 [21,1; 89,7], тогда как в группе с $\text{НОМА} \geq 2,7$ — 150 [92,2; 200,2] ($p < 0,0001$). Показательно, что значения VEGF в подгруппе с нормальной чувствительностью к инсулину были выше, чем в группе контроля (60,6 [21,1; 89,7] и 44,1 [0,0; 84,6]; $p < 0,05$) (рисунок 4.2.3).



Примечания: * $p < 0,05$; # $p < 0,01$.

Рисунок 4.2.3. Значения VEGF среди МЗО в зависимости от НОМА-IR.

Отсутствие различий по значениям ЭТ-1 и ФВ между подгруппами МЗО и группой контроля свидетельствуют о сохраненной вазомоторной функции эндотелия и нормальной тромбогенной активности у больных с ожирением без метаболических нарушений. Однако повышенные значения VEGF и его связь с резистином, IL-6 и ХС ЛПВП у больных с МЗО с нормальной чувствительностью к инсулину может говорить как об инициации процессов, направленных на формирование кардиометаболических нарушений, так и о возможной компенсаторной реакции, направленной на устранение этих нарушений.

В 1-й группе индекс вагосимпатического равновесия смещался в сторону преобладания симпатических влияний с увеличением IL-6 ($r = 0,9$; $p < 0,05$). По мере увеличения значений ФВ и VEGF отмечалось снижение коэффициента

Вальсальвы ($r = -0,58$; и $r = -0,85$; $p < 0,01$). Кроме того, увеличение активности ФВ сопровождалось снижением коэффициента 30/15 ($r = -0,57$; $p < 0,001$), что свидетельствует о снижении реактивности парасимпатического отдела ВНС. Увеличение симпатического влияния (увеличение коэффициента LF/HF) сопровождалось повышением значений ЭТ-1 ($r = 0,80$; $p < 0,001$), что вероятно связано с гиперлептинемией в группе. Следует отметить, несмотря на повышение маркеров хронического субклинического воспаления и дисфункции эндотелия в 3-й и 2-й группах, статистический анализ не обнаружил значительных корреляций между показателями ВСР и маркерами воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, результаты исследования доказывают значимый вклад гормональной активации жировой ткани, хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции (ангиогенной, вазомоторной и тромбогенной) в развитие нарушений липидного и углеводного обмена у больных АГ в сочетании с ожирением. У больных АГ без ожирения взаимосвязь цитокиной активации с ангиогенной и вазомоторной дисфункцией эндотелия в большей степени ассоциировалась с дислипидемией. Снижение вариабельности сердечного ритма связано с продолжающимся субклиническим воспалением и дисфункцией эндотелия у больных с метаболически осложненным ожирением.

Больные ожирением без метаболических нарушений и нормотонзией в меньшей степени подвержены неблагоприятным кардиоваскулярным рискам за счет менее выраженной гормональной и воспалительной активации жировой ткани и, как результат, менее выраженной эндотелиальной дисфункции. Однако по мере роста ИР кардиоваскулярный риск увеличивается за счет активации субклинического воспаления и ангиогенной эндотелиальной дисфункции.

ГЛАВА 5

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И МАРКЕРОВ ИХ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, МАРКЕРАМИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ

5.1. Взаимосвязь функционального состояния почек с клиническими и гормонально-метаболическими показателями, маркерами хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции у лиц с разным фенотипом ожирения

Рост распространенности ССЗ, заболевания почек, СД 2-го типа и ожирения способствует привлечению внимания к изучению кардиоренальных взаимодействий. Заболевания сердца и почек имеют общие «традиционные» факторы риска (АГ, ожирение, дислипидемия), а при их сочетании к негативному повреждающему действию присоединяются «нетрадиционные» ФР — системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, гипергидратация, которые способствуют прогрессированию ССЗ [5, 42, 67].

Данный этап нашей работы состоял в изучении взаимосвязи кардиометаболических факторов риска с маркерами раннего почечного повреждения и функциональным состоянием почек у больных с разными фенотипами ожирения, АГ с длительностью заболевания до пяти лет. Согласно национальным рекомендациям, функциональное состояние почек оценивали путем расчета СКФ по формулам СКД EPI и Ноек [42, 175].

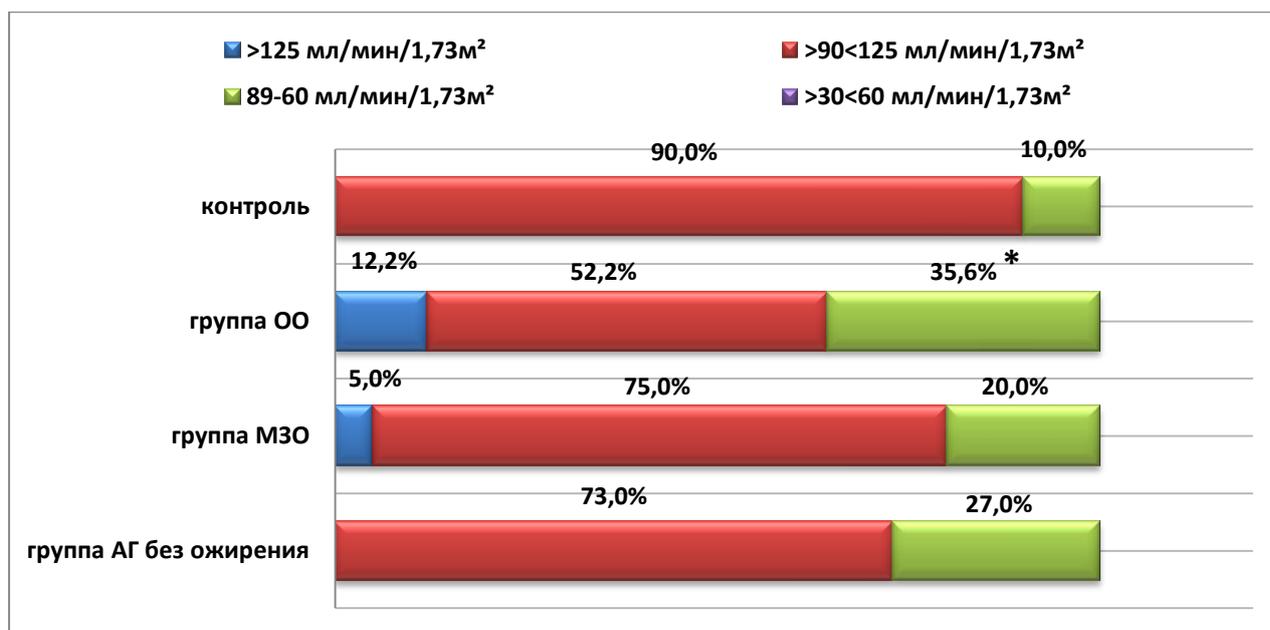
В ходе исследования в группах не установлено различий расчетной СКФ по формуле СКД EPI, тогда как по формуле Ноек выявлено снижение СКФ в 1-й группе относительно групп сравнения, а в 3-й группе — снижение СКФ относительно 2-й и группы контроля (таблица 5.1.1).

Значения СКФ в группах (Ме [25–75%])

Показатель	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)	p
	Kruskal-Wallis test H (2,N = 220) Mann — Whitney U-test				
Креатинин, мкмоль/л	78,6 [62,5; 86,0]	71,0 [62,0; 78,0]	78,1 [71,3; 94,8]	62,3 [58,6; 84,0]	p = 0,2 p_{1-2;1-3;2-3} = 0,3 p₁₋₄ = 0,05 p₂₋₄ = 0,06 p₃₋₄ = 0,04
СКФ, мл/мин/ 1,73 м ² (СКД EPI)	96,6 [86,0; 110,0]	99,5 [80,0; 109,0]	90,0 [84,0; 97,5]	96,5 [88,0; 105]	p = 0,5
Цистатин С, нг/мл	1112 [757,0; 1400,0]	870 [700,0; 1000,0]	990 [700,0; 1110,0]	846 [700,0; 928,0]	p = 0,07 p₁₋₂ = 0,04 p₁₋₄ = 0,02 p_{1-3;2-3;3-4;2-4} = 0,3
СКФ, мл/мин/ 1,73 м ² (Ноек)	75,2 [62,0; 98,0]	105 [76; 110]	77 [68; 105]	97 [84,5; 117,5]	p = 0,06 p₁₋₂ = 0,03 p_{1-4;3-4} = 0,03 p₁₋₃ = 0,6 p₂₋₄ = 0,06 p₂₋₃ = 0,04

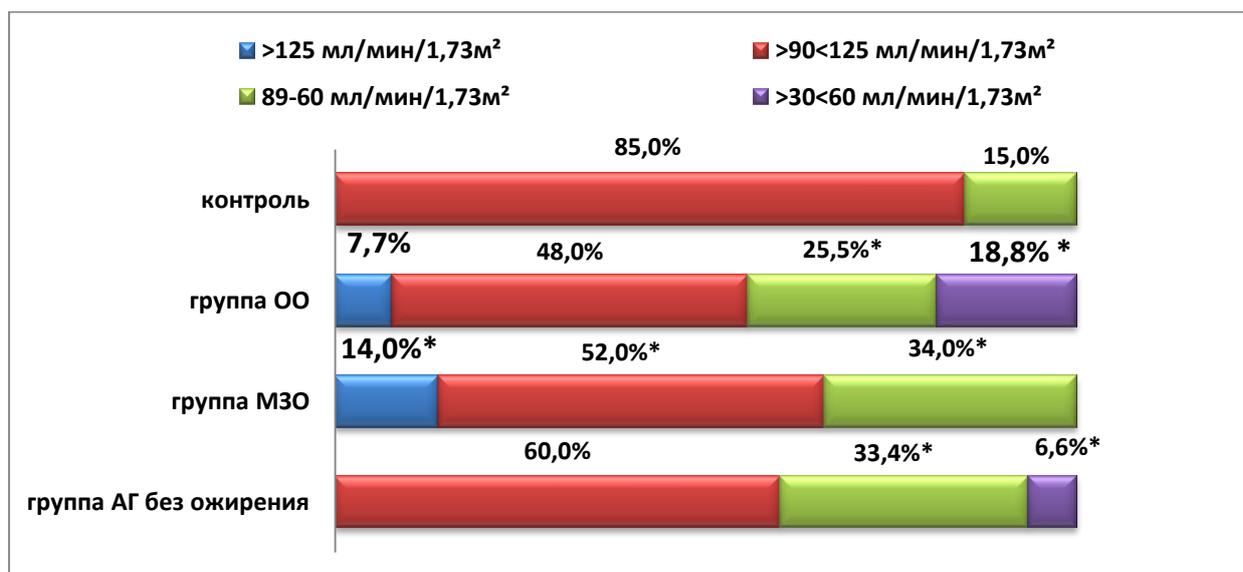
Значения сывороточного цистатина С в 1-й группе достигали значимо высоких уровней в сравнении со 2-й группой и группой контроля, при сопоставимом результате с 3-й группой. Полученные данные свидетельствуют, что цистатин С отражает ренальный статус вне зависимости от наличия ожирения.

Нами проведен анализ распределения пациентов в зависимости от значений СКФ по формулам (рисунки 5.1.1, 5.1.2).



Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Рисунок 5.1.1. Распределение пациентов в зависимости от значений СКФ по формуле СКД EPI.



Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Рисунок 5.1.2. Распределение пациентов в зависимости от значений СКФ по формуле Ноек.

В ходе сравнительного межгруппового анализа установлено, что расчет СКФ по формуле Ноек во 2-й группе, в сравнении с группой контроля позволил выявить достоверное увеличение доли лиц с гиперфльтрацией ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,04$), чего не было выявлено при расчете СКФ по формуле СКД EPI.

Расчет СКФ по формуле СКД EPI позволил установить, что доля лиц с оптимальной СКФ достоверно ниже в 1-й группе, в сравнении со 2-й ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,04$), 3-й ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,04$) и группой здоровых ($\chi^2 = 8,8$; $p = 0,001$). Достоверных различий между 2-й и 3-й группами в сравнении с группой контроля не было получено.

Обращает внимание, что во 2-й группе доля лиц с оптимальной СКФ по формуле Ноек также была достоверно ниже, чем в группе контроля ($\chi^2 = 6,2$; $p = 0,01$), тогда как доля лиц с незначительным снижением СКФ не различалась в группах ($\chi^2_{1-2} = 1,5$; $p = 0,2$; $\chi^2_{1-3} = 0,5$; $p = 0,8$; $\chi^2_{2-3} = 0,1$; $p = 0,1$).

При расчете по формуле СКД EPI не было выявлено пациентов с умеренным снижением СКФ, тогда как по формуле Ноек умеренное снижение СКФ установлено в 1-й и 3-й группах. Показательно, что в 1-й группе преобладала доля лиц с умеренным снижением СКФ ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,04$).

Полученный результат свидетельствует, что у больных среднего возраста с малой длительностью АГ в условиях неблагоприятного сочетания ожирения, АГ и метаболических нарушений, расчетные формулы позволяют выявить пациентов с нарушением функции почек. Расчет СКФ по формуле Ноек способствует диагностировать больший процент больных со сниженной функцией почек как у больных ожирением, так и у больных АГ вне зависимости от наличия ожирения.

Исследование уровня цистатина С крови в группах показало наличие достоверных различий маркера в зависимости от степени ожирения. Так, при ожирении 1-й степени уровень цистатина С составил 909 [700; 1085] нг/мл, что было достоверно ниже, чем у больных с ожирением 2-й степени 1200 [784; 1450] нг/мл ($p < 0,01$) и 3-й степени 1200 [1130; 1550] нг/мл ($p < 0,01$). Также было отмечено отсутствие достоверных различий значений цистатина С между группами с ожирением 2-й и 3-й степени.

Нами выполнен анализ функционального состояния почек в зависимости от степени тяжести ожирения в группе ОО (рисунки 5.1.3, 5.1.4, 5.1.5).

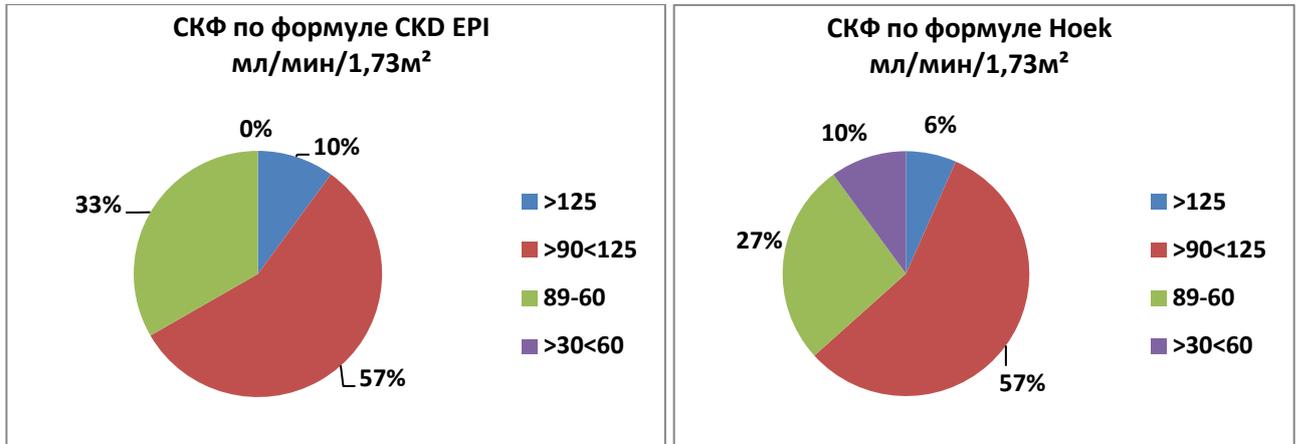


Рисунок 5.1.3. Распределение значений СКФ в группе ОО с ИМТ > 30 < 35 кг/м².

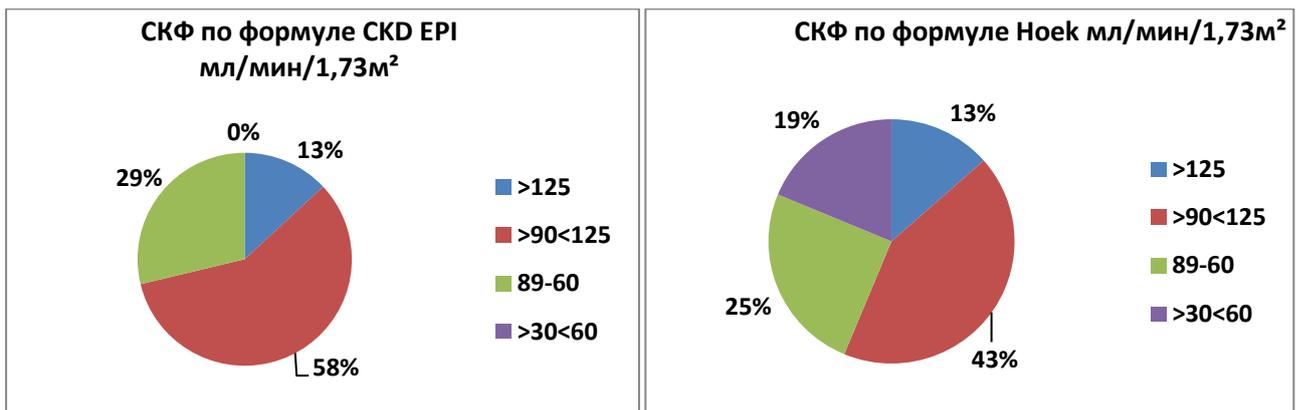


Рисунок 5.1.4. Распределение значений СКФ в группе ОО с ИМТ > 35 < 40 кг/м².

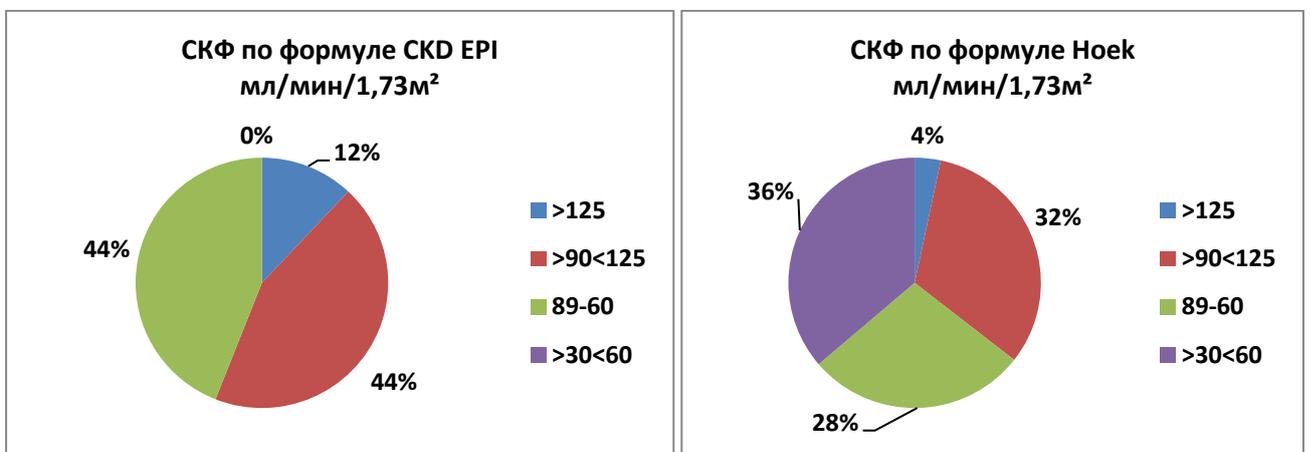


Рисунок 5.1.5. Распределение значений СКФ в группе ОО с ИМТ > 40 кг/м².

Исследование показало, что в 1-й группе по мере нарастания ИМТ отмечалось увеличение доли пациентов с умеренно сниженной СКФ по формуле Ноек ($\chi^2 = 5,4$; $p = 0,02$).

Анализ функционального состояния почек в зависимости от степени тяжести ожирения также произведен в группе МЗО (рисунки 5.1.6, 5.1.7, 5.1.8).

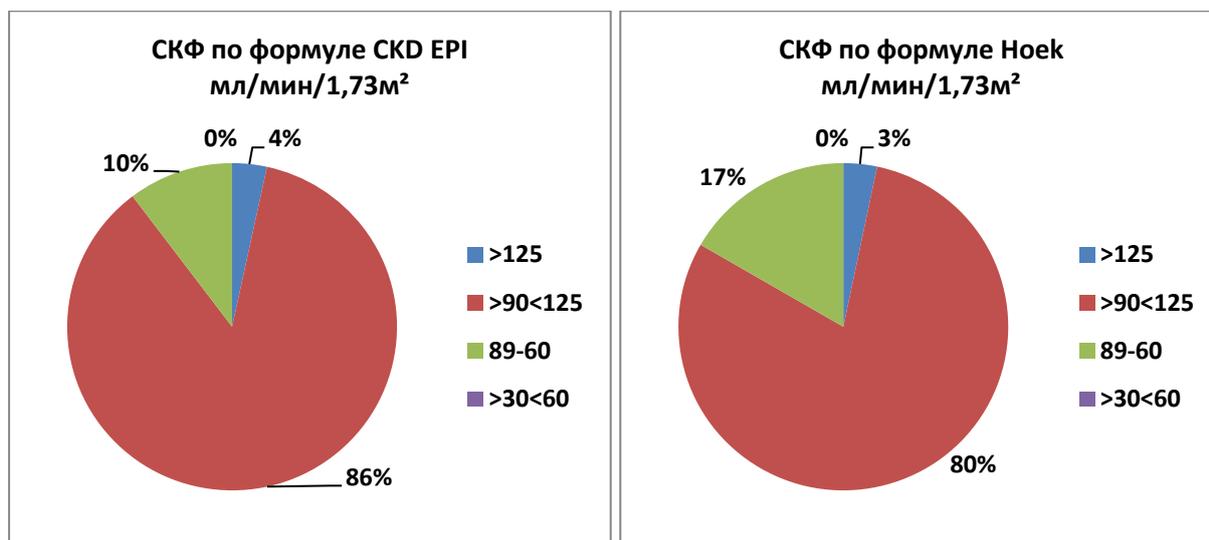


Рисунок 5.1.6. Распределение значений СКФ в группе МЗО с ИМТ $\geq 30 < 35$ кг/м².

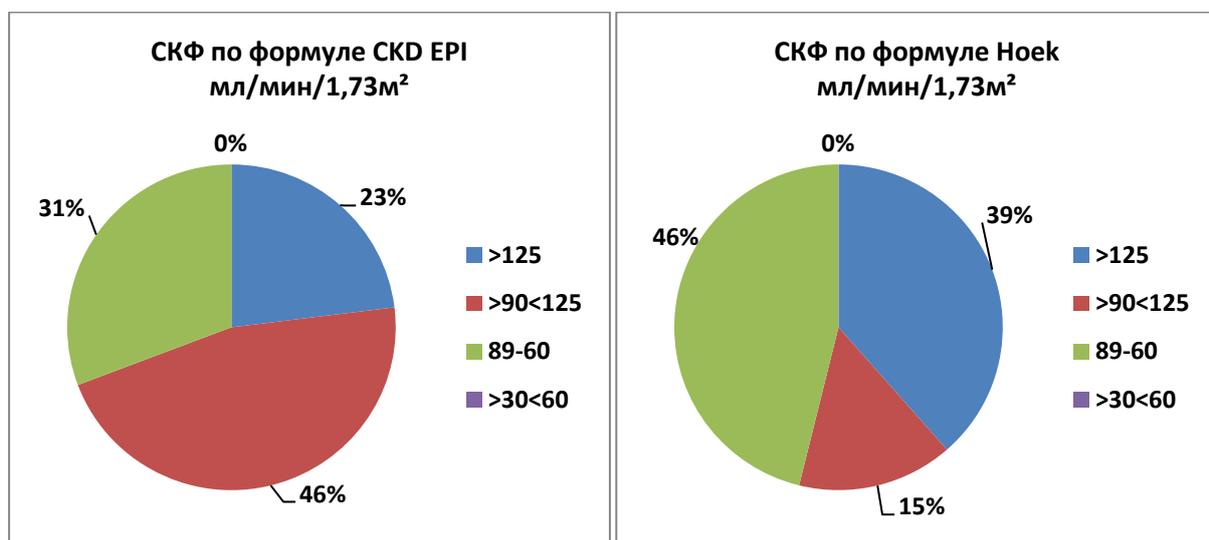


Рисунок 5.1.7. Распределение значений СКФ в группе МЗО с ИМТ $\geq 35 < 40$ кг/м².

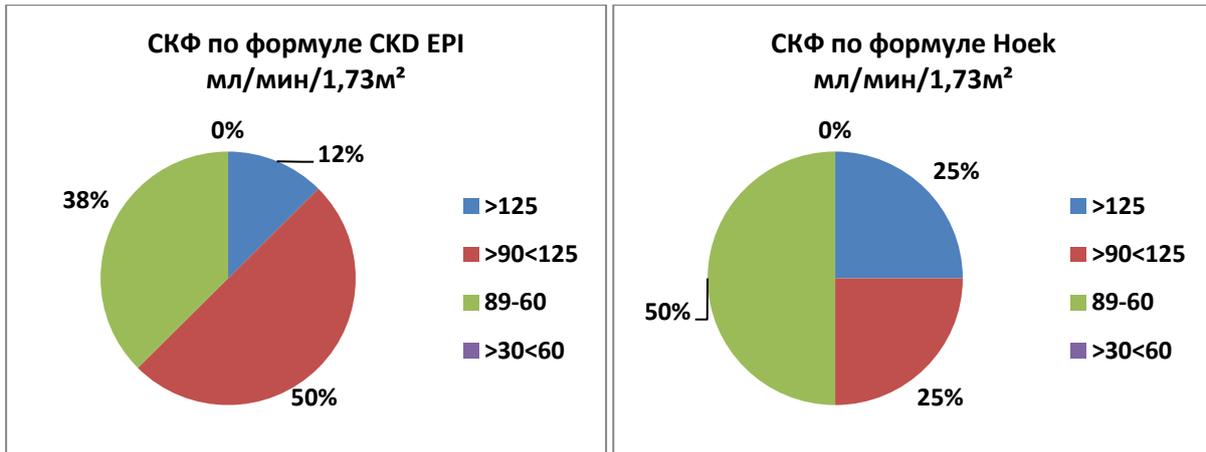


Рисунок 5.1.8. Распределение значений СКФ в группе МЗО с ИМТ ≥ 40 кг/м².

В группе метаболически здорового ожирения ИМТ ассоциировался как с увеличением доли пациентов с гиперфилтрацией по обеим формулам ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,04$ и $\chi^2 = 5,0$; $p = 0,02$), так и с увеличением доли больных с гипофилтрацией ($\chi^2 = 3,4$; $p = 0,06$ и $\chi^2 = 4,0$; $p = 0,04$), что способствовало уменьшению количества больных с оптимальной СКФ ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,03$ и $\chi^2 = 6,0$; $p = 0,01$).

Оценка функционального состояния почек по формуле Ноек позволяет выявить больший процент больных со сниженной СКФ в группах с различной степенью ожирения как осложненного ($p = 0,001$), так и неосложненного ($p = 0,01$). У пациентов с неосложненным ожирением 2-й и 3-й степени исследование СКФ по формуле Ноек позволяет выявить больший процент лиц с гиперфилтрацией.

На следующем этапе исследования проведен анализ функционального состояния почек с метаболическими и гормональными показателями в группах (таблица 5.1.2).

Таблица 5.1.2

Взаимосвязь СКФ с клинико-метаболическими и гормональными показателями в группах

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена
------------	---------------------------------

	Группа 1 (ОО) (n = 90)		Группа 2 (МЗО) (n = 50)		Группа 3 (АГ) (n = 30)	
	СКД EPI	Ноек	СКД EPI	Ноек	СКД EPI	Ноек
Возраст	r=-0,45*	r=-0,36*	r=-0,40*	r=-0,34*	r=-0,44*	r=-0,34*
ИВО	r=-0,55*	r=-0,35*	r=0,15	r=0,20	r=-0,25	r=-0,35*
ОТ	r=-0,45*	r=-0,32*	r=0,34*	r=0,30*	r=0,30*	r=0,31*
ОТ/ОБ	r=-0,55*	r=-0,35*	r=0,24	r=0,22	r=0,10	r=0,30*
САД	r=-0,29*	r=0,14	r=0,14	r=0,11	r=-0,30	r=0,22
ДАД	r=-0,32*	r=-0,34*	r=0,18	r=-0,33*	r=-0,45*	r=-0,35*
Глюкоза базальная	r=-0,39*	r=-0,29*	r=0,28	r=0,26	r=-0,36*	r=-0,29
Индекс НОМА-IR	r=-0,40*	r=-0,30*	r=-0,20*	r=-0,22	r=-0,40	r=-0,45*
ТГ	r=-0,40*	r=-0,32*	r=-0,48*	r=-0,18	r=-0,32*	r=-0,30*
ХС ЛПВП	r=0,20	r=0,18	r=0,22	r=0,20	r=0,32*	r=-0,12
ХС ЛПНП	r=-0,27	r=-0,17	r=0,23	r=0,03	r=-0,20	r=-0,21
Мочевая кислота	r=-0,28*	r=-0,38*	r=0,28,	r=0,21,	r=-0,28*	r=-0,11
Адипонектин	r=0,14	r=0,38*	r=0,40*	r=0,33*	r=0,20	r=0,13
Резистин	r=-0,45*	r=-0,30*	r=-0,25	r=-0,21	r=-0,35*	r=-0,33*
Лептин	r=-0,44*	r=-0,40*	r=0,34*	r=0,30*	r=0,25	r=-0,22
FLI	r=-0,30*	r=-0,35*	r=0,39*	r=0,34*	r=0,29	r=-0,18
Цистатин С крови	r=-0,57#	—	r=0,10	—	r=-0,54	—

Примечания: * p < 0,05; # p < 0,01.

Во всех группах снижение СКФ ассоциировалось с возрастом больных. В 1-й и 3-й группах СКФ снижалась по мере увеличения ИВО, ОТ, ОТ/ОБ, САД, ДАД, базальной глюкозы, НОМА-IR, ТГ, мочевой кислоты, резистина и цистатина С. Дополнительно в 1-й группе снижение СКФ наблюдалось по мере увеличения лептина и FLI.

Значения сывороточного цистатина С были достоверно выше в 1-й группе, тогда как между 2-й и 3-й группой и группой контроля различий не получено. Цистатин С крови в 1-й и 3-й группах коррелировал с уровнем ДАД ($r = 0,63$; и $r = 0,73$; $p < 0,001$), ТГ ($r = 0,43$ и $r = 0,52$; $p < 0,01$), ОТ ($r = 0,60$ и $r = 0,30$; $p < 0,05$), НОМА-IR ($r = 0,30$ и $r = 0,50$; $p < 0,01$) и резистином ($r = 0,40$ и $r = 0,34$; $p < 0,05$), кроме того, в 1-й группе установлена связь цистатина С с уровнем САД ($r = 0,30$; $p < 0,05$), глюкозы ($r = 0,40$; $p < 0,05$), лептина ($r = 0,33$; $p < 0,05$), FLI ($r = 0,43$; $p < 0,05$) и адипонектина ($r = -0,33$; $p < 0,05$).

Изучение кардиометаболических и ренальных связей у больных АГ, вне зависимости от наличия ожирения, выявило снижение функционального состояния почек по мере прогрессирования висцерального ожирения, повышения уровня АД, нарушений углеводного и липидного обменов, метаболизма мочевой кислоты, повышения синтеза цистатина С и резистина. По мере прогрессирования ожирения, ухудшению функционального состояния почек способствуют гормональная активация жировой ткани, проявляющаяся снижением адипонектина и повышением лептина и FLI.

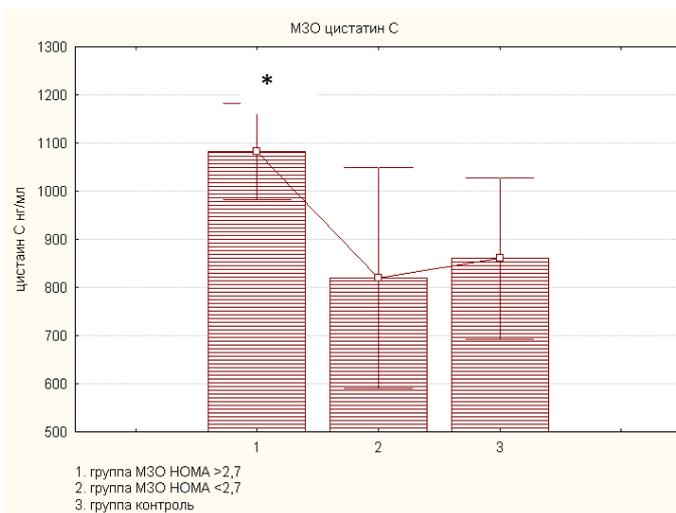
Обращают внимание разнонаправленные связи СКФ с адипокинами в 1-й и 2-й группах. Во 2-й группе с увеличением ОТ, значений лептина и FLI достоверно отмечалось повышение СКФ, тогда как в 1-й группе СКФ снижалась. По мере прогрессирования триглицеридемии и повышения уровня резистина СКФ во 2-й группе снижалась, так же как в группах больных с АГ. Цистатин С во 2-й группе коррелировал с уровнем ДАД ($r = 0,33$; $p < 0,05$), ХС ЛПВП ($r = 0,39$; $p < 0,05$) и ХС ЛПНП ($r = -0,31$; $p < 0,05$).

Полученный результат можно объяснить тем, что у больных метаболически неосложненным ожирением увеличение объема жировой массы, преимущественно подкожного жира, приводит к компенсаторному повышению СКФ, однако при повышении гормональной активности висцерального жира и прогрессировании триглицеридемии и ИР СКФ начинает снижаться. Положительную связь сывороточного цистатина С с ХС ЛПВП и отрицательную

с ХС ЛПВП во 2-й группе можно объяснить тем, что в начальных стадиях развития атеросклероза повышение сывороточного цистатина С является защитной реакцией, предотвращающей развитие атеросклеротических бляшек [7, 13].

Результаты исследования доказывают, что прогрессирование дислипидемии, метаболических нарушений, повышения гормональной активности жировой ткани, уровня АД, рост сывороточного цистатина С увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий вне зависимости от ренального статуса.

Во 2-й группе исследования функционального состояния почек в подгруппах с различной чувствительностью к инсулину не выявило различий СКФ по обеим формулам. Уровень сывороточного цистатина С в подгруппе МЗО с сохраненной чувствительностью к инсулину не имел различий с контролем ($p = 0,08$), однако с повышением НОМА-IR значения цистатина С увеличивались в сравнении с контролем (1100 [780–1300] и 846 [700; 928]; $p = 0,04$) и подгруппой с нормальной чувствительностью к инсулину (1100 [780–1300] и 786 [450; 1000]; $p = 0,04$) (рисунок 5.1.10).



Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Рисунок 5.1.10. Сравнительный анализ значений сывороточного цистатина С в подгруппах МЗО с разной чувствительностью к инсулину.

Анализ функционального состояния почек в группах мужчин и женщин не выявил гендерных различий во 2-й и 3-й группах. В 1-й группе СКФ по формулам была достоверно ниже у женщин (таблица 5.1.3).

Таблица 5.1.3

**Гендерные особенности функционального состояния почек
в 1-й группе**

Показатель, единица измерения	Значение медианы [25; 75%] Mann — Whitney U-test			
	1	2	3	p
	Группа 1 (n = 90)	Женщины (n = 55)	Мужчины (n = 35)	
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКД EPI)	96,6 [86,0;110,0]	93 [84,0; 106,0]	107 [90,0;120,0]	p ₂₋₃ = 0,003
Цистатин С, нг/мл	1112 [757,0;1400,0]	1100 [780,0;1300,0]	806 [638,0;910,0]	p ₂₋₃ = 0,006
СКФ, мл/мин/ 1,73 м ² (Ноек)	75,2 [62,0; 98,0]	76 [62,0; 105,0]	95 [85,0; 110,0]	p ₂₋₃ = 0,005

Литературные источники свидетельствуют, что повышенная гормональная активность жировой ткани способствует снижению функционального состояния почек [116]. Уровень лептина в группе женщин с ОО был в 2 раза выше, чем в группе мужчин; также мы получили сильную отрицательную связь между СКФ и уровнем лептина в группе женщин ($r = -0,61$; $p < 0,001$).

Полученные данные могут объяснять значимое снижение СКФ в группе женщин с осложненным ожирением.

Нами проанализированы связи функционального состояния почек с маркерами хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции в группах с разными фенотипами ожирения (таблица 5.1.4).

Взаимосвязь функционального состояния почек с маркерами хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена					
	Группа 1 (ОО) (n = 90)		Группа 2 (МЗО) (n = 50)		Группа 3 (АГ) (n = 30)	
	СКД ЕРІ	Ноек	СКД ЕРІ	Ноек	СКД ЕРІ	Ноек
TNF- α , пг/мл	r=-0,30*	r=-0,23	r=-0,32 *	r=-0,12	r=-0,32*	r=-0,30*
CRP-hs, мг/л	r=-0,43*	r=-0,50*	r=-0,33*	r=0,20	r=-0,35*	r=-0,27
IL-6, пг/мл	r=-0,32*	r=-0,13	r=0,10	r=0,12	r=-0,33*	r=0,28
VEGF, пг/мл	r=-0,30*	r=-0,35*	r=0,29*	r=0,24	r=0,16	r=0,20
ФР Виллебранда, %	r=-0,34*	r=-0,29*	r=0,09	r=0,01	r=-0,19	r=-0,28*
ЭТ-1, фмоль/мл	r=-0,30*	r=-0,18	r=0,18	r=0,16	r=-0,34*	r=-0,28

Примечания: * p < 0,05; # p < 0,01.

Активация субклинического воспаления (повышение TNF- α и CRP-hs) во всех группах сопровождалась снижением СКФ. В 1-й и 3-й группах по мере повышения IL-6, VEGF, ЭТ-1 и ФВ также отмечалось снижение СКФ. Во 2-й группе по мере увеличения значений VEGF СКФ имела тенденцию к увеличению. Концентрация цистатина С в крови в 1-й группе коррелировала с CRP-hs (r=0,30, p=0,04) и VEGF (r=0,30, p=0,04), а в 3-й группе — с CRP-hs (r=0,38, p=0,04), во 2-й группе значимых ассоциаций не установлено. Положительная связь цистатина С с CRP-hs у больных АГ позволяет расценивать повышение данного маркера как неблагоприятный фактор прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, по мере нарастания цитокиновой активации и прогрессирования дисфункции эндотелия отмечалось снижение функционального состояния почек во всех группах наблюдения. Положительную связь VEGF с СКФ во 2-й группе можно объяснить следующим образом: по мере увеличения объема жировой ткани компенсаторно повышается СКФ и активизируется рост сосудов за счет иницилирующего влияния VEGF, что способствует устранению гипоксии. По мере прогрессирования метаболических нарушений, гормональной активации жировой ткани, повышения уровня АД ангиогенез, активированный VEGF, не способен устранить гипоксию, что приводит к дополнительной стимуляции продукции VEGF, ЭТ-1 и фактора Виллебранда на фоне снижения почечной функции в группах с осложненным ожирением и АГ.

5.2. Взаимосвязь маркеров субклинического клубочкового повреждения почек с их функциональным состоянием, клиническими и гормонально-метаболическими показателями и маркерами хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции у лиц с разными фенотипами ожирения

Согласно поставленным задачам, проведено исследование маркеров субклинического повреждения почек с учетом их специфичности по отношению к клубочковому и канальцевому повреждению в группах с разными фенотипами ожирения. К маркерам клубочкового повреждения мы отнесли уровень альбуминурии, VEGF мочи и уровень коллагена IV типа. Микроальбуминурия является маркером дисфункции эндотелия, независимым фактором риска развития ССЗ и маркером раннего почечного повреждения [53], VEGF является важным фактором для нормального функционирования клубочка, доказано изменение его мочевой экскреции у больных ССЗ [152]. Коллаген IV типа является основным компонентом базальной мембраны клубочков и канальцев, а также мезангиального матрикса, доказано, что повышение его мочевой концентрации коррелирует со степенью фиброза почки [39, 159].

Изучены связи маркеров субклинического повреждения почек с антропометрическими, гормонально-метаболическими параметрами, адипокинами, индексами инсулинорезистентности и лептинорезистентности, с функциональным состоянием почек и показателями хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Согласно национальным рекомендациям по ведению больных с ХБП [41], за уровень высокой АУ (А2) были приняты значения ≥ 30 мг/мл, значения < 30 мг/мл были расценены как нормальный уровень АУ (А1), мы разделили группу А1 на оптимальную — АУ до 10 мг/мл и незначительно повышенную 10–29 мг/мл. Высокая АУ была установлена у 24,4% ($n = 22$) пациентов 1-й группы, в 3-й группе — 13,3% ($n = 4$), ($\chi^2 = 2,0$; $p = 0,1$) (рисунок 5.2.1).

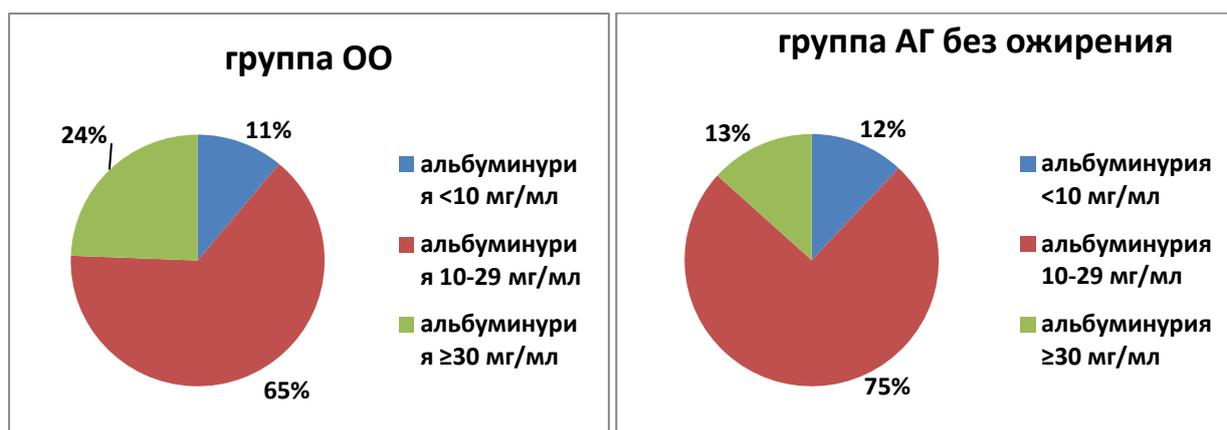


Рисунок 5.2.1. Распределение альбуминурии в группах 1 и 3.

Во 2-й группе респондентов с уровнем альбуминурии А2 не выявлено, однако доля лиц с оптимальной альбуминурией составила 40,0%, что было достоверно ниже, чем в группе контроля ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,03$) (рисунок 5.2.2).

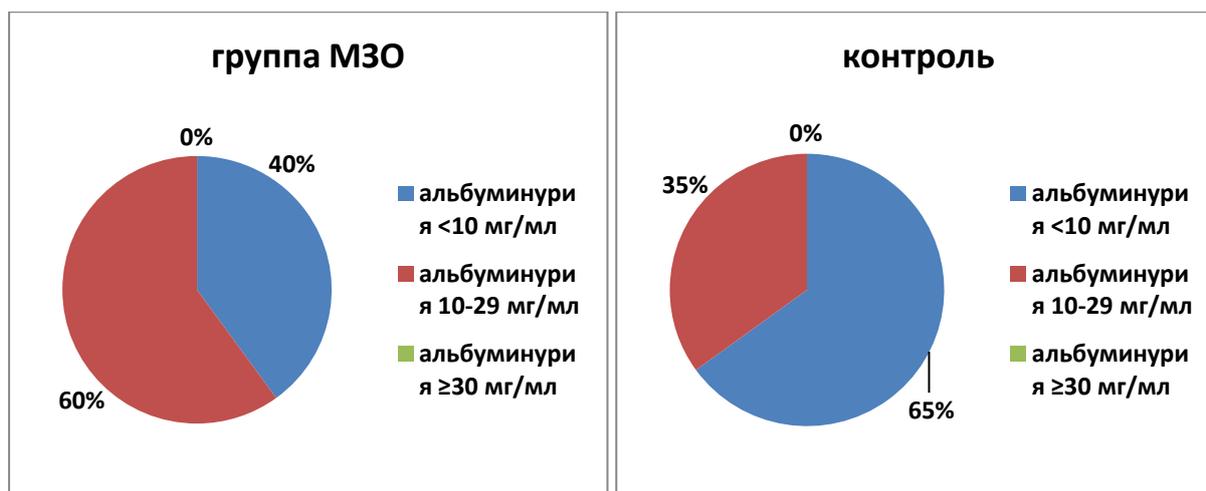


Рисунок 5.2.2. Распределение альбуминурии в группах 2 и 4.

Сравнительный анализ маркеров субклинического повреждения почек в группах выявил отсутствие различий АУ между 1-й и 3-й группами, во 2-й группе АУ превышала значения контрольной группы (таблица 5.2.1).

Таблица 5.2.1

Маркеры субклинического клубочкового повреждения почек в группах

Показатель	Медианы [25; 75% перцентиль]				
	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)	p
	Kruskal-Wallis test H (2,N=220) Mann — Whitney U-test				
Альбуминурия, мг/мл	28 [20; 31,0]	14 [5,3; 25,0]	24 [15,0; 26,0]	10 [5,3; 14,3]	p = 0,01 p_{1-2;1-4} = 0,001 p₂₋₃ = 0,02 p₁₋₃ = 0,7 p₂₋₄ = 0,04 p₃₋₄ = 0,01
VEGF, пг/мл (моча)	100,2 [50,1; 150,6]	24,4 [18,0; 68,0]	59,1 [20,5; 88,5]	12,5 [7,5; 15,1]	p = 0,01 p_{1-2;1-4} = 0,00001 p₂₋₄ = 0,01 p₁₋₃ = 0,001 p₂₋₃ = 0,04 p₃₋₄ = 0,001

Наибольшие значения мочевой экскреции VEGF получены в 1-й группе пациентов, в 3-й группе уровень VEGF превышал значения 2-й группы, и во 2-й и 3-й группах значения VEGF превышали показатели группы контроля. Доля пациентов с повышенными значениями VEGF (>46 пг/мл) в 1-й и 3-й группах не различалась: 1-я группа — 61,0% ($n=55$), 2-я группа — 50,0% ($n=15$); $p=0,6$), во 2-й группе только 24,0% ($n=12$) больных имели повышенные значения фактора ($\chi^2=6,8$; $p=0,009$).

В группе контроля мы не выявили повышенных значений VEGF в моче ($\chi^2=13,64$; $p<0,0001$).

В ходе исследования установлено, что при равных значениях альбуминурии в группах больных АГ в 1-й группе определялась более высокая экскреция коллагена IV типа (3,0 [1,1; 8,0] и 0,5 [0,1; 3,5]; $p=0,01$), при этом в 3-й группе показатель превышал значения 2-й и группы контроля ($p<0,05$).

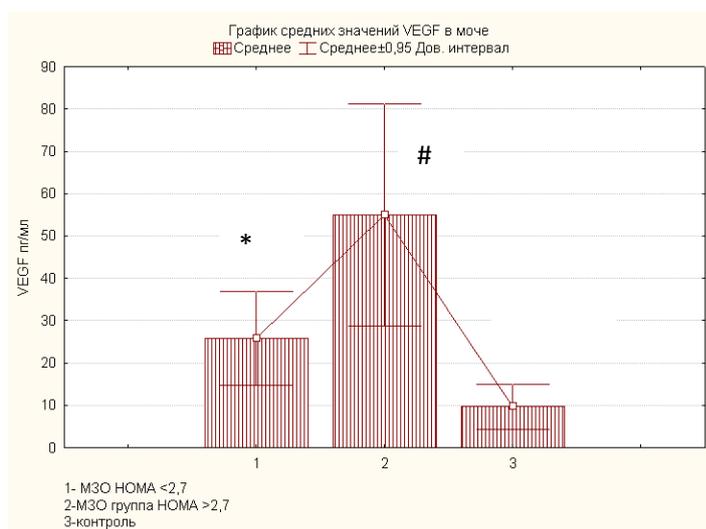
Обращает внимание, что различий между 2-й группой и группой контроля не получено (0,3 [0,06; 1,9] и 0,2 [0,03; 1,5]; $p>0,05$).

Повышенные значения коллагена IV типа (более 5,0 мкг/ммоль креатинина) в 1-й группе составила 11,1%, в группе АГ без ожирения — 10,0% ($p=0,9$). Во 2-й группе и группе контроля не было выявлено повышенных значений коллагена IV типа ($\chi^2=5,1$; $p=0,02$ и $\chi^2=6,0$; $p=0,01$).

Проведенный анализ не выявил гендерных различий маркеров субклинического повреждения клубочкового аппарата почек в группах.

В подгруппах с НОМА-IR с различной чувствительностью к инсулину не установлено достоверных различий значений АУ и коллагена IV типа, тогда как показатели мочевой экскреции VEGF были достоверно выше в подгруппе с НОМА $>2,7$ (21 [11,2; 30,1] и 51,0 [20,0; 74,5]; $p=0,001$) (рисунок 5.2.3).

Обращает внимание, что VEGF в подгруппе с НОМА $<2,7$ был выше, чем в группе контроля (21 [11,2; 30,1] и 12,5 [7,5; 15,1]; $p=0,01$).



Примечания: * р-достоверность < 0,05; # р < 0,01.

Рисунок 5.2.3. Значения мочевой экскреции VEGF в подгруппах МЗО в зависимости от НОМА.

Исследование связей маркеров выявило значимые ассоциации коллагена IV типа в 1-й и 3-й группах с СКФ по формулам СКД EPI ($r = -0,34$; $p = 0,03$ и $r = -0,35$; $p = 0,03$) и Ноек ($r = -0,54$; $p = 0,01$ и $r = -0,30$; $p = 0,04$), уровнем САД ($r = 0,54$; $p = 0,01$ и $r = -0,55$; $p = 0,01$), альбуминурией (рисунок 5.2.4) и мочевой экскрецией VEGF (рисунок 5.2.5).

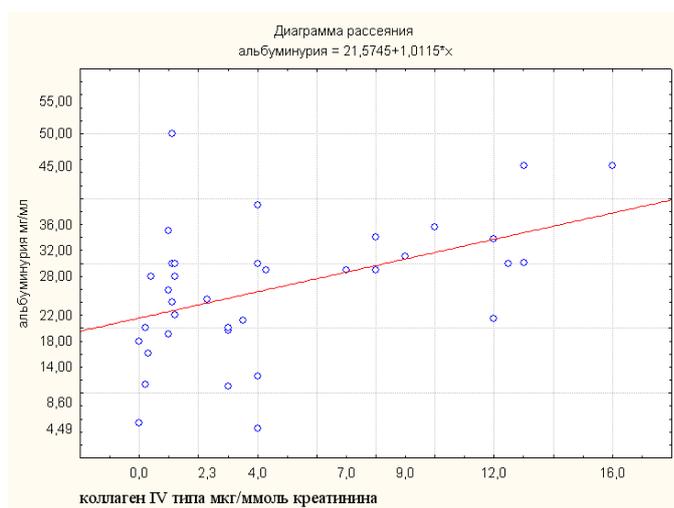


Рисунок 5.2.4. Взаимосвязь альбуминурии с коллагеном IV в 1-й группе ($r = 0,54$; $p < 0,05$).

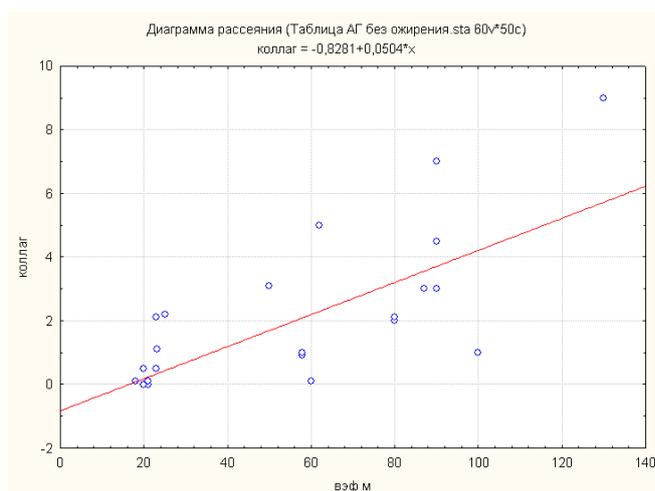


Рисунок 5.2.5. Взаимосвязь мочевого экскреции VEGF с коллагеном IV в 3-й группе ($r = 0,70$; $p < 0,01$).

Следует отметить, что в 1-й и 3-й группе коллаген IV типа имел сильную связь с резистином ($r = 0,70$ и $r = 0,74$; $p < 0,01$), дополнительно в 1-й группе установлены ассоциации с лептином ($r = 0,54$, $p < 0,01$), FLI ($r = 0,57$, $p < 0,01$) и НОМА-IR ($r = 0,44$, $p < 0,05$).

Во всех группах выявлена корреляция АУ с уровнем мочевого кислоты и лептином. В 1-й и 3-й группах получена положительная связь АУ с уровнем САД и ДАД, ХС ЛПНП, ТГ, сывороточным уровнем цистатина С, резистином и отрицательная с СКФ. В 1-й группе повышение глюкозы крови, НОМА-IR, ИВО, ОТ, ОТ/ОБ и FLI на фоне снижения уровня адипонектина ассоциировалось с увеличением АУ, во 2-й группе АУ имела связи с глюкозой, НОМА-IR и лептином (таблица 5.2.2).

Таблица 5.2.2

Взаимосвязь альбуминурии с клинико-метаболическими, гормональными показателями и функциональным состоянием почек в группах

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена		
	Группа 1 (ОО) (n = 90)	Группа 2 (МЗО) (n = 50)	Группа 3 (АГ) (n = 30)
Возраст	$r = 0,21$	$r = 0,14$	$r = 0,24$

ИВО	r=0,35*	r=0,15	r=0,15
ОТ	r=0,33*	r=0,24	r=0,24
ОТ/ОБ	r=0,30*	r=0,14	r=0,10
САД	r=0,55*	r=0,14	r=0,30*
ДАД	r=0,70#	r =0,24	r =0,60#
Глюкоза базал.	r=0,39*	r=0,29*	r=0,26
Индекс НОМА-IR	r=0,45*	r =0,35*	r=0,10
ТГ	r=0,43*	r=0,18	r=0,32#
ХС ЛПВП	r=0,20	r=0,22	r=0,12
ХС ЛПНП	r=0,41*	r=0,23	r =0,33*
Мочевая кислота	r=0,30*	r=0,32*	r=0,28*
Адипонектин	r=-0,50#	r=0,10	r=0,20
Резистин	r=0,45*	r=0,25	r=0,35*
Лептин	r=0,33*	r=0,34*	r=0,30*
FLI	r=0,35*	r=0,29*	r=0,29
Цистатин С крови	r =0,55#	r =0,16	r = 0,34*
Ноек, мл/мин/ 1,73 м ²	r=-0,53*	r =0,10	r = -0,30*
СКД ЕРІ, мл/мин/ 1,73 м ²	r=-0,61#	r =0,11	r=-0,40*

Примечания: * p < 0,05; # p < 0,01.

Во всех группах установлена положительная связь мочевой экскреции VEGF с уровнем глюкозы, НОМА-IR, лептином, FLI и АУ. В 1-й и 3-й группах выявлены корреляции VEGF с резистином и сывороточным уровнем цистатина С, во 2-й группе — с уровнем мочевой кислоты (таблица 5.2.3).

**Взаимосвязи мочевой экскреции VEGF с клинико-метаболическими,
гормональными показателями и функциональным состоянием почки
в группах**

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена		
	Группа 1 (ОО) (n = 90)	Группа 2 (МЗО) (n = 50)	Группа 3 (АГ) (n = 30)
Возраст, годы	r=0,11	r=0,24	r=0,24
ИВО, ед.	r=0,25	r=0,15	r=0,15
ОТ, см	r=0,23	r=0,24	r=0,10
ОТ/ОБ	r=0,29*	r=0,14	r=0,11
САД, мм рт.ст.	r=0,15	r=0,18	r=0,20
ДАД мм рт.ст	r=0,17	r =0,29	r =0,16
Глюкоза базал.	r=0,49*	r=0,35*	r=0,30*
Индекс НОМА-IR	r=0,45*	r =0,51*	r=0,30*
ТГ	r=0,26	r=0,18	r=0,22
ХС ЛПВП	r=-0,16	r=0,22	r=0,26
ХС ЛПНП	r =0,23	r=0,23	r =0,13
Мочевая кислота	r=0,20	r=0,57*	r=0,02
Адипонектин	r=-0,20	r=-0,10	r=-0,20
Резистин	r=0,35*	r=0,20	r=0,34*
Лептин	r=0,33*	r=0,40*	r=0,30*
FLI	r=0,50*	r=0,45*	r=0,29*
Цистатин С крови	r=0,35*	r=0,29*	r = 0,48*
Ноек, мл/мин/1,73 м ²	r=-0,23	r =0,10*	r = -0,29
СКД ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	r=-0,21	r =0,21	r=-0,20
Альбуминурия, мг/мл	r=0,64#	r=0,44*	r=0,74#

Примечания: * p < 0,05; # p < 0,01.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о повышении маркеров субклинического клубочкового повреждения у больных АГ вне зависимости от наличия ожирения. У больных АГ превалирующее значение в развитии АУ имеет уровень АД, дислипидемия и нарушения обмена мочевой кислоты, неблагоприятное сочетание ФР способствуют снижению СКФ. Ассоциация АГ с ожирением вносит дополнительный повреждающий ФР — адипокиновую активацию и ИР, которые также способствуют снижению функции почек: так, в 1-й группе 32% больных имели незначительное снижение СКФ, при этом более чем у половины (56,2%) снижение СКФ сопровождалось АУ. Снижение СКФ на фоне увеличения экскреции альбумина, VEGF и коллагена IV типа у больных АГ с малой длительностью заболевания может свидетельствовать об инициации процессов нефросклероза, сочетание АГ с ожирением усугубляет этот процесс за счет развития ИР и лептинорезистентности.

У больных с метаболически здоровым ожирением прогрессирование ИР сопряжено с повышением синтеза и экскреции VEGF, что можно расценивать как самый ранний маркер дисфункции эндотелия капилляров клубочка в условиях, когда АУ и СКФ остаются в пределах нормальных значений.

На первых этапах исследования установлена связь адипокиновой активации с маркерами хронического воспаления и дисфункции эндотелия. Для определения вклада системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в формирование кардиоренальных отношений проведен корреляционный анализ мочевой экскреции VEGF и альбумина с цитокинами, VEGF крови, ФР Виллебранда и ЭТ-1 (таблица 5.2.4).

Взаимосвязь альбуминурии (АУ) и мочевой экскреции VEGF с маркерами хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена					
	Группа 1 (ОО) (n = 90)		Группа 2 (МЗО) (n = 50)		Группа 3 (АГ) (n = 30)	
	АУ	VEGF моча	АУ	VEGF моча	АУ	VEGF моча
TNF- α , пг/мл	r=0,30*	r=0,30*	r=0,20	r=0,13	r=0,27	r=0,10
CRP-hs, мг/л	r=0,32*	r=0,40*	r=0,13	r=0,19	r=0,52*	r=0,12
IL-6, пг\мл	r=0,45*	r=0,32*	r=0,21	r=0,39*	r=0,16	r=0,28
VEGF, пг/мл (кровь)	r=0,44*	r=0,15	r=0,54*	r=0,60*	r=0,28	r=0,20
ФР Виллебранда %	r=0,11	r=0,24	r=0,09	r=0,20	r=0,19	r=0,20
ЭТ-1, фмоль/мл	r=0,19	r=0,30*	r=0,09	r=0,50*	r=0,26	r=0,50*

Примечания: * p < 0,05; # p < 0,01.

В 1-й и 3-й группах получена взаимосвязь АУ с CRP-hs, дополнительно в 1-й группе выявлена ассоциация с TNF- α , IL-6 и VEGF в крови. В 3-й группе отмечалась тенденция повышения альбуминурии по мере прогрессирования воспаления (TNF- α) и дисфункции эндотелия (VEGF в крови и ЭТ-1). В 1-й группе VEGF мочи имел взаимосвязи с маркерами системного воспаления (TNF- α , IL-6, CRP) и ЭТ-1.

Отсутствие связей VEGF мочи и крови у больных АГ, вероятно, обусловлено независимой секрецией VEGF в нефроне в ответ на локальную гипоксию, обусловленную перегрузкой давлением.

В 1-й и 3-й группах установлена взаимосвязь экскреции коллагена IV с уровнем IL-6 (r=0,52 и r=0,64; p<0,01) (рисунок 5.2.6), CRP-hs (r=0,40; p<0,05 и r=0,64; p=0,01), TNF- α (r=0,41 и r=0,44; p<0,05), ЭТ-1 (r=0,30 и

$r=0,34$; $p<0,05$) и VEGF в крови ($r=0,42$ и $r=0,54$; $p<0,05$). В 1-й группе также получена корреляция уровня коллагена IV с ФВ ($r=0,54$; $p<0,01$).

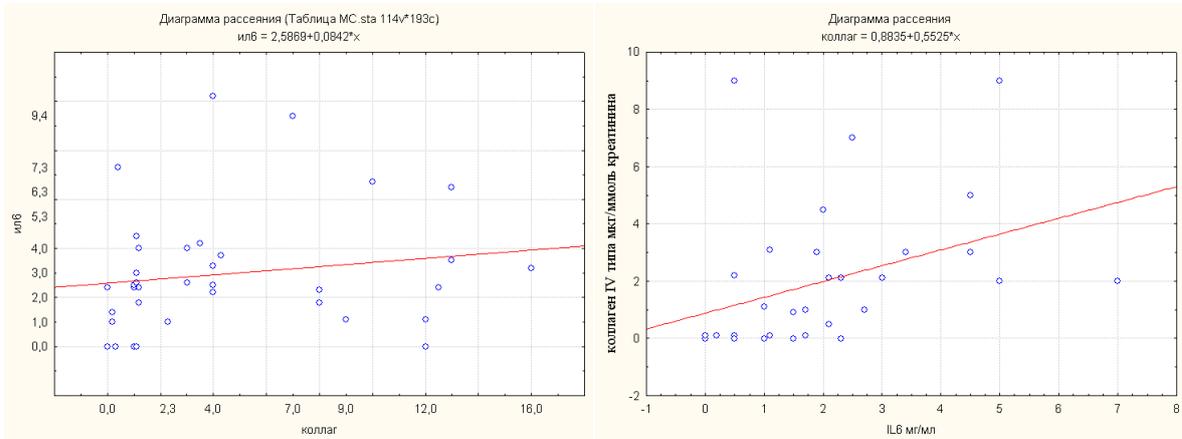


Рисунок 5.2.6. Взаимосвязь мочевой экскреции коллагена IV типа с сывороточным уровнем IL-6 в 1-й и 3-й группах.

Проведенный анализ взаимосвязи вегетативной реактивности с маркерами клубочкового повреждения показал наличие обратной связи между уровнем альбуминурии и К30/15 ($r=-0,48$; $p<0,05$), мочевой экскреции VEGF ($r=-0,38$; $p<0,05$) и изменением ЧСС при проведении пробы с глубоким управляемым дыханием ($r=-0,51$; $p<0,01$) в группе ОО (рисунок 5.2.7).

Полученные данные свидетельствуют о значимом вкладе системного воспаления и дисфункции эндотелия в развитие субклинического гломерулярного повреждения и снижения функции почек у больных АГ вне зависимости от наличия ожирения.

Сочетание АГ с ожирением и вегетативной дисфункцией усугубляет данные связи, способствуя прогрессированию повреждения почки.

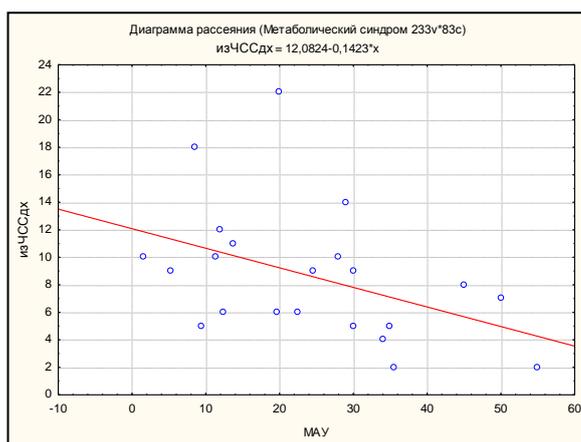


Рисунок 5.2.7. Взаимосвязь между альбуминурией и изменением ЧСС в пробе с глубоким управляемым дыханием в группе осложненного ожирения.

Во 2-й группе альбуминурия и мочевая экскреция VEGF имели ассоциации с уровнем VEGF в крови, дополнительно получена связь мочевого уровня VEGF с IL-6 крови и ЭТ-1. Полученный результат в большей степени свидетельствует об активации защитных механизмов эндотелия капилляров клубочка в ответ на проявления системной дисфункции эндотелия, отсутствие повышенных значений альбумина и коллагена IV в моче подтверждают это положение. Полученная взаимосвязь IL-6 крови с мочевой экскрецией VEGF говорит о вкладе системного воспаления в развитие эндотелиальной дисфункции, в том числе и на уровне нефрона.

Проведен анализ факторов, которые могли бы прогнозировать переход метаболически здорового ожирения в метаболически осложненное ожирение со снижением функции почек. В ходе работы была разработана математическая мультифакторная модель, которая включила в себя следующие параметры: глюкоза, мочевая экскреция VEGF и CRP-hs.

Уравнение множественной регрессии:

$$Y = -0,8258 + 0,3636 X_1 + 0,0077 X_2 + 0,0556 X_3,$$

где Y — прогнозируемое значение прогрессирования ожирения с ренальной дисфункцией ($\leq 1,7$ — метаболически здоровое ожирение; $> 1,7 < 1,9$ — метаболически осложненное ожирение с нормальной функцией почек; $\geq 1,9$ —

метаболически осложненное ожирение с нарушением функции почек); X_1 — глюкоза крови (ммоль/л), X_2 — VEGF мочи (пг/мл), X_3 — CRP-hs (мг/л).

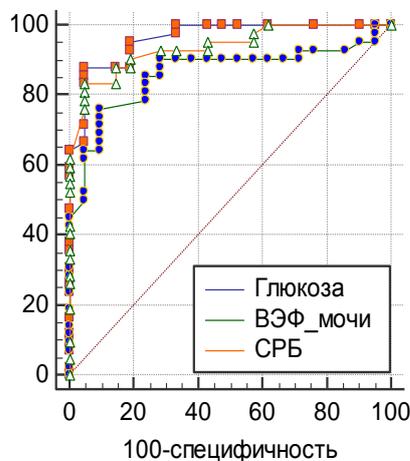


Рисунок 5.2.8. ROC кривые для глюкозы (●), CRP-hs (□) и VEGF мочи (◇).

Модель является эффективной (коэффициент множественной корреляции $R = 0,794$; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет $R^2 100 = 63,1\%$), статистически значимой (критерий $F = 33,603$; $p < 0,0001$), обладает хорошими показателями адекватности:

Диагностические характеристики	Значения, %
Чувствительность тестовой методики	100
Специфичность тестовой методики	85,7
Показатель воспроизводимости	93,3
Показатель соответствия	95,2

Предсказательную ценность оценивали по шкале значений под ROC кривой (AUC). Площадь ROC кривой для глюкозы как предиктора формирования метаболически осложненного ожирения составила $0,961 \pm 0,02$ (доверительный интервал $0,880-0,994$), $p < 0,0001$. Индекс Юдинга для глюкозы составил $0,83$. Пороговое значение глюкозы $5,4$ ммоль/л как предиктора формирования метаболически осложненного ожирения с оптимальной СКФ, при чувствительности и специфичности $88,1\%$ и $95,24\%$ соответственно. Пороговое значение глюкозы $5,5$ ммоль/л как предиктора формирования метаболически

осложненного ожирения со сниженной СКФ, при чувствительности и специфичности 55% и 100% соответственно (рисунок 5.2.9).

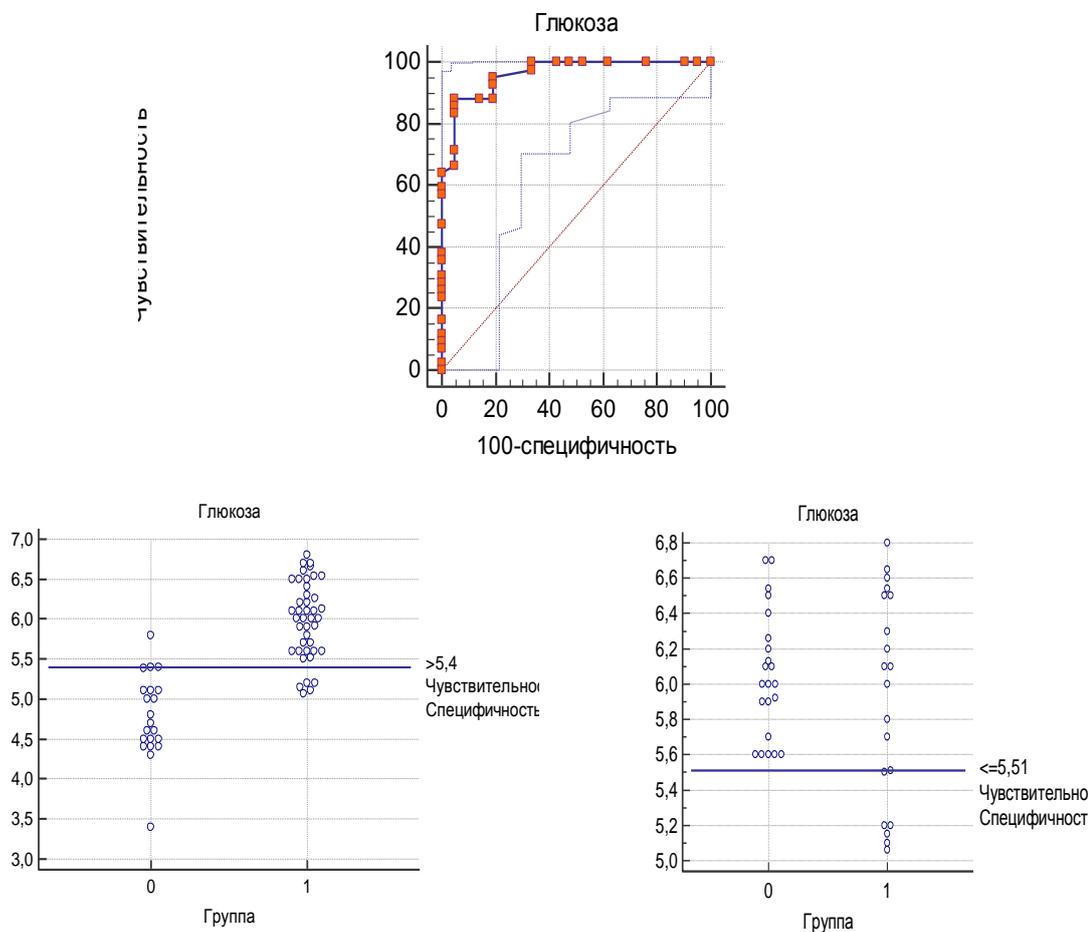


Рисунок 5.2.9. ROC кривая для глюкозы как предиктора формирования метаболически осложненного ожирения.

Площадь под ROC кривой для CRP-hs как предиктора формирования метаболически осложненного ожирения составила $0,938 \pm 0,02$ (доверительный интервал $0,848-0,983$), $p < 0,0001$. Индекс Юдинга для CRP-hs составил 0,78. Пороговое значение CRP-hs > 4 мг/л как предиктора формирования метаболически осложненного ожирения с оптимальной СКФ, при чувствительности и специфичности 83,3% и 95,20% соответственно. Пороговое значение CRP-hs $> 4,6$ мг/л как предиктора формирования метаболически осложненного ожирения со сниженной СКФ, при чувствительности и специфичности 95% и 50% соответственно (рисунок 5.2.10).

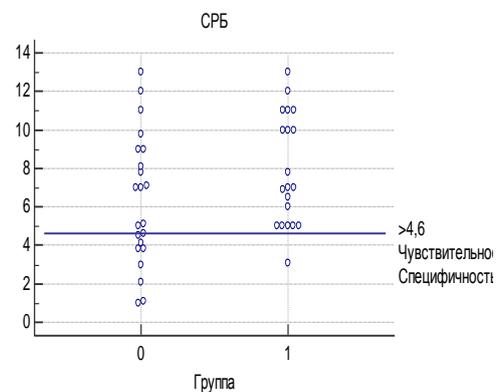
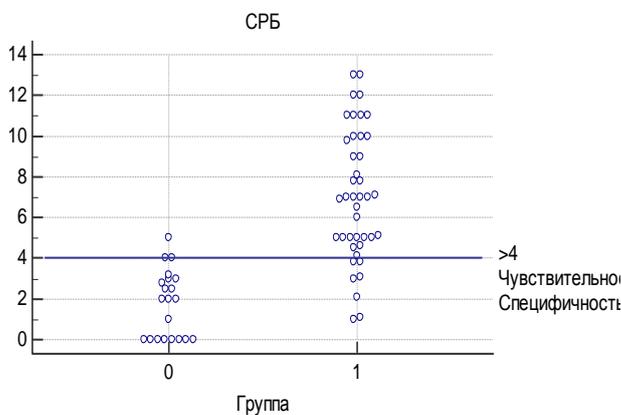
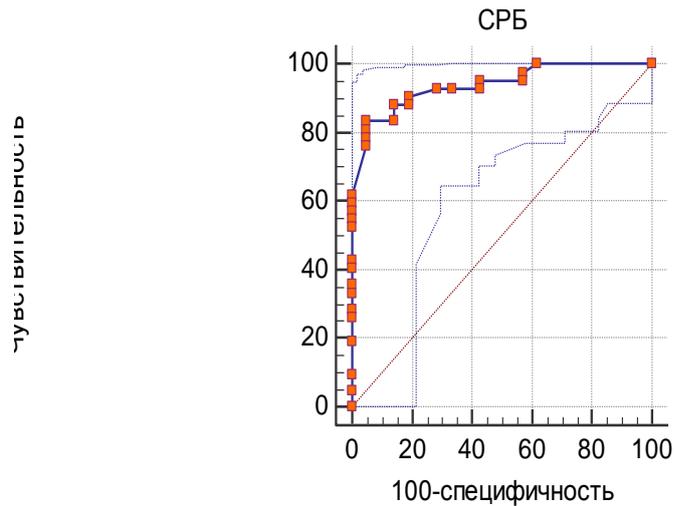


Рисунок 5.2.10. ROC кривая для CRP-hs как предиктора формирования метаболически осложненного ожирения.

Площадь под ROC кривой для VEGF мочи как предиктора формирования метаболически осложненного ожирения, составила $0,863 \pm 0,04$ (доверительный интервал $0,753-0,937$), $p < 0,0001$. Индекс Юдинга для CRP-hs составил 0,66. Пороговое значение VEGF > 5 пг/мл как предиктора формирования метаболически осложненного ожирения с оптимальной СКФ, при чувствительности и специфичности 76,2% и 90,5% соответственно. Пороговое значение VEGF $> 56,7$ пг/мл как предиктора формирования метаболически осложненного ожирения со сниженной СКФ, при чувствительности и специфичности 95% и 50% соответственно (рисунок 5.2.11).

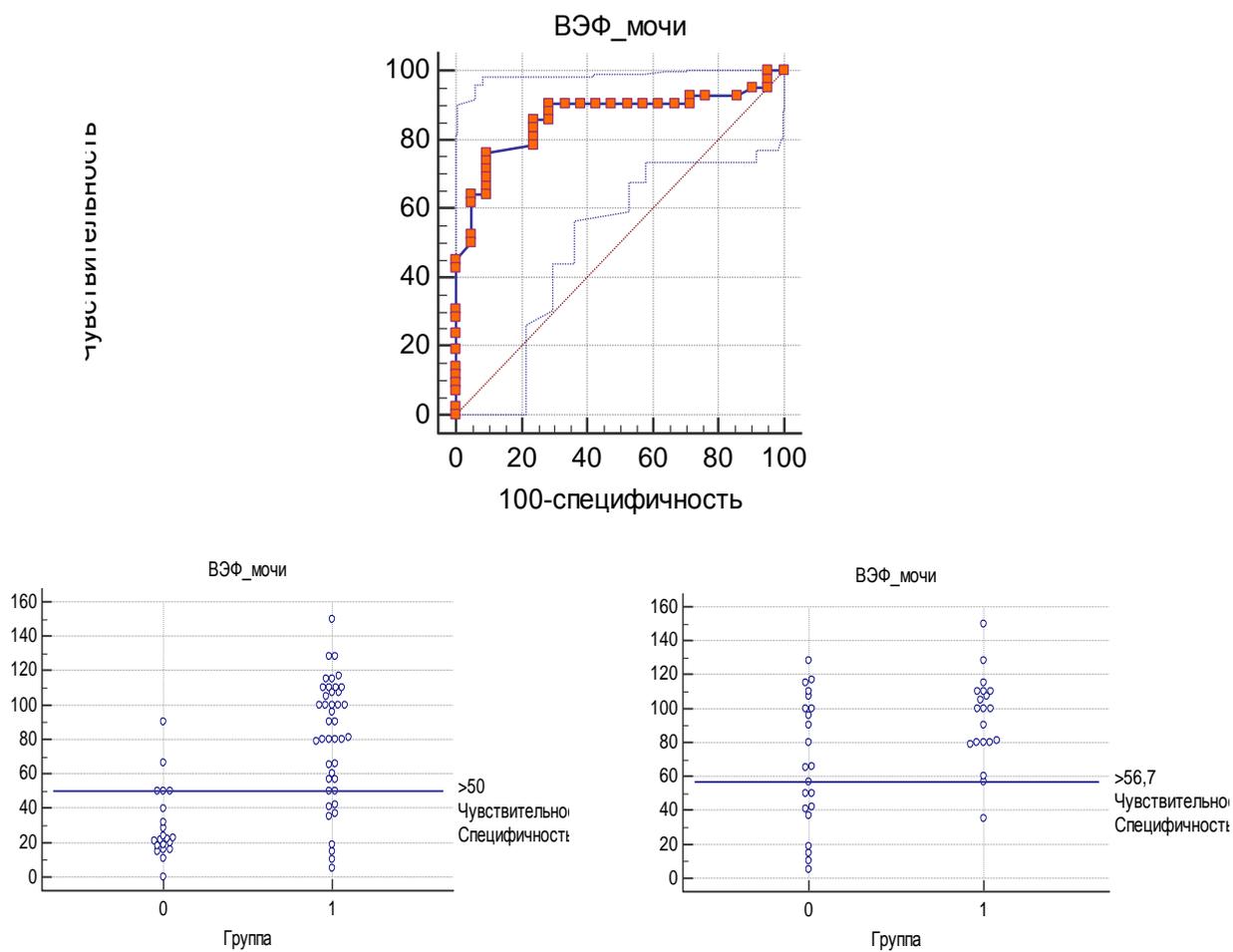


Рисунок 5.2.11. ROC кривая для VEGF мочи как предиктора формирования метаболически осложненного ожирения.

Таким образом, увеличение глюкозы крови $> 5,5$ ммоль/л в сочетании со значениями сывороточного уровня CRP-hs $> 4,6$ мг/л и мочевой экскреции VEGF $> 56,7$ пг/мл сопряжено с развитием метаболически осложненного ожирения со сниженной функцией почек.

Полученная модель с высокой степенью достоверности позволяет диагностировать раннюю ренальную дисфункцию у больных с ожирением, когда уровень СКФ и АУ остаются в пределах нормальных значений, что позволит определять тактику ведения пациентов.

5.3. Взаимосвязь маркеров субклинического канальцевого повреждения почек с их функциональным состоянием, клиническими и гормонально-метаболическими показателями, маркерами хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции у лиц с разными фенотипами ожирения.

В настоящее время большое внимание исследователей привлекает изучение канальцевой дисфункции почек в группах больных с кардиальной патологией. Существует мнение, что повреждение канальцев предшествует снижению функции клубочков [5, 6, 58]. Мы изучили мочевую экскрецию маркеров субклинического повреждения канальцевого аппарата почек (цистатина С, NGAL, IL-6, IL-18, IL-17) в группах и оценили взаимосвязь указанных маркеров с антропометрическими, гормонально-метаболическими параметрами, гормонами жировой ткани, индексами инсулинорезистентности и лептинорезистентности с функциональным состоянием почек, маркерами хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Сравнительный анализ маркеров в группах выявил превалирование значений мочевой экскреции цистатина С, NGAL, IL-6, IL-18, IL-17 в 1-й группе. В 3-й группе значения цистатина С, NGAL, IL-6, IL-17 преобладали над таковыми во 2-й и контрольной группах. Во 2-й группе значения цистатина С в моче были выше, чем в группе контроля, тогда как по другим маркерам различий не получено (таблица 5.3.1). Значения цистатина С более 90 нг/мл в 1-й группе были выявлены в 11,1% случаев, во 2-й, 3-й и контрольной группах пациентов с повышением референсного значения мочевой экскреции цистатина С не выявлено ($\chi^2 = 5,2$; $p = 0,02$).

Таблица 5.3.1

Маркеры субклинического канальцевого повреждения почек в группах

Показатель	Медианы [25; 75% перцентиль]				
	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)	p

	Kruskal-Wallis test H (2,N = 220); Mann — Whitney U-test				
Цистатин С в моче, нг/мл	33 [18,5; 55,0]	22 [3,4; 33,0]	26 [3,3; 41,0]	8,5 [3,0; 19,5]	p = 0,1 p₁₋₃ = 0,04 p₁₋₄ = 0,001 p₂₋₄ = 0,02 p₂₋₃ = 0,08 p₃₋₄ = 0,01 p₁₋₂ = 0,04
NGAL, нг/мл	0,15 [0,01; 0,24]	0,04 [0,0; 0,05]	0,10 [0,0; 0,15]	0,03 [0,0; 0,05]	p = 0,06 p_{1-2;1-4} = 0,03 p₁₋₃ = 0,3 p₂₋₃ = 0,04 p₃₋₄ = 0,04 p₂₋₄ = 0,7
IL-18, пг/мл	0,33 [0,18; 0,41]	0,16 [0,06; 0,30]	0,15 [0,01; 0,22]	0,14 [0,0;0,22]	p=0,07 p_{1-2;1-3;1-4}=0,01 p₃₋₄ = 0,7 p_{2-3;2-4}= 0,4
IL-6, пг/мл (моча)	0,8 [0,0; 1,2]	0,0 [0,0; 0,05]	0,31 [0,0;0,5]	0,0 [0,0;0,04]	p = 0,2 p_{1-2;1-3;1-4} = 0,03 p_{3-2;3-4} = 0,04 p₂₋₄= 0,9
IL-17, пг/мл (моча)	0,5 [0,3; 0,6]	0,0 [0,0; 0,00]	0,2 [0,0; 0,5]	0,0 [0,0; 0,00]	p = 0,1 p_{1-2;1-4} = 0,03 p_{3-2;3-4} = 0,03 p₂₋₄ = 0,9 p₁₋₃ = 0,7

У лиц с ожирением получены ассоциации мочевого цистатина С с ИВО, ОТ/ОБ, уровнем глюкозы и НОМА, мочевой кислотой, ТГ, лептином, FLI и резистином. Дополнительно в 1-й группе установлена отрицательная связь с адипонектином (таблица 5.3.2).

Таблица 5.3.2

Взаимосвязи мочевого экскреции цистатина С с клинико-метаболическими, гормональными показателями в группах

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена		
	Группа 1 (ОО) (n = 90)	Группа 2 (МЗО) (n = 50)	Группа 3 (АГ) (n = 30)

Возраст	r=0,21	r=0,14	r=0,24
ИВО	r=0,35*	r=0,25	r=0,27
ОГ	r=0,41*	r=0,30*	r=0,20
ОГ/ОБ	r=0,45*	r=0,27*	r=0,10
САД	r=0,15	r=0,14	r=0,20
ДАД	r=0,20	r =0,24	r =0,26
Глюкоза базал.	r=0,45*	r=0,37*	r=0,16
Индекс НОМА-IR	r=0,50*	r =0,42*	r=0,10
ТГ	r=0,33*	r=0,30*	r=0,27*
ХС ЛПВП	r=-0,42*	r=0,22	r=-0,30*
ХС ЛПНП	r=0,21	r=0,23	r =0,13
Мочевая кислота	r=0,31*	r=0,30*	r=0,48*
Адипонектин	r=-0,50*	r=-0,27	r=-0,20
Резистин	r=0,40*	r=0,31*	r=0,15
Лептин	r=0,30*	r=0,29*	r=0,27
FLI	r=0,31*	r=0,29*	r=0,29

Примечание: * p < 0,05; # p < 0,01.

В 3-й группе цистатин С в моче имел положительную связь с ТГ, уровнем мочевой кислоты и отрицательную с ХС ЛПВП. Таким образом, у больных с ожирением цистатин С увеличивался по мере прогрессирования висцерального ожирения, адипокиновой активации, ИР и лептинорезистентности, у пациентов с АГ — по мере прогрессирования дислипидемии и нарушения обмена мочевой кислоты.

В группах пациентов с ожирением получена сильная связь между мочевой экскрецией цистатина С с объемом внеклеточной (r = 0,71 и r = 0,61; p < 0,001) и общей жидкости (r = 0,61 и r = 0,51; p < 0,01), излированно в 1-й группе также установлена положительная корреляция доли жировой массы с уровнем цистатина С в моче (r = 0,75; p < 0,001).

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязи мочевого уровня цистатина С с маркерами клубочкового повреждения (АУ, мочевая экскреция VEGF) во всех группах. В 1-й и 3-й группах также получена зависимость с коллагеном IV типа. Исследование не выявило связей мочевого экскреции цистатина С с СКФ по обеим формулам, однако в 1-й группе отмечалась тенденция к снижению СКФ (таблица 5.3.3).

Таблица 5.3.3

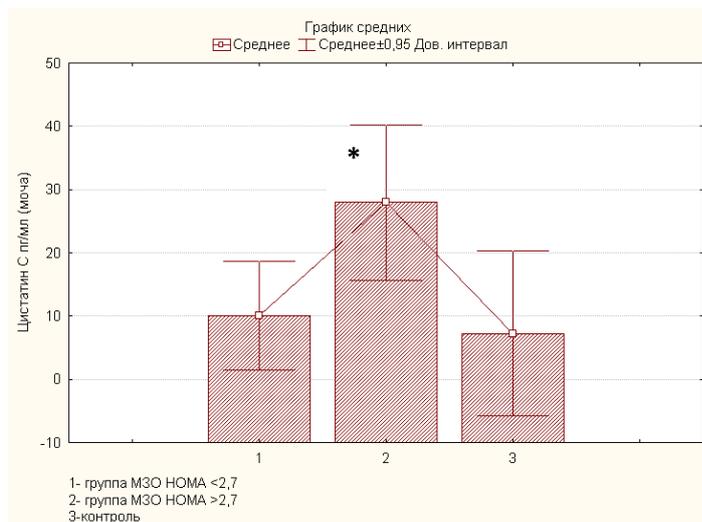
Взаимосвязи мочевого экскреции цистатина С с уровнем СКФ и маркерами клубочкового повреждения в группах

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена		
	Группа 1 (ОО) (n = 90)	Группа 2 (МЗО) (n = 50)	Группа 3 (АГ) (n = 30)
Цистатин С крови	r = 0,30*	r = 0,16	r = 0,14
Ноек, мл/мин/1,73 м ²	r = -0,23	r = -0,10	r = -0,20
СКД EPI, мл/мин./ 1,73 м ²	r = -0,29	r = 0,11	r = -0,27
Альбуминурия, мг/мл	r = 0,60#	r = 0,27	r = 0,32*
VEGF, пг/мл (моча)	r = 0,50#	r = 0,60#	r = 0,48*
Коллаген IV типа, мкг/ммоль креатинина (моча)	r = 0,31*	r = 0,11	r = 0,41*

Примечания: *p < 0,05; # p < 0,01.

Необходимо отметить, что у лиц с МЗО отмечалась тенденция к увеличению мочевого экскреции цистатина С по мере увеличения АУ (p=0,06). Мы провели анализ маркеров канальцевого повреждения в подгруппах в зависимости от чувствительности к инсулину: достоверных различий значений NGAL, IL-6, IL-17, IL-18 не получено. В подгруппе с НОМА $\geq 2,7$ мочевого экскреции цистатина С была выше, чем в подгруппе с нормальной чувствительностью к инсулину (10 [3,3; 18,6] и 25 [3,0; 34]; p=0,02), обращает внимание, что

цистатин С в группе МЗО с НОМА $< 2,7$ не имел различий с группой контроля (10 [3,3; 18,6] и 8,5 [3,0; 19,5]; $p > 0,05$) (рисунок 5.3.1).



Примечание: * $p < 0,05$.

Рисунок 5.3.1. Значения мочевого экскреции цистатина С в подгруппах с НОМА-IR $< 2,7$ и $\geq 2,7$.

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что мочевого уровень цистатина С является ранним индикатором субклинического канальцевого, а мочевого экскреция цистатина С — маркером клубочкового повреждения у больных ожирением. Иницирующим фактором формирования ранних тубулярных и клубочковых нарушений у лиц с ожирением без метаболических нарушений является эндотелиальная дисфункция, которая усугубляется по мере прогрессирования инсулино- и лептинорезистентности.

Следует отметить, что пороговые значения маркеров канальцевого повреждения разработаны для выявления острого почечного повреждения, в связи с этим не выявлено высоких значений NGAL ($> 9,8$ нг/мл) и мочевого экскреции цитокинов (> 10 пг/мл) в группах. Тем не менее полученные достоверные различия с группой здоровых респондентов позволяют говорить о наличии субклинического канальцевого повреждения у больных АГ и ожирением.

В 1-й и 3-й группах получены ассоциации NGAL с уровнем САД ($r=0,45$ и $r=0,39$), ДАД ($r=0,50$ и $r=0,47$), АУ ($r=0,35$ и $r=0,30$), мочевой экскреции VEGF ($r=0,58$ и $r=0,28$) ($p < 0,05$) и цистатина С ($r=0,70$ и $r=0,80$; $p < 0,001$). Также у пациентов с ОО установлены положительные корреляции с уровнем резистина ($r=0,37$; $p < 0,05$), коллагеном IV типа ($r=0,40$; $p < 0,05$) и отрицательная связь NGAL с СКФ по формуле СКД EPI (рисунок 5.3.2), тогда как в 3-й группе отмечалась тенденция к снижению СКФ по мере увеличения NGAL ($r=-0,27$; $p=0,05$). Во 2-й группе значимых связей не установлено.

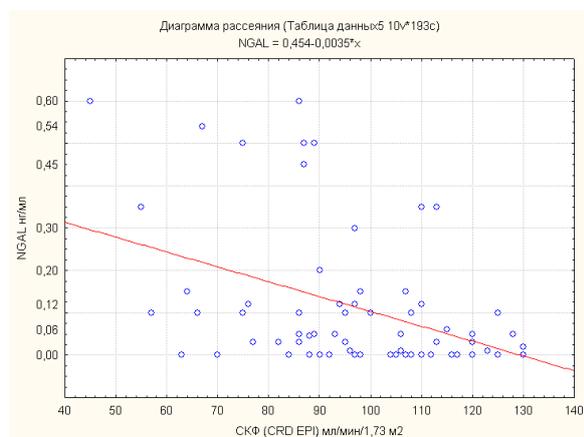


Рисунок 5.3.2. Взаимосвязь NGAL с СКФ (СКД EPI) ($r=-0,34$; $p=0,04$) в 1-й группе.

Нами проанализированы ассоциации NGAL и мочевой экскреции цистатина С с маркерами хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции в группах (таблица 5.3.4).

Таблица 5.3.4

Взаимосвязь NGAL и мочевой экскреции цистатина С с маркерами хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена					
	Группа 1 (ОО) (n = 90)		Группа 2 (МЗО) (n = 50)		Группа 3 (АГ) (n = 30)	
	NGAL	Цистатин С	NGAL	Цистатин С	NGAL	Цистатин С

TNF- α , пг/мл	r=0,30*	r=0,28*	r=0,10	r=-0,12	r=0,10	r=-0,15
CRP-hs, мг/л	r=0,43*	r=0,30*	r=-0,17	r=0,20	r=-0,17	r=-0,17
IL-6, пг/мл	r=0,12	r=-0,18	r=0,01	r=0,12	r=0,29	r=0,10
VEGF, пг/мл (кровь)	r=0,29*	r=-0,20	r=0,09	r=0,28*	r=0,27	r=-0,10
ФР Виллебран- да, %	r=0,27*	r=0,29*	r=0,22	r=0,11	r=0,21	r=0,51*
ЭТ-1, фмоль/мл	r=0,30*	r=0,28*	r=0,18	r=0,34*	r=0,32*	r=0,42*

Примечание: * p < 0,05; # p < 0,01.

У пациентов с АГ установлена ассоциация NGAL с ЭТ-1 и VEGF, в 1-й группе также выявлена связь с TNF- α , CRP и ФВ; в группе МЗО значимых связей не установлено. В подгруппах МЗО с HOMA-IR < 2,7 и \geq 2,7 не выявлено достоверных различий значений NGAL.

Мочевой уровень цистатина С в 1-й и 3-й группах имел связь с фактором Виллебранда и ЭТ-1, дополнительно в 1-й группе получена корреляция с TNF- α и CRP; во 2-й группе установлена связь с ЭТ-1 и VEGF.

Полученные ассоциации NGAL и цистатина С в моче с уровнем АД, адипокинами, маркерами хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции подтверждают наличие сочетанного негативного влияния кардиометаболических нарушений на канальцевый эпителий у больных с осложненным ожирением.

У лиц с МЗО ассоциации мочевого цистатина С с маркерами эндотелиальной дисфункции свидетельствуют об инициации дисфункции эпителия канальцев как результата системной реакции эндотелия на увеличение объема жировой ткани, что подтверждается полученными связями с АУ.

В 1-й группе получена связь мочевого экскреции IL-17 с НОМА-IR ($r=0,29$; $p<0,05$), TNF- α ($r=0,30$; $p<0,05$), IL-18 в моче ($r=0,32$; $p<0,05$), также отмечалась тенденция увеличения роста IL-17 по мере увеличения цистатина С сыворотки ($r=0,29$; $p=0,05$).

Во 2-й и 3-й группах значимых связей не выявлено, однако в 3-й группе также наблюдалась тенденция к увеличению IL-17 по мере снижения СКФ ($r=-0,27$; $p=0,05$).

Исследование выявило ассоциации мочевого экскреции IL-6 с НОМА-IR и уровнем САД в 1-й и 3-й группах, также отмечалась тенденция к увеличению экскреции IL-6 по мере увеличения глюкозы крови. Значимых взаимодействий с гормональными показателями, показателями липидного обмена не было выявлено во всех группах сравнения.

Повышение мочевого экскреции IL-18 имело положительную связь с НОМА-IR; установлена тенденция к увеличению IL-18 по мере повышения концентрации мочевого кислоты в группах с ожирением, дополнительно в группах с АГ получены корреляции с уровнем САД, а в 1-й группе определены ассоциации с адипокинами и индексом свободного лептина (таблица 5.3.5).

Таблица 5.3.5

Взаимосвязи мочевого экскреции IL-6 и IL-18 с клинико-метаболическими, гормональными показателями в группах

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена					
	Группа 1 (ОО) (n = 90)		Группа 2 (МЗО) (n = 50)		Группа 3 (АГ) (n = 30)	
	IL-6	IL-18	IL-6	IL-18	IL-6	IL-18
Возраст	$r=0,29$	$r=0,26$	$r=0,19$	$r=0,16$	$r=0,19$	$r=0,16$
ИВО	$r=0,22$	$r=0,22$	$r=0,12$	$r=0,11$	$r=0,27$	$r=0,12$
ОТ	$r=0,24$	$r=0,16$	$r=0,11$	$r=0,16$	$r=0,14$	$r=0,18$

ОТ/ОБ	r=0,22	r=0,11	r=0,16	r=0,17	r=0,12	r=0,20
САД	r=0,29*	r=0,29*	r=0,13	r=0,12	r=0,29*	r=0,27*
ДАД	r=0,28	r=0,28	r=0,27	r=0,14	r=0,20	r=0,24
Глюкоза базал.	r=0,27	r=0,15	r=0,23	r=0,10	r=0,27	r=0,15
Индекс НОМА-IR	r=0,29*	r=0,29*	r=0,26	r=0,29*	r=0,27	r=0,26
ТГ	r=0,22	r=0,22	r=0,12	r=0,12	r=0,22	r=0,11
ХС ЛПВП	r=0,12	r=-0,33*	r=0,21	r=0,12	r=0,20	r=0,20
ХС ЛПНП	r=0,22	r=0,22	r=0,13	r=0,13	r=0,23	r=0,23
Мочевая кислота	r=0,16	r=0,26	r=0,29*	r=0,27	r=0,16	r=0,26
Адипонек- тин	r=0,16	r=-0,36*	r=-0,16	r=-0,22	r=-0,16	r=-0,26
Резистин	r=0,26	r=0,36*	r=0,26	r=0,16	r=0,16	r=0,22
Лептин	r=0,10	r=0,30*	r=0,30	r=0,26	r=0,15	r=0,10
FLI	r=0,15	r=0,40*	r=0,24	r=0,26	r=0,20	r=0,14

Примечания: * $p < 0,05$; # $p < 0,01$.

Результаты исследования доказывают, что у больных АГ, вне зависимости от наличия ожирения, значимый вклад в дисфункцию канальцев вносит повышение АД и нарушение обмена мочевой кислоты. Связь маркеров субклинического повреждения канальцев с адипокинами у больных осложненным ожирением свидетельствует о значении гормональной активации жировой ткани в формирование канальцевой дисфункции. Полученные ассоциации маркеров канальцевой дисфункции с уровнем мочевой кислоты у больных неосложненным ожирением подтверждают роль мочевой кислоты в повреждении канальцевого эпителия.

Следующим этапом работы было установление ассоциаций мочевой экскреции цитокинов с СКФ и маркерами субклинического повреждения почек. В 1-й и 3-й группах мочевая экскреция ИЛ-6 коррелировала с АУ и мочевым цистатином С, в 1-й группе — с мочевым VEGF, а в 3-й — отмечена положительная тенденция. Во 2-й группе отмечалась тенденция повышения экскреции ИЛ-6 по мере увеличения АУ (таблица 5.3.6).

Таблица 5.3.6

**Взаимосвязи мочевой экскреции ИЛ-6 и ИЛ-18
с уровнем СКФ и маркерами субклинического клубочкового
и канальцевого повреждения в группах**

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена					
	Группа 1 (ОО) (n = 90)		Группа 2 (МЗО) (n = 50)		Группа 3 (АГ) (n = 30)	
	ИЛ-6	ИЛ-18	ИЛ-6	ИЛ-18	ИЛ-6	ИЛ-18
Цистатин С крови	r=0,05;	r=-0,25	r=0,01	r=-0,10	r=0,09	r=0,20
Ноек, мл/мин./1,73 м ²	r=0,13	r=-0,27*	r=0,02	r=-0,20	r=0,17	r=-0,14
СКД EPI, мл/мин./1,73 м ²	r=-0,20	r=-0,30*	r=0,01	r=-0,24	r=-0,29	r=-0,28
АУ, мг/мл	r=0,38*	r=0,30*	r=0,28;	r=-0,24;	r=0,28*	r=0,30*
VEGF, пг/мл (моча)	r=0,45*	r=0,25	r=0,12	r=-0,13	r=0,25	r=0,24
Коллаген IV типа, мкг/ммоль креатинина (моча)	r=0,20	r=0,40*	r=0,01	r=0,14	r=0,20	r=0,24
Цистатин С (моча), нг/мл	r=0,42*	r=0,52#	r=0,12	r=0,28	r=0,32*	r=0,70#
NGAL (моча), нг/мл	r=0,15	r=0,55#	r=0,09	r=0,55#	r=0,25;	r=0,67#

IL-6 (моча)	—	r=0,32*	—	r=0,40*	—	r=0,30*
IL-17	r=0,26*	r=0,32*	r=0,22	r=0,20;	r=0,19	r=0,24
IL-18	r=0,32*	—	r=0,40*	—	r=0,30*	—

Примечания: * p < 0,05; # p < 0,01.

Следует отметить, что мочевая экскреция IL-18 в 1-й и 3-й группах положительно коррелировала с АУ, мочевым цистатином С и NGAL и IL-6 в моче, дополнительно в 1-й группе установлена ассоциация с коллагеном IV типа. Связь экскреции IL-18 с СКФ по обеим формулам установлена в 1-й группе, тогда как в 3-й наблюдалась лишь тенденция к снижению СКФ. Во 2-й группе получена связь IL-18 с NGAL и тенденция увеличения экскреции IL-18 по мере роста уровня мочевого цистатина С.

Отсутствие достоверной связи повышенной экскреции мочевого IL-18 со снижением функционального состояния почек в группах АГ без ожирения и неосложненного ожирения может свидетельствовать о раннем повреждении канальцев, когда функция почек остается сохранной. Ассоциация АГ с ожирением и метаболическими нарушениями приводит к повреждению клубочков и канальцев, приводящему к снижению функции почек и прогрессированию процессов фиброза, что подтверждается связями с коллагеном IV типа.

Следующим этапом работы было выявление связей маркеров канальцевого повреждения с маркерами субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции.

В группах с АГ уровень мочевой экскреции IL-6 был связан с TNF- α , дополнительно в 1-й группе получена связь IL-6 с CRP и ЭТ-1. В 3-й и 2-й группах — отмечалась тенденция к повышению экскреции IL-6 с ростом ЭТ-1 (таблица 5.3.7).

Взаимосвязь мочевой экскреции IL-18 и IL-6 с маркерами хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена					
	Группа 1 (ОО) (n = 90)		Группа 2 (МЗО) (n = 50)		Группа 3 (АГ) (n = 30)	
	IL-6	IL-18	IL-6	IL-18	IL-6	IL-18
TNF- α , пг/мл	r=0,30*	r=0,29*	r=0,12	r=-0,13	r=0,28	r=0,20
CRP-hs, мг/л	r=0,27*	r=0,40*	r=0,23	r=0,18	r=0,25	r=0,23
IL-6, пг\мл	r=0,03	r=0,29*	r=0,13	r=0,12	r=0,26	r=0,14
VEGF, пг/мл (кровь)	r=0,03	r=0,25	r=0,12	r=0,20	r=0,06	r=0,20
ФР Виллебранда %	r=0,13	r=0,32*	r=0,19	r=0,18	r=0,11	r=0,29*
ЭТ-1, фмоль/мл	r=0,30*	r=0,28*	r=0,28	r=0,16	r=0,27	r=0,37*

Примечания: * p < 0,05; # p < 0,01.

Мочевая экскреция IL-18 увеличивалась по мере увеличения ЭТ-1 в группах с АГ, также в этих группах получена связь IL-18 с ФВ, дополнительно в 1-й группе установлены корреляции с CRP-hs, IL-6 и TNF- α . Во 2-й группе значимых ассоциаций не получено. Таким образом, для больных метаболически неосложненным ожирением определение мочевой экскреции NGAL, IL-6, IL-17 и IL-18 не является диагностически значимым для выявления раннего тубулярного повреждения.

У больных с АГ, вне зависимости от наличия ожирения, к маркерам раннего повреждения канальцев можно отнести мочевой цистатин С, NGAL, IL-6 и IL-17, тогда как у больных с АГ в сочетании с ожирением мочевой IL-18 также является важным маркером в диагностике канальцевого повреждения. Повышение экскреции NGAL и IL-18 в моче у больных ОО в сочетании с АГ отражает более глубокое повреждение канальцев, сопровождающееся

тенденцией к снижению СКФ. Мочевая экскреция маркеров дисфункции канальцев увеличивается по мере повышения уровня АД, мочевой кислоты, гормональной активности жировой ткани, субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции. Данные связи, оказывая негативное влияние на нефрон, приводят к снижению функции почек и развитию нефросклероза.

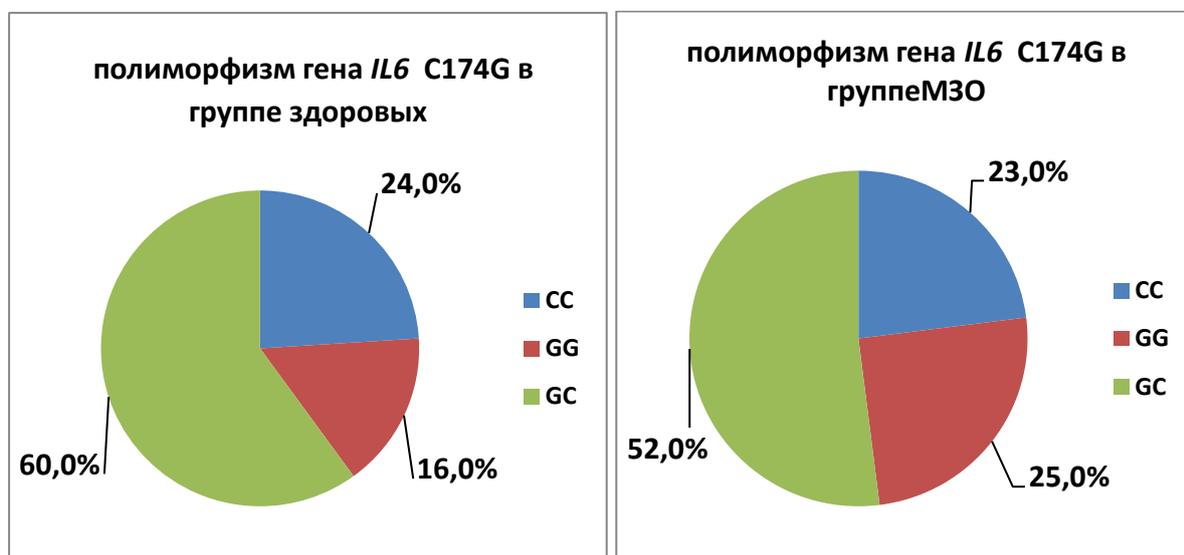
У больных ожирением, вне зависимости от фенотипа, ранним маркером канальцевого повреждения является мочевая цистатин С, экскреция которого увеличивается по мере роста доли жировой ткани и объема внутриклеточной и общей жидкости в организме. У больных с МЗО мочевая экскреция цистатина С повышается по мере прогрессирования ИР и эндотелиальной дисфункции, тогда как у больных с ОО дополнительный вклад в тубулярное повреждение вносят гормональная активность жировой ткани и хроническое субклиническое воспаление, способствующее снижению СКФ и прогрессированию фиброза в почке.

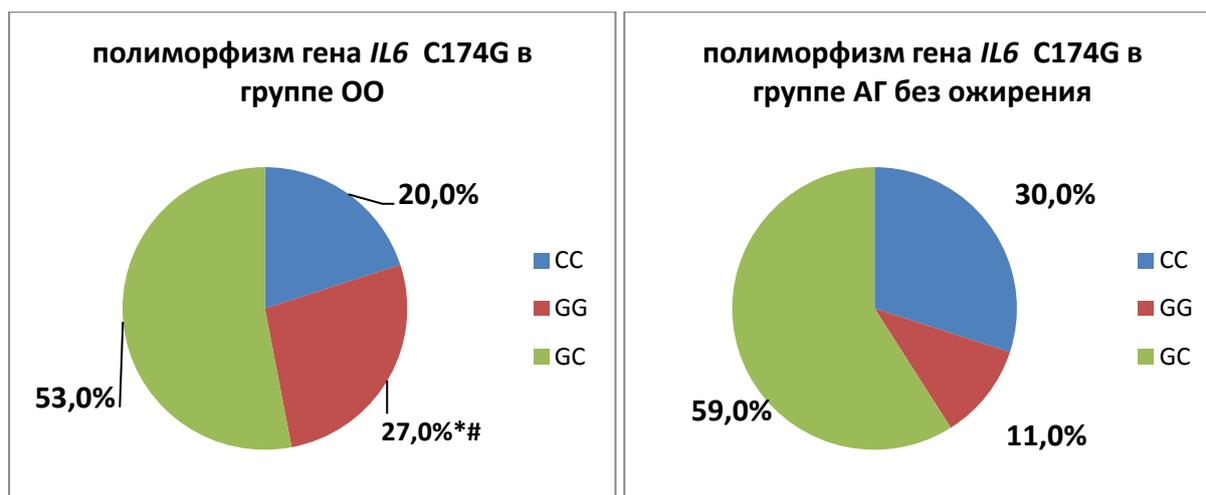
ГЛАВА 6

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C-344T), ADRB1 (Gly389Arg) И ADRB2 (Arg16Gly) У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ

6.1. Исследование комбинаций аллельных вариантов генов системного воспаления и эндотелиальной дисфункции (TNF- α -308GA (rs 1800629), IL-6-174CG (rs 1800795) и VEGF-634G/C (rs 2010963) в когортах здоровых лиц и пациентов с ожирением

При изучении распространенности генотипов и аллелей полиморфизма C174G гена IL-6 в когортах здоровых и пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп установлено преобладание носительства генотипа CG ($\chi^2_{1-4}=1,9$; $p=0,54$; QR=0,78), ($\chi^2_{2-4}=1,23$; $p=0,47$; QR=0,71) и ($\chi^2_{3-4}=0,47$; $p=1,0$; QR=1,00) случаев соответственно. В 1-й группе пациентов достоверно чаще встречался GG-вариант гена IL-6 (-174CG) ($\chi^2_{1-4}=2,90$; $p=0,04$; QR=2,00) в сравнении с группой контроля и 3-й группой — ($\chi^2_{1-3}=3,0$; $p=0,04$; QR=2,00) (рисунок 6.1).





Примечания: * — значимость различий исследуемых групп больных с группой контроля; # — значимость различий между группами больных ($p < 0,05$).

Рисунок 6.1. Полиморфизм гена *IL6* (-174CG) в группах.

Достоверных различий в частоте встречаемости аллеля G гена *IL-6* (C174G) в группах больных 1-й ($\chi^2=1,33$; $p=0,25$; QR=1,39), 2-й ($\chi^2=0,47$; $p=0,25$; QR=1,27) и 3-й групп ($\chi^2=0,35$; $p=0,56$; QR=0,80) в сравнении с когортой доноров также не выявлено (рисунок 6.2).

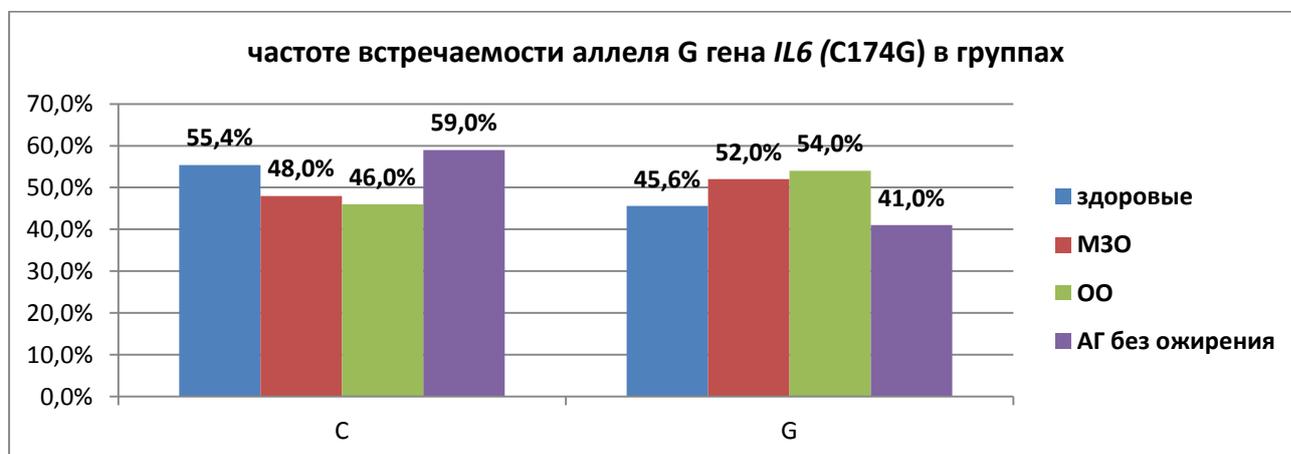


Рисунок 6.2. Частота встречаемости аллеля G гена *IL-6* (-174CG) в группах.

При изучении комбинаций аллельных вариантов полиморфизма -308GA гена *TNF- α* в когорте здоровых лиц преобладал генотип GG в 60% ($p < 0,001$) и мажорный аллель G в 80% случаев ($p < 0,001$). В исследуемых группах пациентов (1-й, 2-й и 3-й) доминировало носительство генотипа GA ($\chi^2_{1-4}=22,27$; $p < 0,001$; QR=4,5), ($\chi^2_{2-4}=12,68$; $p=0,002$; QR=4,03) и ($\chi^2_{3-4}=27,4$; $p < 0,001$; QR=17,8) случаев

соответственно. При этом в 1-й группе больных минорная гомозигота AA гена TNF- α (-308GA) встречалась у 8,7% больных, тогда как у больных 2-й группы и в группе контроля данный генотип не выявлен ($\chi^2_{1-2}=16,70$; $p<0,01$; $QR=3,1$). Распределение частот аллелей полиморфизма гена TNF- α 308GA представлено в таблице 6.1.

Таблица 6.1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера -308GA гена TNF- α в группах (мультипликативная и общая модель наследования, тест хи-квадрат, $df = 1$)

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	1-я группа (ОО)	4-я группа (здоровые)			значение	CI 95%
	n=90	n=100				
G	97/0,538	160/0,800	16,63	0,000	0,32	0,18 — 0,56
A	86/0,462	40/0,200			3,10	1,78 — 5,41
G/G	27/0,154	120/0,6	22,27	0,0001	0,13	0,06 — 0,3
G/A	140/0,769	80/0,4			4,45	2,11 — 9,41
A/A	16/0,087	0			0	0
Аллели и генотипы	2-я группа (МЗО) (n=50)	4-я группа (n=100)	χ^2	p	OR	
					значение	CI 95%
G	58/0,581	160/0,800	7,57	0,006	0,42	0,23 — 0,79
A	42/0,419	40/0,200			2,36	1,27 — 4,39
G/G	19,5/0,194	120/0,6	12,68	0,002	0,22	0,09 — 0,53
G/A	40,5/0,774	80/0,4			4,03	1,71 — 9,49
A/A	0	0			0	0
Аллели и	3-я группа	4-я группа	χ^2	p	OR	

генотипы	(АГ без ожирения) (n=30)	(n=100)			значение	CI 95%
G	29/0,475	160/0,800	16,47	0,000	0,25	0,12 — 0,49
A	31/0,525	40/0,200			4,05	2,03 — 8,11
G/G	0,000	120/0,6	27,43	0,000	0,00	0
G/A	58/0,950	80/0,4			17,82	3,82 — 83,06
A/A	2/0,050	0			0	0

При изучении комбинаций аллельных вариантов полиморфизма G634C гена VEGFA в группах пациентов с АГ преобладало носительство минорного аллеля С в сравнении с группой контроля ($\chi^2_{1-4}=4,80$; $p=0,028$; QR=1,89) и ($\chi^2_{3-4}=2,52$; $p=0,04$; QR=1,83). Кроме того, у пациентов 3-й группы значимо чаще встречался генотип GC ($\chi^2_{3-4}=13,02$; $p=0,001$; QR=11,25), чем в группе контроля ($p=0,001$; QR=11,2) и 2-й группе ($p=0,005$; QR=9,6). В 1-й группе выявлено увеличение частоты носительства генотипа CC по сравнению с 3-й группой АГ ($p=0,01$; QR=3,6) и 2-й группой ($\chi^2_{1-2}=3,71$; $p=0,04$; QR=1,87). Между группой МЗО и группой контроля достоверных различий частоты встречаемости генотипов и аллелей не выявлено (таблица 6.2).

Таблица 6.2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs 2010963 гена VEGF в группах (мультипликативная и общая модель наследования, тест хи-квадрат, df = 1)

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	1-я группа (ОО)	4-я группа (здоровые)			значение	CI 95%
	n=90	n=100				
G	78/0,442	120/0,600	4,8	0,028	0,53	0,3 — 0,94
C	98/0,558	80/0,400			1,89	1,07 — 3,35
G/G	30/0,173	76/0,380	5,45	0,04	0,34	0,13 — 0,88
G/C	96/0,538	94/0,470			1,46	0,65 — 3,25

C/C	50/0,288	32/0,150			1,89	0,71 — 4,95
Аллели и генотипы	2-я группа (МЗО) (n=50)	4-я группа (n=100)	χ^2	p	OR	
					значение	CI 95%
G	59/0,597	120/0,600	0,00	0,968	0,99	0,51 — 1,91
C	40/0,403	80/0,400			1,01	0,52 — 1,96
G/G	35/0,355	76/,380	0,12	0,943	0,91	0,35 — 2,34
G/C	48/0,484	94/0,470			1,17	0,47 — 2,93
C/C	16/0,161	32/0,150			0,89	0,26 — 3,03
Аллели и генотипы	3-я группа (АГ без ожирения) (n=30)	4-я группа (n=100)	χ^2	p	OR	
					значение	CI 95%
G	27/0,450	120/0,600	2,52	0,112	0,55	0,26 — 1,16
C	33/0,550	80/0,400			1,83	0,86 — 3,89
G/G	0,000	76/,380	13,02	0,001	0,00	—
G/C	54/0,900	94/0,470			11,25	2,33 — 54,33
C/C	9/0,100	32/0,150			0,51	0,1 — 2,67
Аллели и генотипы	3-я группа (n=30)	2-я группа (n=50)	χ^2	p	OR	
					значение	CI 95%
G	27/0,450	59/0,597	2,11	0,147	0,55	0,25 — 1,23
C	33/0,550	40/0,403			1,81	0,81 — 4,04
G/G	0,000	35/0,355	10,68	0,005	0,00	—
G/C	54/0,900	48/0,484			9,60	1,9 — 48,6
C/C	9/0,100	16/0,161			0,58	0,1 — 3,31
Аллели и генотипы	1-я группа (n=90)	2-я группа (n=50)	χ^2	p	OR	
					значение	CI 95%
G	78/0,442	59/0,597	3,71	0,04	1,87	1,0 — 3,53
C	98/0,558	40/0,403			0,38	0,14 — 1,06
G/G	30/0,173	35/0,355	4,08	0,130	1,24	0,51 — 3,03
G/C	96/0,538	48/0,484			0,55	0,25 — 1,23
C/C	50/0,288	16/0,161			1,81	0,81 — 4,04

Полученные данные свидетельствуют о том, что в развитии ОО имеет значение носительство GG-варианта гена IL-6 (C174G), носительство GA- и AA-вариантов гена TNF- α (G308A) и носительство CC-варианта гена VEGFA (G634C).

6.2. Исследование комбинаций аллельных вариантов генов системы РААС (ген рецептора 1-го типа к АТ II (AGTR1 — angiotensin II type 1 receptor) (A1166C), ген альдостерон синтазы CYP11B2 (C-344T)) и адренергических рецепторов (гена ADRB1 (Gly389Arg) и гена ADRB2 (Arg16Gly)) в когортах здоровых лиц и пациентов с ожирением

При исследовании полиморфизма (A1166C) гена AGTR1 не выявлено достоверных различий между группой контроля и группами больных: во всех когортах преобладал мажорный аллель А в виде генотипа АА (рисунок 6.2.1). Между сравниваемыми группами пациентов с разными фенотипами ожирения и АГ без ожирения значимые отличия в частоте обнаружения аллельных вариантов полиморфизма гена AGTR1 (A1166C) также отсутствовали (рисунок 6.2.2).

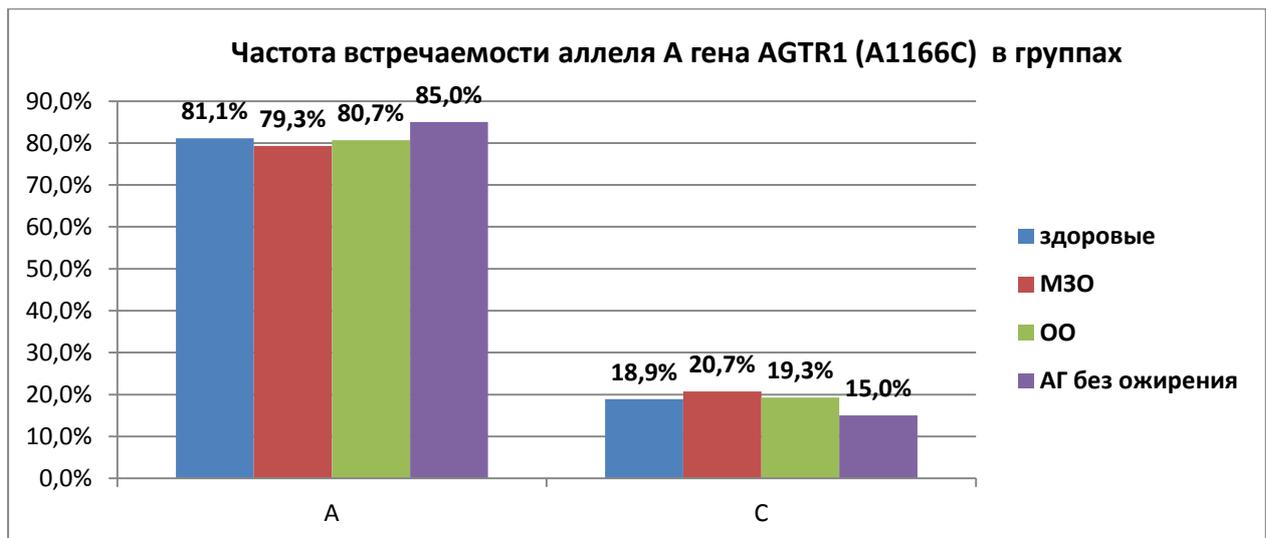
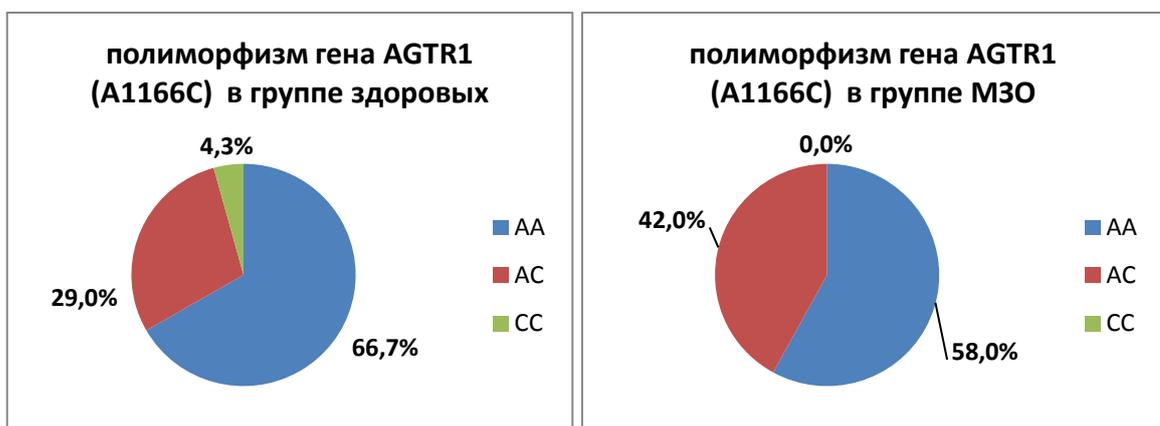


Рисунок 6.2.1. Частота встречаемости аллеля А гена AGTR1 (A1166C) в группах.



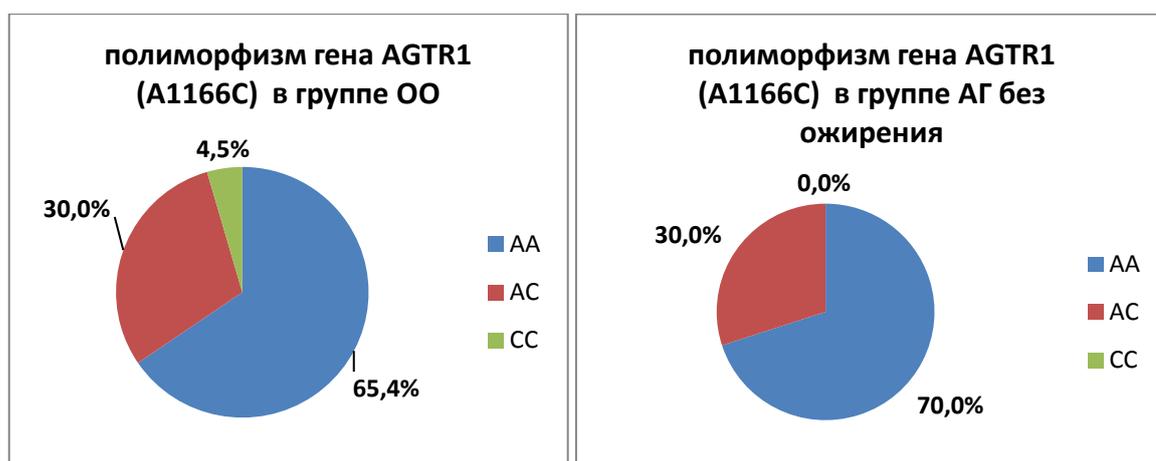


Рисунок 6.2.2. Полиморфизм гена AGTR1 (A1166C) в группах.

При изучении распространенности генотипов и аллелей полиморфизма (С-344Т) гена альдостерон-синтазы CYP11B2 не выявлено статистически значимых различий между группой контроля и 2-й группой. Между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й группами также не установлено значимых различий. В когорте больных с АГ как в группе с ожирением ($\chi^2_{1-4}=6,46$; $p=0,01$; $QR=1,7$), так и в группе без ожирения ($\chi^2_{3-4}=5,68$; $p=0,01$; $QR=2,03$) выявлена значимо большая частота встречаемости неблагоприятного аллеля Т в сравнении с группой здоровых респондентов. У больных 1-й и 3-й групп установлено преобладание процента носительства гомозиготы ТТ ($\chi^2_{3-4}=6,65$; $p=0,04$; $QR=1,95$) и ($\chi^2_{1-4}=6,35$; $p=0,04$; $QR=2,0$) (таблица 6.2.1).

Таблица 6.2.1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера альдостерон-синтазы CYP11B2 (С-344Т) в группах

(мультипликативная и общая модель наследования, тест хи-квадрат, $df = 1$)

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	1-я группа (ОО)	4-я группа (здоровые)			значение	CI 95%
	n=90	n=100				
С	79/0,444	115/0,575	6,46	0,011	0,59	0,39 — 0,89

Т	99/0,556	85/0,425			1,69	1,13 — 2,54
С/С	36/0,200	66/0,330	6,35	0,042	0,51	0,26 — 0,99
С/Т	86/0,489	98/0,490			1,00	0,56 — 1,76
Т/Т	56/0,311	36/0,180			2,06	1,04 — 4,05
Аллели и генотипы	2-я группа (МЗО) (n=50)	4-я группа (n=100)	χ^2	р	OR	
					значение	CI 95%
С	38/0,500	115/0,575	1,08	0,299	0,74	0,42 — 1,31
Т	38/0,500	85/0,425			1,35	0,76 — 2,4
С/С	22/0,226	66/0,330	1,26	0,532	0,59	0,23 — 1,52
С/Т	32/0,548	98/0,490			1,26	0,56 — 2,84
Т/Т	22/220	36/0,180			1,33	0,5 — 3,56
Аллели и генотипы	3-я группа (АГ без ожирения) (n=30)	4-я группа (n=100)	χ^2	р	OR	
					значение	CI 95%
С	18/0,400	115/0,575	5,68	0,017	0,49	0,27 — 0,89
Т	14/0,600	85/0,425			2,03	1,13 — 3,65
С/С	6/0,100	66/0,330	6,55	0,038	0,23	0,06 — 0,8
С/Т	36/0,600	98/0,490			1,56	0,68 — 3,58
Т/Т	2/0,300	36/0,180			1,95	0,77 — 4,96
Аллели и генотипы	3-я группа (n=30)	2-я группа (n=50)	χ^2	р	OR	
					значение	CI 95%
С	18/0,400	38/0,500	1,23	0,267	1,50	0,73 — 3,07
Т	14/0,600	38/0,500			0,67	0,33 — 1,37
С/С	6/0,100	22/0,226	1,86	0,394	2,63	0,61 — 11,3
С/Т	36/0,600	32/0,548			0,81	0,29 — 2,24
Т/Т	2/0,300	22/220			0,68	0,22 — 2,15
Аллели и генотипы	1-я группа (n=90)	2-я группа (n=50)	χ^2	р	OR	
					значение	CI 95%
С	79/0,444	38/0,500	0,57	0,449	1,25	0,7 — 2,23
Т	99/0,556	38/0,500			0,80	0,45 — 1,43
С/С	36/0,200	22/0,226	0,82	0,665	1,17	0,43 — 3,13
С/Т	86/0,489	32/0,548			1,27	0,56 — 2,88
Т/Т	56/0,311	22/220			0,65	0,25 — 1,67

Таким образом, установлена связь развития АГ с полиморфизмом гена СYP11B2 (С-344Т). Для прогнозирования предрасположенности к развитию данной патологии значимо носительство аллеля Т гена СYP11B2 (С-344Т) в виде

гомозиготы ТТ, что позволяет считать этот генотип дополнительным маркером прогрессирования заболевания.

При изучении комбинаций аллельных вариантов полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 в исследуемых группах с АГ отмечено статистически значимое преобладание генотипа CG в сравнении с группой контроля ($\chi^2_{1-4}=16,79$; $p<0,001$; QR=7,0) и ($\chi^2_{3-4}=17,54$; $p<0,001$; QR=7,4) соответственно. Также в группах с АГ выявлено преобладание носительства аллеля G в сравнении с контрольной группой ($\chi^2_{1-4}=7,15$; $p=0,008$; QR=2,4) и ($\chi^2_{3-4}=7,52$; $p=0,006$; QR=2,4). Достоверных различий между группой МЗО и группой контроля не было получено (таблица 6.2.2).

Таблица 6.2.2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1 в группах (мультипликативная и общая модель наследования, тест хи-квадрат, $df = 1$)

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR			
	1-я группа (ОО)	4-я группа (здоровые)			значение	CI 95%		
	n=90	n=100						
C	98/0,538	146/0,736	7,15	0,008	0,42	0,22 — 0,8		
G	82/0,462	52/0,264			2,40	1,25 — 4,59		
C/C	18/0,09	94/0,472	16,79	0,000	0,12	0,04 — 0,36		
C/G	160/0,887	104/0,528			7,01	2,4 — 20,48		
G/G	2/0,011	0/0,000			—	—		
Аллели и генотипы	2-я группа (МЗО) (n=50)	4-я группа (n=100)	χ^2	p	OR			
	59/0,594	146/0,736			3,10	0,078	значение	CI 95%
G	45/0,406	52/0,264	5,53	0,04	1,91	0,93 — 3,93		
C/C	22/0,219	94/0,472			0,31	0,11 — 0,91		
C/G	74/0,750	104/0,528			2,68	0,95 — 7,55		
G/G	8/0,04	0/0,000	—	—	—	—		
Аллели и	3-я группа	4-я группа	χ^2	p	OR			

генотипы	(АГ без ожирения) (n=30)	(n=100)			значе- ние	CI 95%
C	28/0,538	146/0,736	7,52	0,006	0,40	0,21 — 0,78
G	27/0,462	52/0,264			2,48	1,29 — 4,8
C/C	6/0,094	94/0,472	17,54	0,000	0,11	0,04 — 0,34
C/G	50/0,887	104/0,528			7,40	2,52 — 21,73
G/G	2/0,03	0/0,000			—	—
Аллели и генотипы	3-я группа (n=30)	2-я группа (n=50)	χ^2	p	OR	
					значе- ние	CI 95%
C	28/0,538	59,4/0,594	1,23	0,267	1,50	0,73 — 3,07
G	27/0,462	45/0,406			0,67	0,33 — 1,37
C/C	6/0,094	22/0,219	1,86	0,394	2,63	0,61 — 11,3
C/G	50/0,887	74/0,750			0,81	0,29 — 2,24
G/G	2/0,03	8/0,04			0,68	0,22 — 2,15
Аллели и генотипы	1-я группа (n=90)	2-я группа (n=50)	χ^2	p	OR	
					значе- ние	CI 95%
C	98/0,538	59,4/0,594	0,90	0,343	0,73	0,39 — 1,39
G	82/0,462	45/0,406			1,36	0,72 — 2,58
C/C	18/0,09	22/0,219	3,24	0,197	0,36	0,1 — 1,24
C/G	160/0,887	74/0,750			2,28	0,69 — 7,56
G/G	2/0,011	8/0,04			—	—

Таким образом, установлена ассоциация полиморфизма гена ADRB1 (Gly389Arg) с АГ и осложненным ожирением, значимым является носительство генотипа CG и минорного гена G, что позволяет предполагать вклад данного полиморфизма в развитие кардиометаболических нарушений.

При исследовании полиморфизма (Arg16Gly) гена ADRB2 среди здоровых респондентов преобладал генотип AG в 93,33% и мажорный аллель A в 53,33%.

В исследуемых группах пациентов отмечено статистически значимое преобладание носительства генотипа GG в сравнении с контрольной группой ($\chi^2_{1-4}=32,66$; $p<0,001$; QR=1,83), ($\chi^2_{2-4}=29,93$; $p<0,001$; QR=3,67) и ($\chi^2_{3-4}=23,16$; $p<0,001$; QR=2,47). В группах с ожирением установлено значимое преобладание

носительства аллеля G в сравнении с группой здоровых ($\chi^2_{1-4}=9,26$; $p=0,002$; $QR=2,46$) и ($\chi^2_{2-4}=10,07$; $p=0,002$; $QR=3,03$) (таблица 6.2.3).

Таблица 6.2.3

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера Arg16Gly гена ADRB2 в группах (мультипликативная и общая модель наследования, тест хи-квадрат, $df = 1$)

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	OR	
	1-я группа (ОО)	4-я группа (здоровые)			значение	CI 95%
	n=90	n=100				
A	56/0,317	198/0,533	9,26	0,002	0,41	0,23 — 0,73
G	122/0,683	93/0,467			2,46	1,37 — 4,41
A/A	20/0,115	12/0,067	32,66	0,000	1,83	0,43 — 7,77
A/G	72/0,404	186/0,933			0,05	0,01 — 0,18
G/G	86/0,481	0,000			—	—
Аллели и генотипы	2-я группа (МЗО) (n=50)	4-я группа (n=100)	χ^2	p	OR	
					значение	CI 95%
A	48/0,274	198/0,533	10,07	0,002	0,33	0,16 — 0,66
G	72/0,726	93/0,467			3,03	1,51 — 6,06
A/A	6/0,065	12/0,067	29,93	0,000	0,97	0,15 — 6,14
A/G	42/0,419	186/0,933			0,05	0,01 — 0,2
G/G	50/0,516	0,000			—	—
Аллели и генотипы	3-я группа (АГ без ожирения) (n=30)	4-я группа (n=100)	χ^2	p	OR	
					значение	CI 95%
A	22/0,375	198/0,533	2,78	0,095	0,53	0,24 — 1,13
G	37/0,625	93/0,467			1,90	0,89 — 4,08
A/A	9/0,150	12/0,067	23,16	0,000	2,47	0,45 — 13,48
A/G	27/0,450	186/0,933			0,06	0,01 — 0,25
G/G	24/0,400	0,000			—	—
Аллели и генотипы	3-я группа (n=30)	2-я группа (n=50)	χ^2	p	OR	
					значение	CI 95%

A	22/0,375	48/0,274	1,15	0,284	1,59	0,68 — 3,71
G	37/0,625	72/0,726			0,63	0,27 — 1,47
A/A	9/0,150	6/0,065	1,28	0,527	2,56	0,39 — 16,88
A/G	27/0,450	42/0,419			1,13	0,36 — 3,52
G/G	24/0,400	50/0,516			0,63	0,2 — 1,95
Аллели и генотипы	1-я группа (n=90)	2-я группа (n=50)	χ^2	p	OR	
					значение	CI 95%
A	56/0,317	48/0,274	0,34	0,558	1,23	0,61 — 2,46
G	122/0,683	72/0,726			0,81	0,41 — 1,63
A/A	20/0,115	6/0,065	0,58	0,748	1,89	0,36 — 10,01
A/G	72/0,404	42/0,419			0,94	0,38 — 2,31
G/G	86/0,481	50/0,516			0,87	0,36 — 2,11

Полученные данные позволяют предполагать вклад носительства GG-варианта гена ADRB2 (Arg16Gly) в развитие ожирения и АГ.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований были выделены значимые полиморфизмы генов IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly), ассоциированные с разными фенотипами ожирения и АГ.

В плане прогнозирования предрасположенности к развитию ожирения, как осложненного, так и неосложненного, значимо носительство аллеля А гена TNF α (G308A) в виде GA- и GG-генотипа гена ADRB2 (Arg16Gly), что позволяет считать носительство представленных генотипов как ФР развития ожирения.

Выявлена ассоциированность осложненного ожирения с носительством GG-варианта гена IL-6 (C174G), CC-варианта гена VEGFA (G634C), AA-варианта гена TNF- α (G308A), CG-варианта гена ADRB1 (Gly389Arg), что позволяет прогнозировать возможность кардиометаболических нарушений в группах больных с ожирением.

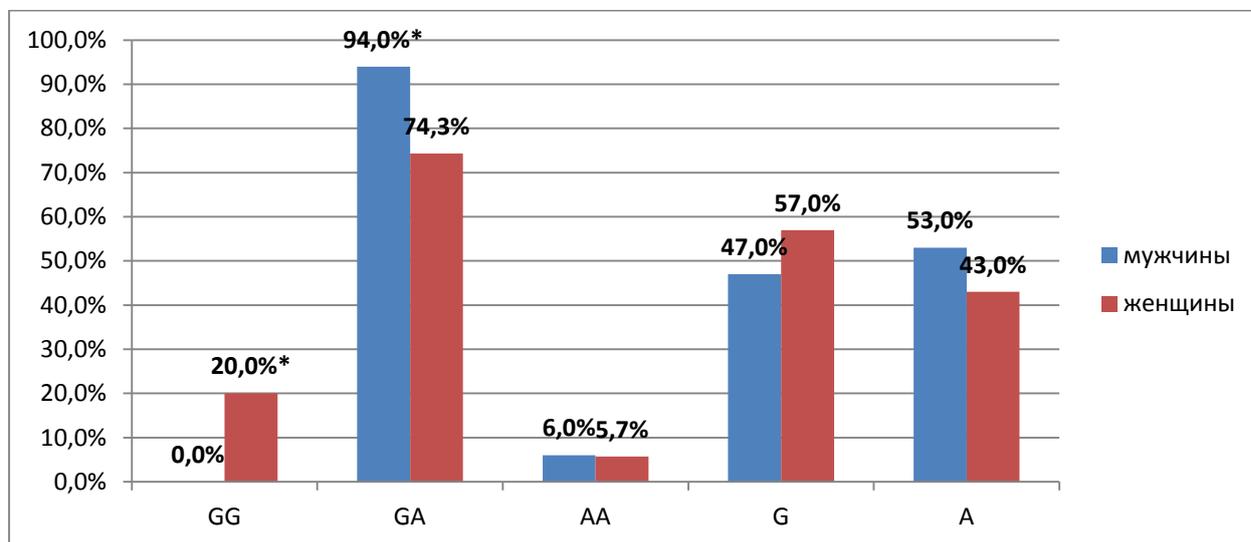
С целью определения риска предрасположенности к развитию АГ значимо носительство AA-вариантов гена TNF- α (G308A), GC- и CC-варианта гена

VEGFA (G634C), генотипа ТТ гена CYP11B2 (C-344T), GC-варианта гена ADRB1 (Gly389Arg).

6.3. Гендерные особенности полиморфизмов генов в группах

В работе была проанализирована частота встречаемости полиморфизма генов IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C-344T), ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly) у 170 пациентов с разными фенотипами ожирения и больных АГ без ожирения по гендерному признаку: у 105 (61,7%) женщин и 65 (38,2%) мужчин.

Статистически значимые различия в группах мужчин и женщин были получены для аллельных вариаций полиморфизма G308A гена TNF- α . Мажорный аллель G полиморфизма данного гена и доминантный генотип GG достоверно чаще встречался у женщин в 20% ($\chi^2=7,68$; $p=0,021$; QR=1,06), чем у мужчин (0%), а гетерозигота GA с высокой вероятностью чаще встречалась у мужчин в 93,94% ($\chi^2=7,68$; $p=0,001$; QR=1,04) по общей модели наследования (рисунок 6.3.1).

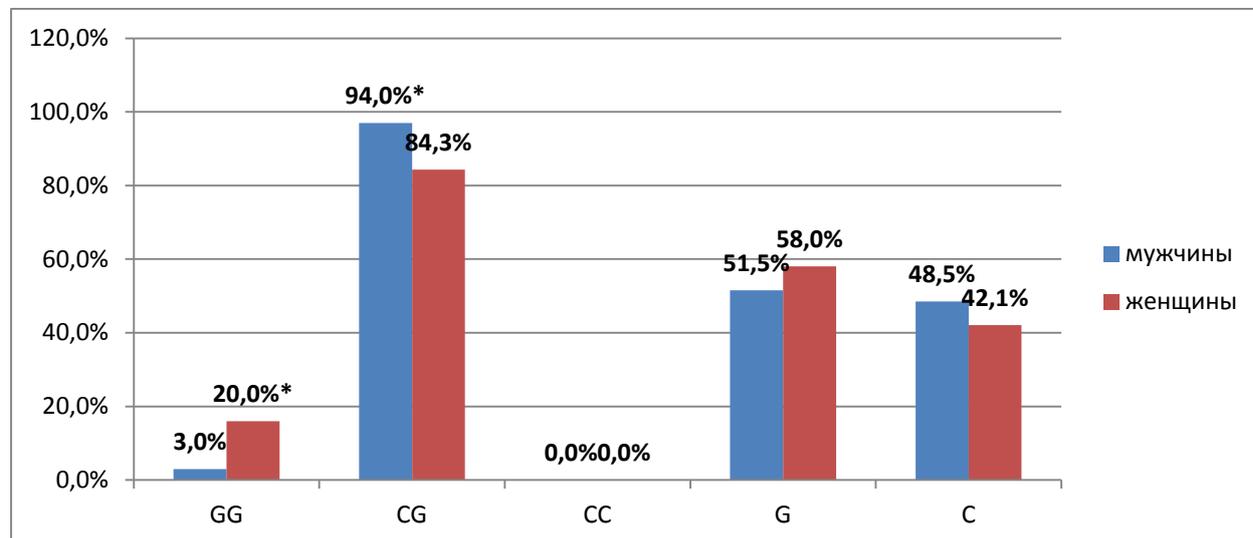


Примечание: * — значимость различий между группами $p < 0,05$.

Рисунок 6.3.1 Гендерные особенности аллельных вариаций полиморфизма G308A гена TNF- α .

Для полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 также были получены достоверные различия по половому признаку. Доминантный генотип GG

значимо чаще встречался у женщин в 15,71% ($\chi^2=3,51$; $p=0,02$; $QR=5,97$), чем у мужчин в 3,03%, а гетерозигота GC, наоборот, чаще встречалась у мужчин в 96,97% ($\chi^2=3,52$; $p=0,02$; $QR=5,95$) по рецессивной модели наследования (рисунок 6.3.2).



Примечание: * — значимость различий между группами $p < 0,05$.

Рисунок 6.3.1. Гендерные особенности аллельных вариаций полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1.

Различий в частоте встречаемости аллельных вариаций генов IL-6 (C174G), VEGFA (G634C), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C-344T) и ADRB2 (Arg16Gly) по гендерному признаку у обследуемых групп не выявлено (таблица 6.3.1).

Таблица 6.31

Гендерные особенности встречаемости аллельных вариантов исследуемых генов в группах

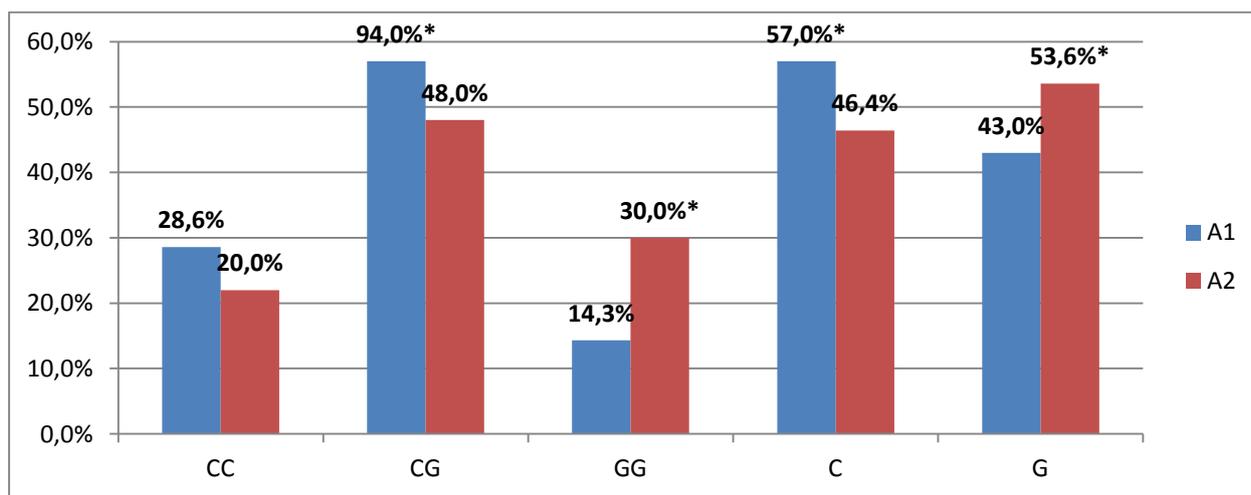
Генотип/аллели генов		Мужчины (n=65) %±m	Женщины (n=105) %±m	QR (95%CI)	p
IL-6 (C174G)	CC,%	18,18±6,71	34,29±5,13	1,44 (0,51 — 4,08)	0,47
	CG,%	54,55±8,67	52,86±5,97	0,93 (0,41 — 2,14)	0,87
	GG,%	27,27±7,75	22,86±5,02	0,79 (0,31 — 2,04)	0,64
Аллели	C-аллель,%	45,45±6,13	50,71±4,23	1,23 (0,69 — 2,22)	0,48

	G-аллель,%	54,55±6,13	49,29±4,23	0,81 (0,45 — 1,46)	0,48
VEGFA (G634C)	GG,%	12,12±5,68	22,86±5,02	2,15 (0,66 — 7,03)	0,16
	GC,%	69,7±8	54,29±5,95	0,52 (0,21 — 1,24)	0,13
	CC,%	18,18±6,71	22,86±5,02	1,33 (0,47 - 3,79)	0,58
Аллели	G-аллель,%	46,97±6,14	50±4,23	0,89 (0,49 — 1,59)	0,69
	C-аллель,%	53,03±6,14	50±4,23	1,64 (0,8 — 3,34)	0,69
AGTR1 (A1166C)	AA,%	66,67±8,21	61,43±5,82	0,80 (0,33 — 1,9)	0,6
	AC,%	30,3±8	37,14±5,78	1,36 (0,56 — 3,3)	0,49
	CC,%	3,03±2,98	1,43±1,42	0,46 (0,03 — 7,65)	0,63
Аллели	A-аллель,%	81,82±4,75	80±3,38	0,89 (0,42 — 1,88)	0,76
	C-аллель,%	18,18±4,75	20±3,38	1,13 (0,53 — 2,38)	0,76
CYP11B2 (C-344T)	CC,%	12,12±5,68	24,29±5,13	2,33 (0,71 — 7,56)	0,12
	CT,%	66,67±8,21	51,43±5,97	0,53 (0,22 — 1,25)	0,14
	TT,%	21,21±7,12	24,29±5,13	1,19 (0,44 — 3,23)	0,73
Аллели	C-аллель,%	45,45±6,13	50±4,23	1,20 (0,67 — 2,16)	0,54
	T-аллель,%	54,55±6,13	50±4,23	0,83 (0,46 — 1,5)	0,54
ADRB2 (Arg16Gly)	AA,%	12,12±5,68	10±3,59	0,53 (0,23 — 1,22)	0,75
	AG,%	39,39±8,51	42,86±5,91	1,79 (0,77 — 4,18)	0,74
	GG,%	48,48±8,7	47,14±5,97	1,16 (0,35 — 3,91)	0,9
Аллели	A-аллель,%	31,82±5,73	31,43±3,92	0,68 (0,36 — 1,25)	0,96
	G-аллель,%	68,18±5,73	68,57±3,92	1,48 (0,8 — 2,75)	0,96

6.4. Анализ комбинаций аллельных вариантов исследуемых генов в зависимости от функционального состояния почек

По результатам исследования представлена частота встречаемости полиморфизма генов IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C-344T), ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly) в группах в зависимости от функционального состояния почек и уровня альбуминурии. Поскольку в группе МЗО не выявлена альбуминурия, сравнение проводилось в группах ОО и АГ без ожирения. Больные разделены на две группы по уровню альбуминурии: в группу А1 вошли 94 пациента с уровнем альбуминурии < 30 мг/мл, в группу А2 были включены 26 больных с уровнем альбуминурии \geq 30 мг/мл.

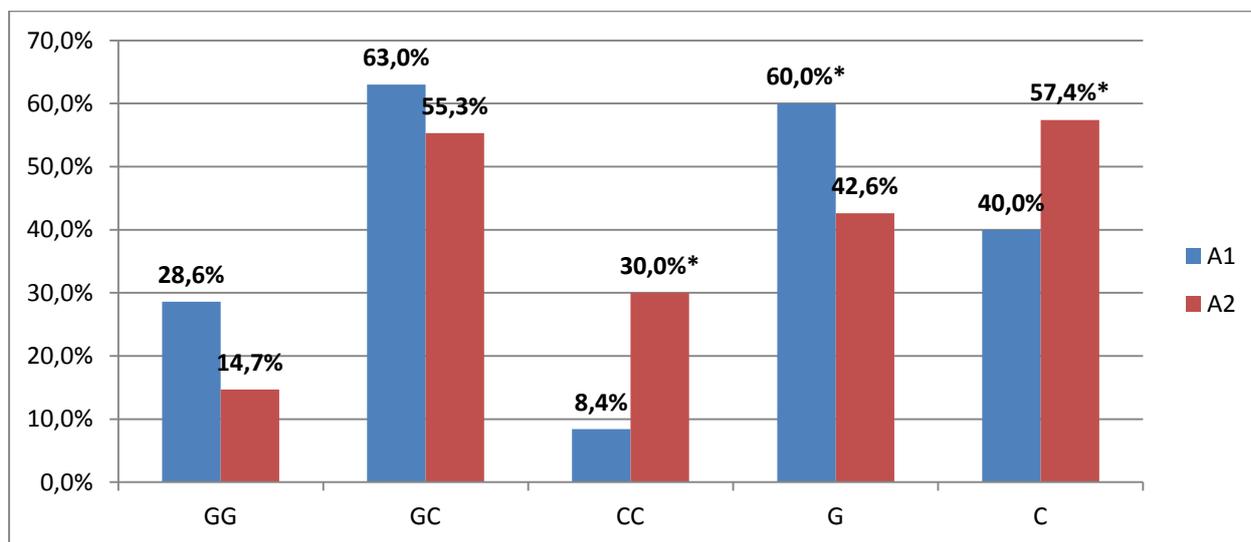
При сравнительном анализе аллельных вариаций полиморфизма C174G гена IL-6 в группе А2 регистрировалось достоверное преобладание встречаемости аллельного варианта GG гена IL-6 (C174G) в 30% ($\chi^2=2,88$; $p=0,04$; QR=2,50) и аллеля G в 53,6% ($\chi^2=2,16$; $p=0,04$; QR=1,05), чем у пациентов А1 в 14,3% и 43% соответственно. У пациентов с А1 преобладал мажорный аллель C в 57,0% ($\chi^2=2,16$; $p=0,04$; QR=1,54) и генотип CG в 94% ($\chi^2=12,16$; $p=0,004$; QR=2,54) (рисунок 6.4.1).



Примечание: * — значимость различий.

Рисунок 6.4.1 Встречаемость генотипов и аллелей гена IL-6 (C174G) у пациентов с АГ в зависимости от уровня альбуминурии.

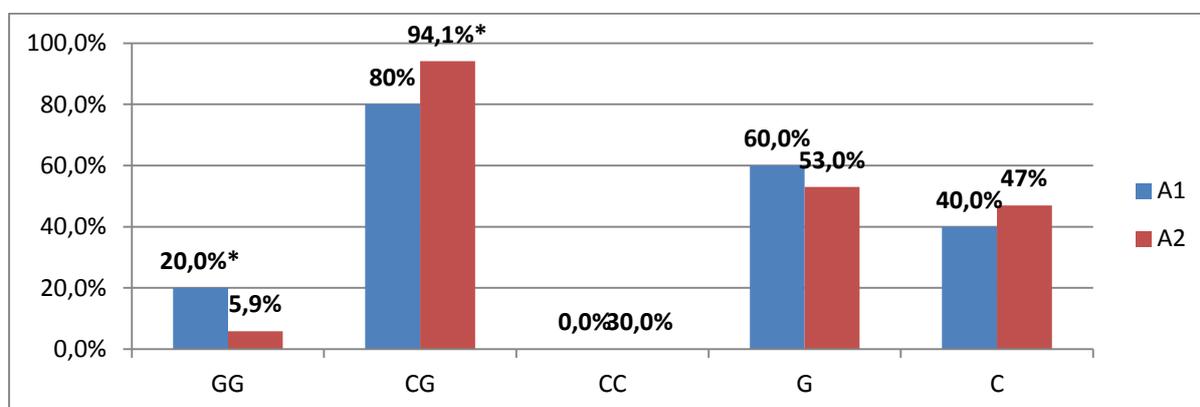
Мажорный аллель G полиморфизма G634C гена VEGFA значимо чаще обнаруживался у пациентов А1 — в 60% ($\chi^2=5,57$; $p=0,018$; $QR=2,02$), а аллель С и вариант СС, наоборот, достоверно чаще встречались в когорте больных А2 — в 57,35% ($\chi^2=5,57$; $p=0,04$; $QR=1,05$) и 30% ($\chi^2=6,98$; $p=0,04$; $QR=1,2$) (рисунок 6.4.2).



Примечание: * — значимость различий.

Рисунок 6.4.2. Встречаемость генотипов и аллелей G634C гена VEGFA у пациентов с АГ в зависимости от уровня альбуминурии.

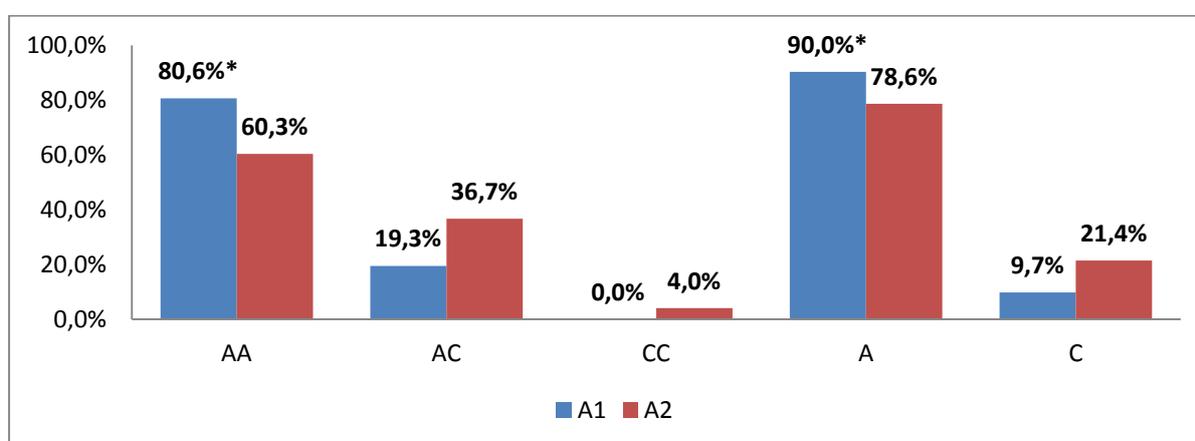
Доминантный генотип GG полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 достоверно чаще встречался в группе пациентов А1 в 20% ($\chi^2=4,83$; $p=0,028$; $QR=4,0$), а генотип CG, наоборот, значимо больше обнаруживался у больных А2 — в 94,1% ($\chi^2=3,83$; $p=0,04$; $QR=1,25$) (рисунок 6.4.3).



Примечание: * — значимость различий.

Рисунок 6.4.3. Встречаемость генотипов и аллелей Gly389Arg гена ADRB1 у пациентов с АГ в зависимости от уровня альбуминурии.

Мажорный аллель А и генотип АА полиморфизма А1166С гена AGTR1 достоверно преобладали в группе пациентов А1 — 90% ($\chi^2=3,97$; $p=0,03$; $QR=2,53$) и 80,6% ($\chi^2=4,30$; $p=0,03$; $QR=2,74$) соответственно, а аллель С в виде варианта АС значимо чаще встречался у больных А2 в 21,3% ($\chi^2=3,97$; $p=0,03$; $QR=1,04$) и в 36,76% ($\chi^2=3,97$; $p=0,04$; $QR=2,74$) соответственно по рецессивной модели наследования (рисунок 6.4.4).



Примечание: * — значимость различий.

Рисунок 6.4.4. Встречаемость генотипов и аллелей А1166С гена AGTR1 у пациентов с АГ в зависимости от уровня альбуминурии.

В группах не выявлено различий частоты встречаемости аллельных вариантов полиморфизма генов TNF- α (G308A), CYP11B2 (C-344T) и ADRB2 (Arg16Gly) в зависимости от уровня альбуминурии (таблица 6.4.1).

Таблица 6.4.1

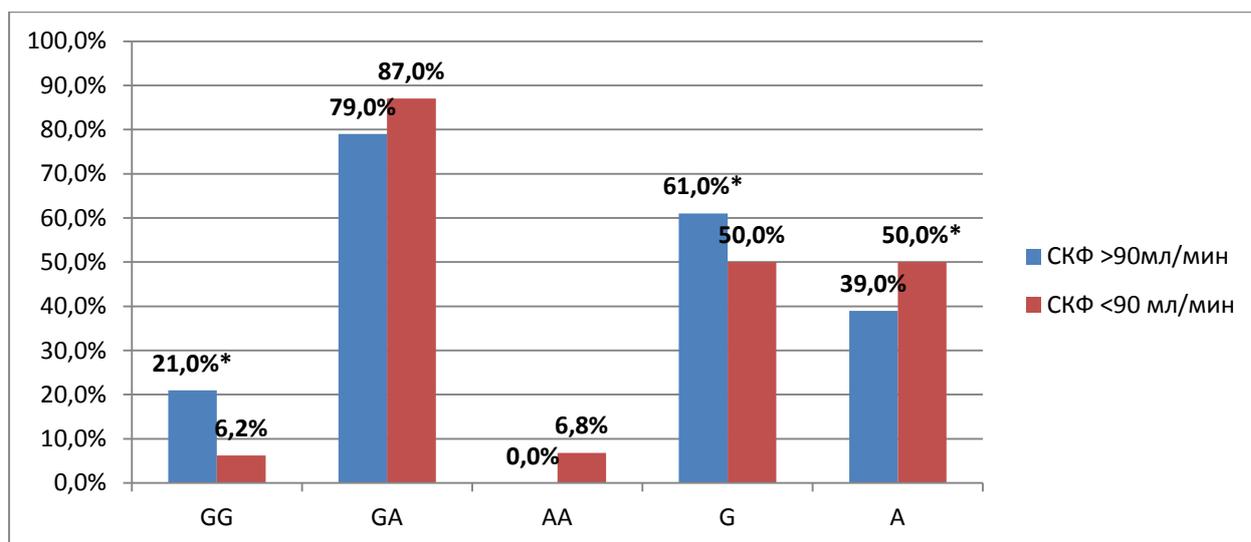
Частота встречаемости аллельных вариантов исследуемых генов у пациентов в зависимости от уровня альбуминурии

Генотип/аллели генов		А1 (n=94) % \pm m	А2 (n=26) % \pm m	QR (95% CI)	p
TNF- α (G308A)	GG, %	11,43 \pm 5,38	13,24 \pm 4,11	0,85 (0,24 — 2,97)	0,79
	GA, %	82,86 \pm 6,37	80,88 \pm 4,77	1,14 (0,39 — 3,32)	0,80

	АА,%	5,71±3,92	5,88±2,85	0,97 (0,17 — 5,57)	0,97
Аллели	G-аллель,%	52,86±5,97	53,68±4,28	0,97 (0,54 — 1,72)	0,91
	A-аллель,%	47,14±5,97	46,32±4,28	1,03 (0,58 — 1,84)	0,91
CYP11B2 (C-344T)	CC,%	22,58±7,51	20,59±4,9	1,13 (0,4 — 3,14)	0,83
	CT,%	61,29±8,75	51,47±6,06	1,49 (0,63 — 3,55)	0,36
	TT,%	16,13±6,61	27,94±5,44	0,50 (0,17 — 1,48)	0,17
Аллели	C-аллель,%	53,23±6,34	46,32±4,28	1,32 (0,72 — 2,41)	0,37
	T-аллель,%	46,77±6,34	53,68±4,28	0,76 (0,42 — 1,38)	0,37
ADRB2 (Arg16Gly)	AA,%	14,29±5,92	10,29±3,68	1,45 (0,43 — 4,96)	0,57
	AG,%	37,14±8,17	45,59±6,04	0,71 (0,31 — 1,63)	0,41
	GG,%	48,57±8,45	44,12±6,02	1,20 (0,53 — 2,71)	0,67
Аллели	A-аллель,%	32,86±5,61	33,09±4,03	0,99 (0,54 — 1,83)	0,97
	G-аллель,%	67,14±5,61	66,91±4,03	1,01 (0,55 — 1,87)	0,97

Далее в работе была проанализирована частота встречаемости полиморфизма генов IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C-344T), ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly) в группах в зависимости от значений СКФ по формуле Ноек. Всего у 69 пациентов установлена СКФ < 90 мл/мин./1,73 м², группу сравнения составил 101 пациент с СКФ \geq 90 мл/мин./1,73 м².

У пациентов с СКФ \geq 90 мл/мин./1,73 м² доминантный генотип GG и аллель G гена TNF- α (G308A) обнаруживались значимо чаще в 21% ($\chi^2=7,16$; $p=0,028$; QR=3,75) и 61% ($\chi^2=2,15$; $p=0,04$; QR=1,52) случаев, а аллель A, наоборот, чаще регистрировался у больных со сниженной СКФ в 50% ($\chi^2=2,15$; $p=0,04$; QR=1,06) (рисунок 6.4.5).



Примечание: * — значимость различий.

Рисунок 6.4.5 Встречаемость генотипов и аллелей гена TNF-α (G308A) у пациентов в зависимости от СКФ.

В группах не выявлено различий частоты встречаемости аллельных вариантов полиморфизма генов IL-6 (C174G), VEGFA (G634C), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C-344T), ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly) у пациентов в зависимости от уровня СКФ (таблица 6.4.2).

Таблица 6.4.2

Частота встречаемости аллельных вариантов исследуемых генов у пациентов в зависимости от СКФ

Генотип/аллели генов		СКФ>90 мл/мин (n=101) %±m	СКФ<90 мл/мин (n=69) %±m	QR (95%CI)	p
IL-6 (C174G)	CC,%	28,3±6,19	19,57±5,85	1,62 (0,63 — 4,16)	0,31
	CG,%	50,94±6,87	50±7,37	1,04 (0,47 — 2,29)	0,93
	GG,%	20,75±5,57	30,43±6,78	0,60 (0,24 — 1,49)	0,28
Аллели	C-аллель,%	53,77±4,84	44,57±5,18	1,45 (0,83 — 2,54)	0,2
	G-аллель,%	46,23±4,84	55,43±5,18	0,69 (0,39 — 1,21)	0,2
VEGFA (G634C)	GG,%	13,21±4,65	26,09±6,47	0,43 (0,15 — 1,21)	0,11

	GC,%	62,26±6,66	54,35±7,34	1,39 (0,62 — 3,09)	0,43
	CC,%	24,53±5,91	19,57±5,85	1,34 (0,51 — 3,49)	0,55
Аллели	G-аллель,%	44,34±4,83	53,26±5,2	0,70 (0,4 — 1,22)	0,21
	C-аллель,%	55,66±4,83	46,74±5,2	1,43 (0,82 — 2,51)	0,21
AGTR1 (A1166C)	AA,%	64,15±6,59	71,74±6,64	0,80 (0,33 — 1,9)	0,42
	AC,%	35,85±6,59	28,26±6,64	1,36 (0,56 — 3,3)	0,42
	CC,%	0±0	0±0	0,46 (0,03 — 7,65)	0,42
Аллели	A-аллель,%	82,08±3,73	85,87±3,63	0,89 (0,42 — 1,88)	0,47
	C-аллель,%	17,92±3,73	14,13±3,63	1,13 (0,53 — 2,38)	0,47
CYP11B2 (C-344T)	CC,%	13,21±4,65	26,09±6,47	0,43 (0,15 — 1,21)	0,11
	CT,%	64,15±6,59	39,13±7,2	2,78 (1,23 — 6,29)	0,05
	TT,%	22,64±5,75	34,78±7,02	0,55 (0,23 — 1,33)	0,05
Аллели	C-аллель,%	45,28±4,83	45,65±5,19	0,99 (0,56 — 1,73)	0,96
	T-аллель,%	54,72±4,83	54,35±5,19	1,02 (0,58 — 1,78)	0,96
ADRB1 (Gly389Arg)	GG,%	13,21±4,65	10,87±4,59	2,33 (0,71 — 7,56)	0,72
	GC,%	86,79±4,65	89,13±4,59	0,53 (0,22 — 1,25)	0,72
	CC,%	0±0	0±0	1,19 (0,44 — 3,23)	0,72
Аллели	G-аллель,%	56,6±4,81	55,43±5,18	1,20 (0,67 — 2,16)	0,87
	A-аллель,%	43,4±4,81	44,57±5,18	0,83 (0,46 — 1,5)	0,87
ADRB2 (Arg16Gly)	AA,%	13,21±4,65	8,7±4,16	0,53 (0,23 — 1,22)	0,47
	AG,%	43,4±6,81	45,65±7,34	1,79 (0,77 — 4,18)	0,82
	GG,%	43,4±6,81	45,65±7,34	1,16 (0,35 — 3,91)	0,82

Аллели	А-аллель,%	34,91±4,63	31,52±4,84	0,68 (0,36 — 1,25)	0,62
	Г-аллель,%	65,09±4,63	68,48±4,84	1,48 (0,8 — 2,75)	0,62

Таким образом, установлены генотипы, ассоциированные с возможным риском развития поражения почек у пациентов с ожирением и АГ — генотипы IL-6-174GG, TNF α -308GA и -308AA, VEGFA-634CC, AGTR1-1166AC, ADRB1-389CG, однако малая выборка больных с альбуминурией и сниженной СКФ не позволяет сделать окончательный вывод, что полиморфизм изученных генов ассоциирован с нарушением функции почек.

6.5. Ассоциации аллельных вариаций генов с уровнем продукции патогенетически значимых факторов

Исследование зависимостей между изучаемыми качественными признаками проводилось по таблице сопряженности (кросстабуляции). Генотипы регуляторных регионов анализируемых генов избирательно ассоциированы с высокими/низкими уровнями маркеров в сыворотке и моче, что подтверждает наличие сетевых взаимодействий.

Полиморфизм C174G гена IL-6 был связан с уровнем ХС ЛПНП, сывороточным TNF- α и IL-18 в моче. Полиморфизм G308A гена TNF- α ассоциирован с уровнем САД и ДАД, СКФ, продукцией лептина, а также с факторами системного воспаления (TNF- α и IL-6). Установлена ассоциация полиморфизма промоторного региона G634C гена VEGFA с уровнем САД, СКФ, уровнем инсулина и резистина, с НОМА-IR, IL-6 в крови, VEGF в крови и моче, с коллагеном IV типа и альбумином в моче (таблица 6.5.1).

Таблица 6.5.1

Взаимосвязь полиморфизма изучаемых генов с уровнем продукции патогенетически значимых факторов

IL-6 (C174G)		TNF- α (G308A)	
Фактор	p	Фактор	p
СКФ	0,054	САД	0,027

ХС ЛПНП	0,048	ДАД	0,002
IL-18	0,038	Креатинин	0,035
TNF- α	0,048	Лептин	0,043
VEGFA (G634C)		СКФ	0,049
САД	0,014	IL-6 (кровь)	0,027
Инсулин	0,025	TNF- α	0,027
НОМА-IR	0,002	ADRB1 (Gly389Arg)	
СКФ	0,014	САД	0,001
Альбуминурия	0,031	ДАД	0,009
VEGF (кровь)	<0,001	Мочевая кислота	0,009
VEGF (моча)	0,005	ОХ	0,005
IL-6 (кровь)	0,003	ТГ	0,005
Коллаген	0,032	ХС ЛПНП	0,004
Резистин	0,036	CYP 11B2 (C-344T)	
AGTR1 (A1166C)		Коллаген	0,035
Резистин	0,046	Резистин	0,029
		VEGF (моча)	0,029

Примечание: р — значимость взаимосвязей.

Полиморфизм генов системы РААС — AGTR1 (A1166C) ассоциирован с уровнем резистина, CYP 11B2 (C-344T) также имел связи с уровнем резистина, кроме того, установлена ассоциация с мочевой экскрецией коллагена IV типа и VEGF. Анализ полиморфизма генов адренергических рецепторов также установил ассоциации полиморфной позиции гена ADRB1 (Gly389Arg) с липидным профилем, уровнем САД и ДАД, СКФ, мочевой кислотой (таблица 6.5.1).

Аллельный полиморфизм генов IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg), AGTR1 (A1166C) и CYP11B2 (C-344T) может оказывать избирательное влияние на метаболические параметры, уровень АД, инсулинорезистентность и гормональную активность жировой ткани, на спонтанную продукцию факторов системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, что подтверждает мультифакторность генетической регуляции уровня АД, процессов, инициирующих ожирение и кардиоренальное ремоделирование.

6.6. Исследование сочетанного влияния полиморфизма исследуемых генов на прогрессирование ожирения и поражение почек

Для изучения сочетанного влияния полиморфизма исследуемых генов на развитие и прогрессирование разных форм ожирения в зависимости от различных генотипов пациентов по генам TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg), AGTR1 (A1166C) и CYP11B2 (C-344T) была разработана оценочная шкала, которая заключалась в суммировании благоприятных и неблагоприятных аллелей и генотипов у каждого больного.

Для упрощения суммирования проведено кодирование с присвоением каждому «неблагоприятному» аллелю риска «-1» балл, а защитному протективному генотипу «+1» с последующим суммированием баллов.

Суммарный балл «-2» и ниже (то есть группы с большим количеством аллелей риска) имели 30% пациентов с АГ без ожирения, 25% больных ОО и только 3,2% лиц с МЗО (таблица 6.6.1).

Таблица 6.6.1

Цифровое представление генетического профиля пациентов в группах

Заболевания	Суммарный балл						
	-4	-2	-0	+2	+4	+6	+8
АГ без ожирения (n=30)	—	30%	15%	50%	5%	—	—
ОО (n=90)	5,8%	19,2%	13,5%	42,3%	19,2%	—	—
МЗО (n=50)	—	3,2%	41,9%	12,9%	9,9%	25,8%	6,5%

Суммарный балл «-2» и ниже (то есть группы с большим количеством аллелей риска) имели 32,4% пациентов с уровнем альбуминурии > 30 мг/мл (А2) и не имели лица с А1 (таблица 6.6.2).

Таблица 6.6.2

Цифровое представление генетического профиля у пациентов в зависимости от уровня альбуминурии

Уровень	Суммарный балл
---------	----------------

альбинурии	-6	-4	-2	0	+2	+4	+6	+8
A1 (n=144)	—	—	—	37%	31,4%	8,6%	20%	3%
A2 (n=26)	1,5%	7,4%	23,5%	16,2%	35,3%	11,7%	4,4%	—

Суммарный балл «-2» и ниже имели 23,9% со сниженной функцией почек (СКФ < 90 мл/мин./1,73 м²) и 18,8% больных с нормальным функциональным состоянием почек (СКФ > 90 мл/мин./1,73 м²) (таблица 6.6.3).

Таблица 6.6.3

**Цифровое представление генетического профиля у пациентов
в зависимости от функционального состояния почек**

СКФ	Суммарный балл						
	-6	-4	-2	0	+2	+4	+6
СКФ > 90 мл/мин. (n=101)	—	—	18,8%	22,6%	32,2%	13,2%	13,2%
СКФ < 90 мл/мин. (n=69)	—	13%	10,9%	19,5%	34,8%	10,9%	10,9%

Совокупности генотипов, в отличие от единичных полиморфизмов, обладают более высокими значениями шансов развития заболевания, что позволяет использовать данные результаты дополнительно при скрининговых обследованиях с целью выявления групп повышенного риска к развитию разных форм ожирения, АГ и поражению почек.

В результате исследования выявлена ассоциированность развития метаболически осложненного ожирения с носительством GG-варианта гена IL-6 (C174G), CC-варианта гена VEGFA (G634C), GA-варианта гена ADRB1 (Gly389Arg) и GG-варианта ADRB2 (Arg16Gly), что позволяет прогнозировать развитие ОО и рассматривать эти генотипы дополнительными маркерами кардиометаболических нарушений. Риск предрасположенности к развитию АГ связан с носительством GA- и AA-генотипов TNF- α (G308A), генотипа GC и CC гена VEGFA (G634C),), TT-генотипа CYP11B2 (C-344T), GA-варианта гена ADRB1 (Gly389Arg) и GG-генотипа ADRB2 (Arg16Gly).

Аллельный полиморфизм генов IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg), AGTR1 (A1166C) и CYP11B2 (C-344T) может оказывать избирательное влияние на спонтанную продукцию маркеров системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, кардиометаболических факторов, маркеров фиброза, определяя индивидуальные особенности формирования различных фенотипов ожирения, что подтверждает мультифакторность генетической регуляции формирования ожирения. Установлены генотипы, ассоциированные с риском развития хронической болезни почек у пациентов с разными формами ожирения и у больных АГ без ожирения — генотипы IL-6-174GG, TNF- α -308GA и TNF- α -308AA, VEGFA-634CC, AGTR-1166AC и ADRB1-389CG.

Определение генетического профиля по предложенной балльной шкале может использоваться дополнительно при скрининговых обследованиях с целью выявления групп повышенного риска к развитию разных фенотипов ожирения, АГ и поражению почек.

ГЛАВА 7

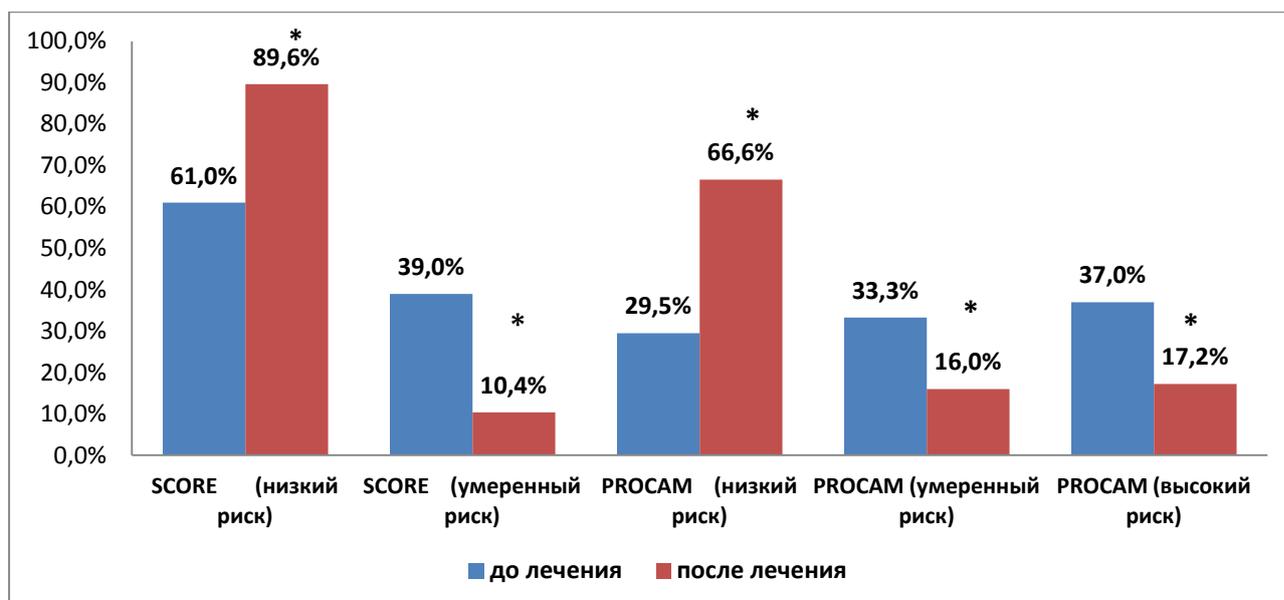
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В ГРУППАХ

7.1. Характеристика композитного состава тела и гормонально-метаболических показателей после лечения

Повторное обследование проводилось через 6 месяцев после лечения. В 1-й группе исследование закончили 88 человек (97,7%), 2 пациентки выбыли, во второй группе закончили исследование 48 человек (96%), 2 пациентки выбыли из исследования, все пациентки выбыли из исследования в связи с наступившей беременностью, в 3-й группе все больные закончили исследование.

Все больные 1-й и 3-й группы достигли целевых значений уровня АД (< 140/90 мм рт. ст., согласно Европейские рекомендациям по АГ, 2013). На этапе подбора антигипертензивной терапии 9 пациентам (7 — из 1-й группы и 2 — из 3-й группы) для достижения целевых значений уровня АД требовалась комбинация лизиноприла с антагонистом кальция (амлодипин в дозировке 5 мг). По мере наблюдения и лечения необходимость в комбинированной терапии к концу 3-го месяца исследования исчезла, все больные получали монотерапию лизиноприлом в средней дозировке $20,8 \pm 7,8$ мг/сутки.

В группе ОО по шкалам SCORE и относительного риска в связи с достижением целевых значений уровня АД снизился суммарный сердечно-сосудистый риск: так, низкий риск определен у 89,8% больных (n=79), умеренный риск — 10,2% (n=9). Низкий риск ишемических событий (PROCAM) установлен у 67,0% (n=59), умеренный риск (> 3 < 5%) — 16% (n=14), высокий риск (> 5 < 10%) — 6,8% (n=6), очень высокий риск (> 10%) — 10,2% (n=9) (рисунок 7.1.1).

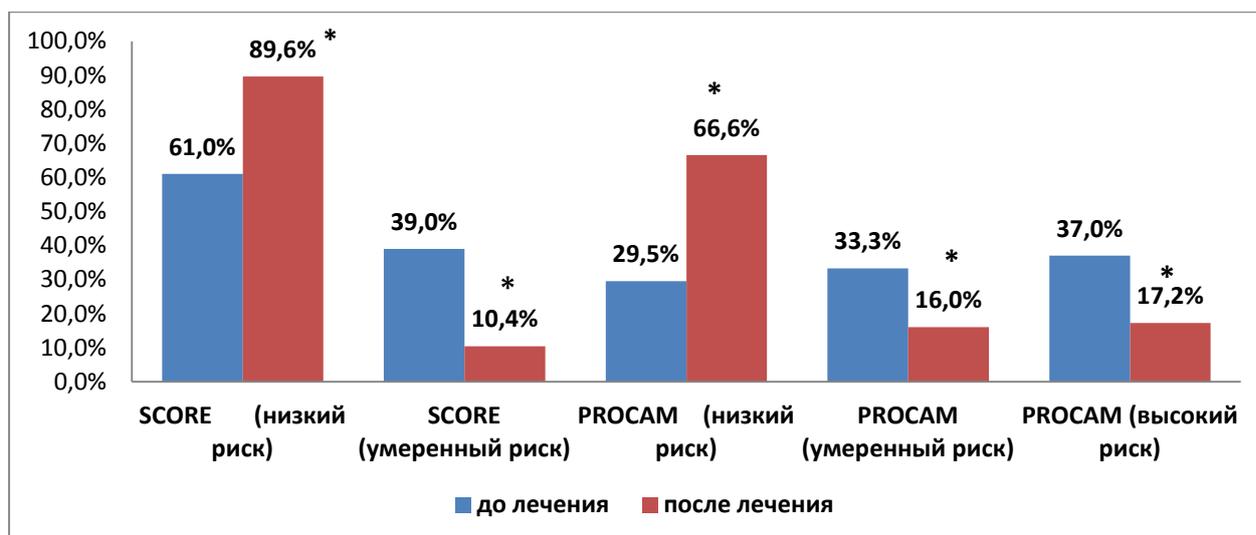


Примечание: * $p < 0,001$.

Рисунок 7.1.1. Динамика кардиометаболического риска в 1-й группе.

В группе АГ без ожирения по шкалам SCORE и относительного риска также установлено снижение суммарного сердечно-сосудистого риска: низкий риск определен у 89,6% больных ($n=78$), умеренный риск — 10,4% ($n=9$). Низкий риск ишемических событий (PROCAM) установлен у 66,6% ($n=58$), умеренный риск ($> 3 < 5\%$) — 16% ($n=14$), высокий риск ($> 5 < 10\%$) — 6,8% ($n=6$), очень высокий риск ($> 10\%$) — 10,3% ($n=9$) (рисунок 7.1.2).

В группе АГ без ожирения по шкалам SCORE и относительного риска у 70% больных ($n=21$) установлен низкий суммарный сердечно-сосудистый риск, умеренный риск — 30% ($n=9$), следует отметить, что данные не различались с группой ОО ($\chi^2=0,7$; $p=0,3$). Низкий риск ишемических событий (PROCAM) диагностирован у 50% больных ($n=15$), умеренный риск ($> 3 < 5\%$) — 26,6% ($n=8$), высокий риск ($> 5 < 10\%$) — 16,6% ($n=5$), очень высокий риск ($> 10\%$) — 6,6% ($n=2$), данные имели различия с группой ОО ($\chi^2=3,9$; $p=0,04$) (рисунок 7.1.2).



Примечание: * $p < 0,001$.

Рисунок 7.1.2. Динамика кардиометаболического риска в 3-й группе.

Комплексная 6-месячная терапия способствовала снижению веса у пациентов 1-й и 2-й групп (рисунок 7.1.3). В группе МЗО ИМТ < 30 кг/м² достигли 41,6% (n=20) больных, тогда как в группе ОО — 20,5% (n=18) ($\chi^2=4,0$; $p=0,04$). Снизил вес $> 5\%$ в группе ОО 54% больных (n=48), в группе МЗО — 75% (n=36) ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$).

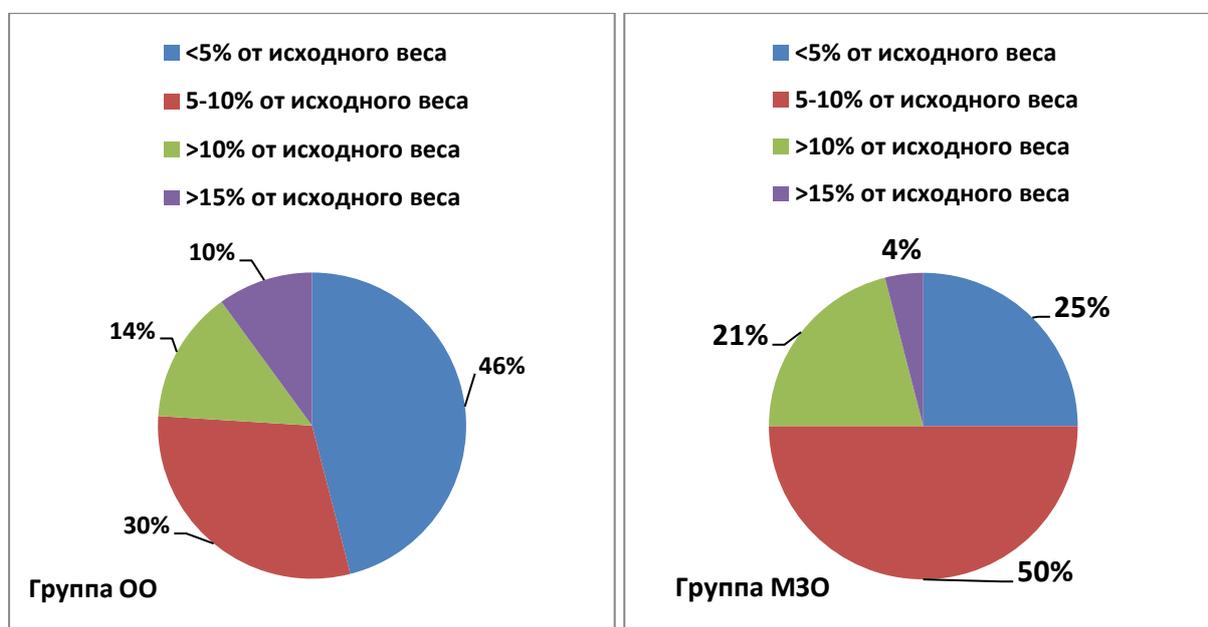


Рисунок 7.1.3 Распределение больных в зависимости от доли потерянного веса.

В группе больных с АГ без ожирения в динамике отмечалось уменьшение ОТ ($94,6 \pm 4,3$ см и $91 \pm 3,4$ см; $p=0,01$), ОТ/ОБ ($0,85 \pm 0,06$ и $0,84 \pm 0,05$; $p=0,04$) и ИМТ ($27,8 \pm 2,1$ кг/м² и $25 \pm 3,7$ кг/м²; $p=0,04$).

В 1-й и 2-й группах в динамике на фоне уменьшения ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ отмечалось изменение композитного состава тела. Композитный анализ в группах показал абсолютное снижение жировой, активной клеточной массы, скелетно-мышечной и тощей массы, снижение общей и внеклеточной жидкости. Обращает внимание, что доля активной клеточной массы не снизилась (таблица 7.1.1).

Таблица 7.1.1

Композитный состав тела через 6 месяцев в группах с ожирением (M±σ)

Параметры	ОО (исходно) (n=88)	ОО (динамика) (n=88)	МЗО (исходно) (n=48)	МЗО (динамика) (n=48)	p
	1	1°	2	2°	
ИМТ кг/м ²	38,5±4,7	36,1±5,3	36,3±5,4	33,0±5,2	p_{1-1°} = 0,0001 p_{2-2°} = 0,0001
ОТ см	112,9±8,3	102,9±8,3	106,8± 6,0	97±7,4	p_{1-1°} = 0,0001 p_{2-2°} = 0,0001
ОТ/ОБ	0,96±0,07	0,93±0,08	0,89±0,05	0,85±0,06	p_{1-1°} = 0,01 p_{2-2°} = 0,01
Жировая масса (кг)	42,9±6,9	35,7±6,7	35±4,1	30±1,2	p_{1-1°} = 0,0001 p_{2-2°} = 0,0001
Тощая масса (кг)	53,0±9,4	49,9±4,0	51,6±9,1	50,0±2,7	p_{1-1°} = 0,01 p_{2-2°} = 0,04
Активная клеточная масса (кг)	31,9±3,9	30,4±1,7	29,8± 6,9	28,4±2,0	p_{1-1°} = 0,05 p_{2-2°} = 0,05
Доля активной	53,1±3,4	53,1±2,2	56,1±3,2	56,2±2,7	p_{1-1°} = 0,1 p_{2-2°} = 0,1

клеточной массы (%)					
Скелетно-мышечная масса (кг)	24,6,0±4,3	22,9±2,9	22,2±1,7	21,2±1,1	p_{1-1°} = 0,04 p_{2-2°} = 0,05
Доля скелетно-мышечной массы (кг)	41,2±5,8	40,3±2,9	44,6±2,8	43,9±1,6	p_{1-1°} = 0,07 p_{2-2°} = 0,07
Общая жидкость (кг)	40,6±5,1	37,2±2,6	36,1±2,7	34,4±2,1	p_{1-1°} = 0,01 p_{2-2°} = 0,01
Внеклеточная жидкость (кг)	17,1±2,2	13,5±0,9	16,0±2,6	15,0±1,8	p_{1-1°} = 0,02 p_{2-2°} = 0,04
Внутриклеточная жидкость (кг)	22,4±8,8	21,8±1,8	21,0±1,1	20,1±0,6	p_{1-1°} = 0,07 p_{2-2°} = 0,08

Активная клеточная масса (АКМ) в организме показывает количество метаболически активных тканей, а доля активной клеточной массы (% АКМ) характеризует двигательную активность и уровень физической активности человека [72]. В ходе исследования была выявлена сильная связь между процентом потери веса и % АКМ ($r=0,64$; $p<0,001$): чем ниже были значения % АКМ, тем хуже больные снижали массу тела.

Нами проведена оценка прогностической значимости % АКМ в отношении снижения массы тела с помощью ROC-анализа. Исследуемых больных разделили на две группы: снижение массы тела $< 5\%$ и $> 5\%$ от исходных значений. Предсказательную ценность оценивали по шкале значений под ROC-кривой (AUC). Площадь под ROC-кривой для % АКМ как предиктора снижения массы тела составила $0,776\pm 0,09$ (доверительный интервал $0,584-0,909$), $p < 0,002$ (рисунок 7.1.4). Индекс Юдинга для данного показателя составил $0,57$. Пороговое значение % АКМ для дифференциации темпа снижения веса составило $57,6\%$, при чувствительности и специфичности $57,1\%$ и 100% соответственно.

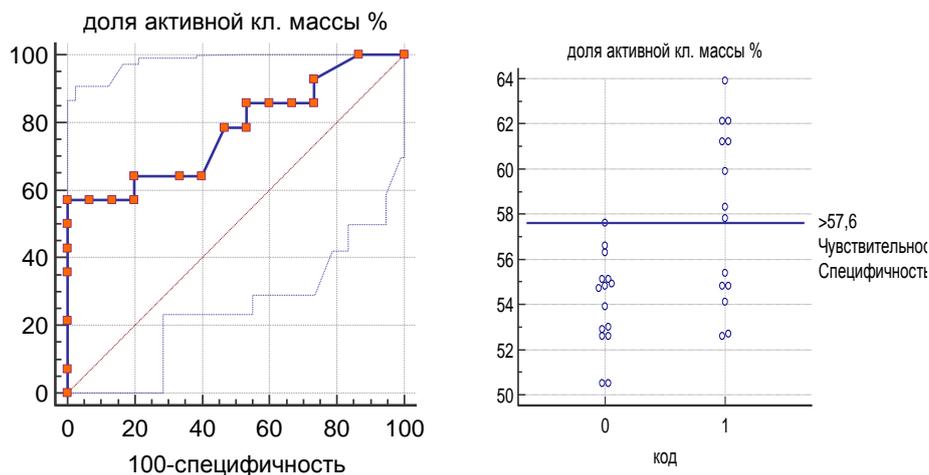


Рисунок 7.1.4. ROC-кривая для доли активной клеточной массы.

Полученные данные позволяют рассматривать значения % АКМ менее 57,6% как неблагоприятный прогноз эффективного снижения массы тела у больных ожирением.

По окончании исследования в группах установлено достоверное снижение уровней САД и ДАД, показателей углеводного и липидного обмена, при этом значения мочевой кислоты не изменились (таблица 7.1.2).

Таблица 7.1.2

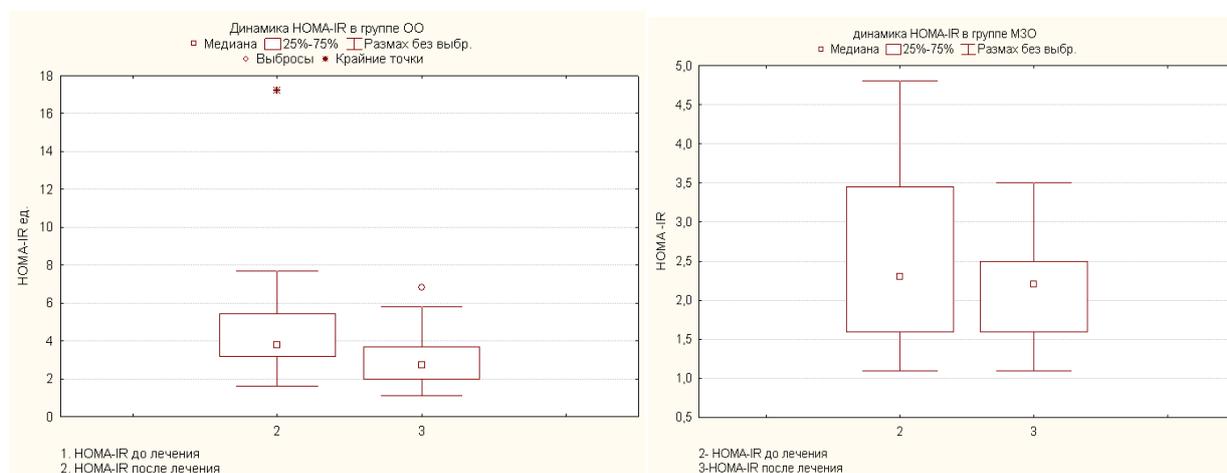
Метаболические параметры в группах через 6 месяцев наблюдения (M±σ)

Параметры	ОО исходно n=88	ОО динамик а n=88	МЗО исходно n=48	МЗО динамик ка n=48	АГ исходно о n=30	АГ динамик а n=30	p
	1	2	3	4	5	6	
САД, мм.рт. ст.	152±7,1	130,1±3,7	125±7,3	124±6,3	152±4,0	125±6,4	p_{1-2;5-6}= 0,0001 p₃₋₄= 0,07
ДАД, мм.рт.ст.	105±7,2	83,5±3,2	74±8,4	73±5,5	99,8±5,1	80,5±4,2	p_{1-2;5-6}= 0,0001 p₃₋₄= 0,07
Глюкоза Тошак вая,	5,8±0,5	5,0±0,6	4,9±0,7	4,7±0,7	4,6±0,4	4,7±0,5	p₁₋₂=0,01 p₃₋₄= 0,04 p₅₋₆=0,1

ММОЛЬ/Л							
Глюкоза постпран- диальная ММОЛЬ/Л	5,9±1,2	5,5±1,2	5,2±1,3	5,1±0,9	5,2±0,9	5,1±0,4	p₁₋₂=0,01 p_{3-4;5-6} = 0,07
НВА1с, %	5,8±0,4	5,2±0,2	5,4±0,1	5,3±0,3	5,1±0,3	5,0±0,5	p₁₋₂=0,01 p_{3-4;5-6} = 0,07
ХС ЛПНП, ММОЛЬ/Л	4,0±0,6	3,4±0,7	3,0±0,4	3,0±0,9	3,9±0,6	3,6±0,1	p_{1-2;5-} ₆=0,01 p₃₋₄ =0,6
ХС ЛПВП, ММОЛЬ/Л	1,1±0,3	1,2±0,4	1,4±0,2	1,5±0,1	1,2±0,1	1,2±0,2	p_{1-2;3-4}= 0,1 p₅₋₆=0,8
ТГ, ММОЛЬ/Л	2,7±0,5	2,5±0,8	1,2±0,2	1,1±0,5	2,1±0,1	2,0±0,4	p₁₋₂=0,04 p_{3-4;5-6} = 0,07
Мочевая кислота, МКМОЛЬ/Л	394,9±81,2	390±60,1	290,4±46, 0	280,2±36, 0	404,7±61, 6	390±20,9	p_{1-2;3-4;5-6} = 0,1

Исследование показало наличие сильной связи между снижением объема общей жидкости и уровнем ДАД в группах с ожирением: в 1-й группе — $r=0,61$, $p < 0,01$; во 2-й группе — $r= 0,43$, $p < 0,05$.

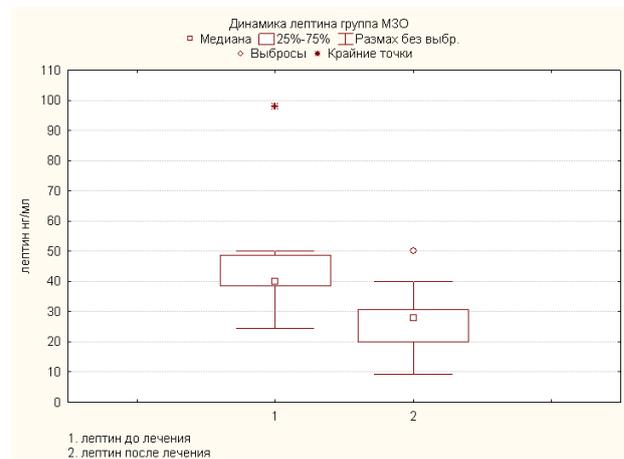
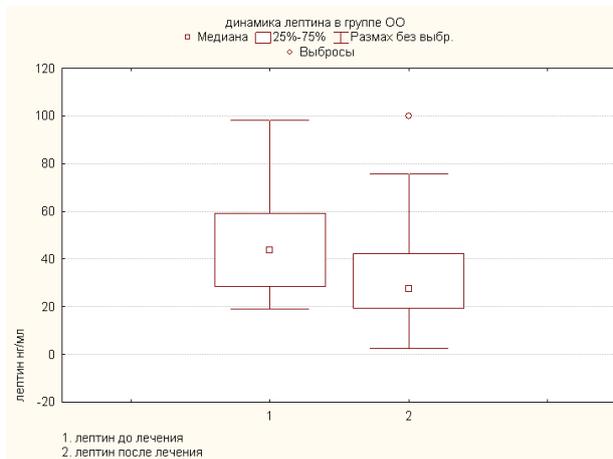
Снижение массы тела в 1-й и 2-й группах характеризовалось достоверным снижением HOMA-IR с 4,3 [2,9; 5,4] до 2,9 [2,0–3,7]; $p < 0,001$ в 1-й группе, с 2,6 [2,0; 3,0] до 2,0 [1,6; 2,5]; $p < 0,001$ — во 2-й группе (рисунок 7.1.5).



Примечание: * $p < 0,001$.

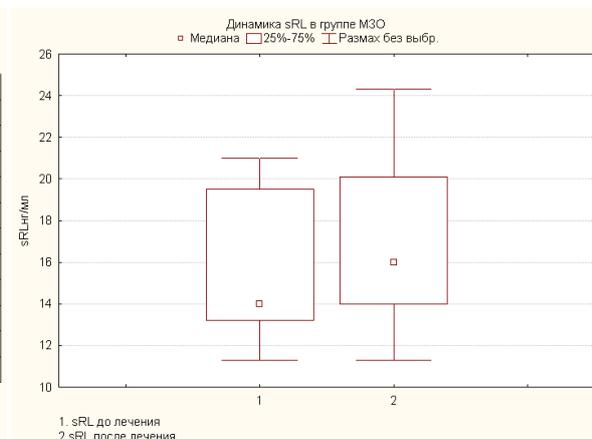
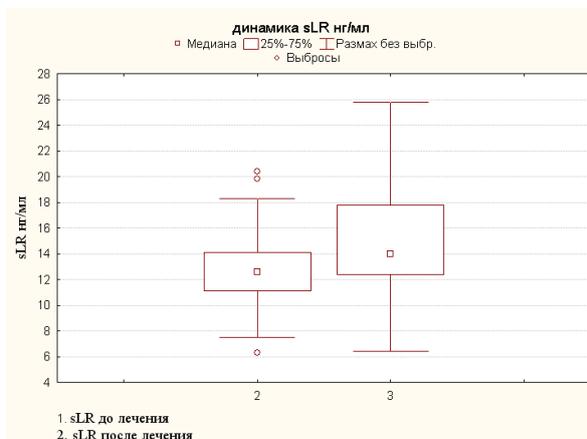
Рисунок 7.1.5. Динамика НОМА-IR в группах с ожирением на фоне терапии.

Снижение массы тела также сопровождалось уменьшением уровня лептина (с 46,5 [29,0; 64,0] нг/мл до 29 [20,0–37,0] нг/мл; $p < 0,001$ в 1-й группе; с 36,0 [29,0; 43,0] нг/мл до 25,7 [18,5–35,1] нг/мл; $p < 0,001$ — во 2-й группе (рисунок 7.1.6)); повышением растворимых рецепторов к лептину (с 13,8 [11,8; 14,0] нг/мл до 14,7 [12,4–17,8] нг/мл; $p < 0,001$ в 1-й группе; с 14,2 [12; 20] нг/мл до 16,0 [13,8; 19,5] нг/мл; $p < 0,001$ — во 2-й группе (рисунок 7.1.7)). В результате индекс свободного лептина имел значительное снижение в обеих группах (с 324 [164; 452] до 238,2 [116,1–333,2]; $p < 0,001$ — в 1-й группе; с 250 [200; 340] до 148 [100; 10]; $p < 0,01$ — во 2-й группе (рисунок 7.1.8)).



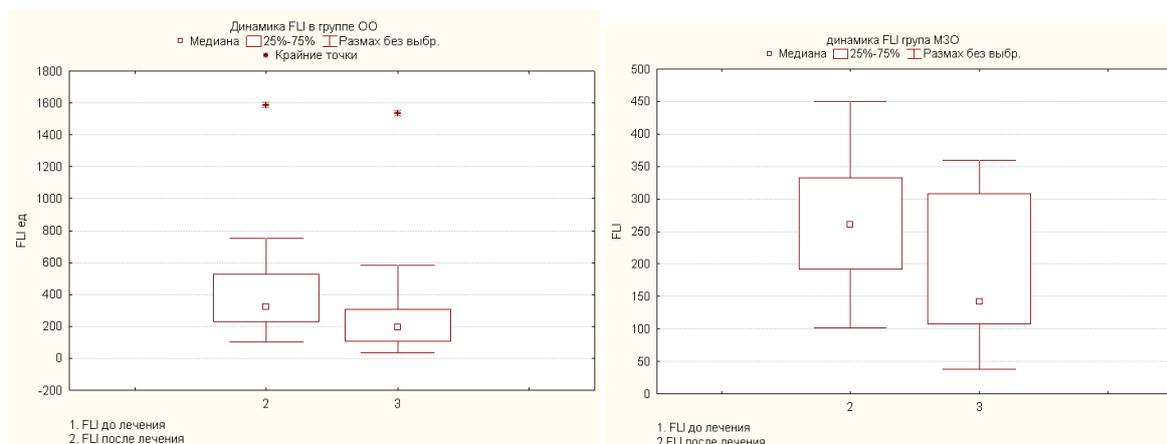
Примечание: * $p < 0,0001$.

Рисунок 7.1.6. Динамика уровня лептина на фоне терапии в группах с ожирением.



Примечание: * $p < 0,001$.

Рисунок 7.1.7. Динамика уровня свободных рецепторов лептина на фоне терапии в группах с ожирением.



Примечание: * $p < 0,0001$.

Рисунок 7.1.8. Динамика индекса свободного лептина на фоне терапии в группах с ожирением.

В ходе исследования было установлено, что процент потери веса имел сильную отрицательную связь с FLI ($r = -0,71$; $p < 0,001$), чем выше были значениями FLI, тем хуже пациенты снижали массу тела.

Проведена оценка прогностической значимости FLI в снижении массы тела с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой для FLI как предиктора снижения массы тела составила $0,875 \pm 0,03$ (доверительный интервал $0,789 - 0,938$), $p < 0,001$ (рисунок 7.1.9). Индекс Юдинга для данного показателя составил 0,84. Пороговое значение FLI для дифференциации темпа снижения веса составило 291 ед., при чувствительности и специфичности 97,4% и 88,9% соответственно.

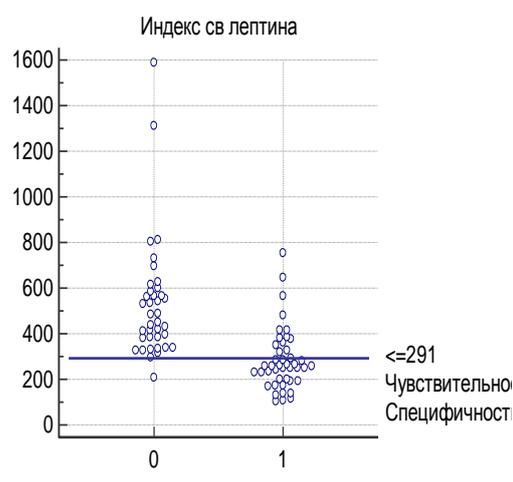
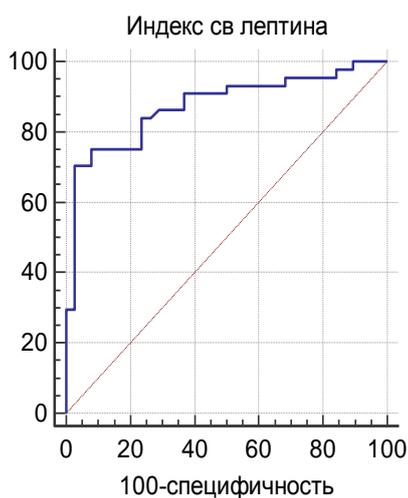
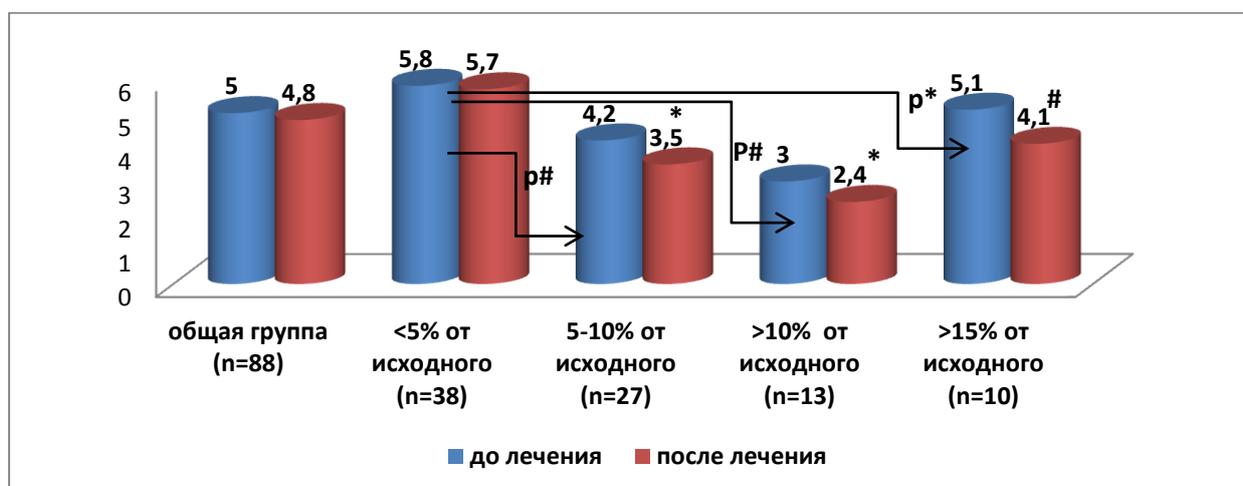


Рисунок 7.1.9. ROC-кривая для FLI (группы ОО + МЗО).

Полученный анализ свидетельствует, что FLI является чувствительным и специфичным фактором эффективного снижения веса у лиц с разными фенотипами ожирения.

Снижение массы тела в группах с ожирением способствовало уменьшению уровня резистина во 2-й группе (3,4 [2,5; 3,9] нг/мл и 2,8 [1,9; 3,0] нг/мл; $p = 0,02$), тогда как в 1-й группе отмечалась тенденция к снижению (4,6 [3,6; 6,1] нг/мл и 4,2 [3,0; 5,4] нг/мл; $p = 0,05$).

Исследование показало, что в 1-й группе у пациентов, снизивших массу тела $< 5\%$, уровень резистина исходно был выше, чем у больных, снизивших вес $> 5\%$. Обращает внимание, что у больных, снизивших массу тела $> 5\%$, достоверно снизился уровень резистина (рисунок 7.1.10). Во 2-й группе данная тенденция не прослеживалась.



Примечания: * $p < 0,05$; # $p < 0,01$.

Рисунок 7.1.10. Динамика уровня резистина в группе ОО.

Мы оценили значения резистина в качестве маркера эффективного снижения массы тела в группе метаболически осложненного ожирения с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой для резистина как предиктора снижения массы тела составила $0,779 \pm 0,08$ (доверительный интервал $0,587-0,991$), $p = 0,001$ (рисунок 7.1.11). Индекс Юдинга для данного показателя составил 0,84.

Пороговое значение резистина для дифференциации темпа снижения веса составило 5,6 нг/мл, при чувствительности и специфичности 78,6% и 66,7% соответственно.

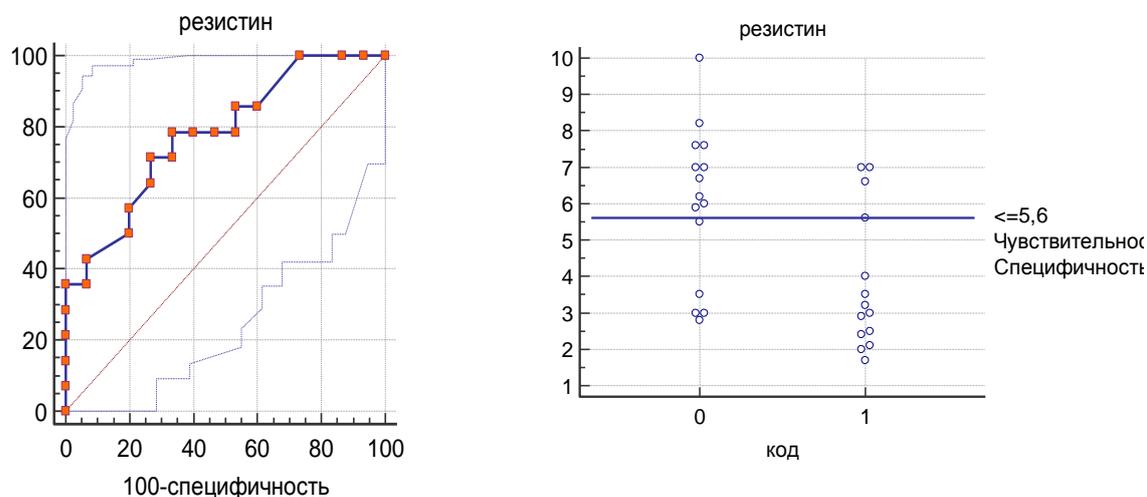


Рисунок 7.1.11. ROC-кривая для резистина (нг/мл) группа ОО.

Проведенный анализ позволяет расценивать уровень резистина более 5,6 нг/мл как неблагоприятный прогностический признак для эффективного снижения массы тела.

Уровень адипонектина имел тенденцию к повышению в обеих группах с ожирением: 18,7 [15,8; 19,0] мкг/мл и 19,3 [16,8; 19,1] мкг/мл — для 1-й группы, 20,5 [16,3; 20,7] мкг/мл и 21,0 [18,0; 20,7] мкг/мл — для 2-й группы; $p = 0,05$.

В группе АГ без ожирения улучшение метаболических показателей, полученных на фоне терапии, не сопровождалось достоверными изменениями уровня адипокинов.

Таким образом, снижение массы тела у больных ожирением, независимо от наличия метаболических нарушений и уровня АД, сопровождается улучшением показателей углеводного и липидного обменов, обмена мочевой кислоты и адипокинового статуса.

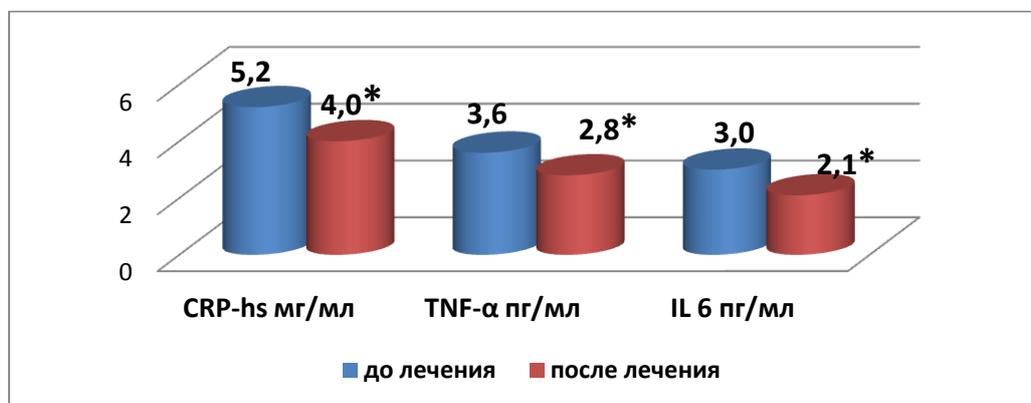
Обращает внимание, что в подгруппе МЗО с $\text{НОМА-IR} \geq 2,7$ снижение массы тела способствовало нормализации чувствительности к инсулину практически

у всех пациентов: из 15 больных лишь у 2 пациентов индекс НОМА-IR в динамике составил $\geq 2,7$. Кроме того, именно в подгруппе с НОМА-IR $\geq 2,7$ установлено достоверное снижение уровня резистина.

Полученные данные позволили выявить маркеры благоприятного прогноза снижения массы тела ($> 5\%$ от исходного веса): доля АКМ более 57,6%, уровень FLI менее 291 единицы — для больных с разными фенотипами ожирения; уровень резистина менее 5,6 нг/мл — для больных с метаболически осложненным ожирением.

7.2. Характеристика маркеров хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции в группах после лечения

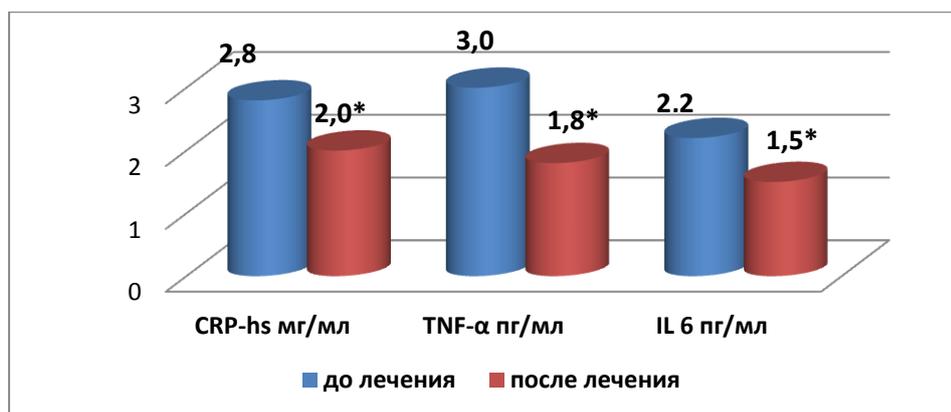
Курс комплексной терапии способствовал снижению концентрации маркеров субклинического воспаления во всех группах. Так, в 1-й группе установлено снижение IL-6 — 3,0 [2,4; 4,0] пг/мл до 2,1 [1,0; 2,7], TNF- α — 3,6 [2,3; 6,0] пг/мл до 2,8 [2,1; 4,6] пг/мл, CRP-hs — 5,2 [3,8; 7,8] до 4,0 [2,8; 6,3] мг/мл; ($p < 0,01$) (рис.7.2.1).



Примечание: * $p < 0,01$.

Рисунок 7.2.1. Динамика цитокинов в группе ОО.

Во 2-й группе отмечено снижение цитокинов: IL-6 — 2,2 [0,2; 3,0] пг/мл до 1,5 [0,2; 2,0], TNF- α — 3,0 [1,9; 3,6] пг/мл до 1,8 [1,0; 2,5] пг/мл, CRP-hs — 2,8 [2,9; 4,2] до 2,0 [1,8; 4,0] мг/мл; ($p < 0,01$) (рис.7.2.2).

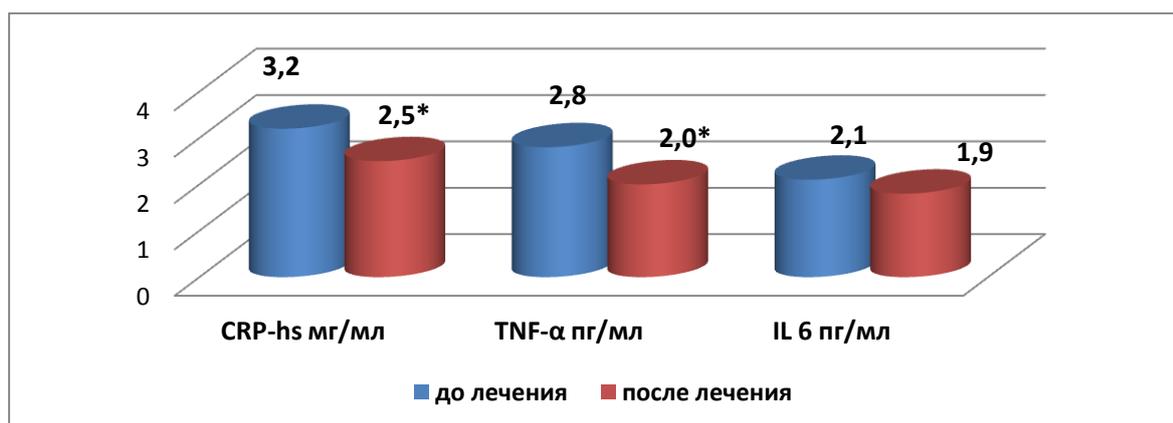


Примечание: * $p < 0,01$.

Рисунок 7.2.2. Динамика цитокинов в группе МЗО.

Обращает внимание, что в группе неосложненного ожирения значения CRP-hs (2,0 [1,8; 4,0] и 1,5 [1,0; 4,0]; $p > 0,05$) и TNF- α (1,8 [1,0; 2,5] и 1,4 [0,0; 2,1]; $p > 0,05$) в конце исследования были сопоставимы с группой здоровых респондентов. Снижение IL-6 не привело к достижению значений, диагностированных у здоровых респондентов (1,5 [0,2; 2,0] и 0,04 [0,0; 0,6]; $p = 0,01$).

В 3-й группе выявлено снижение уровня: CRP-hs — 3,2 [2,8; 6,6] до 2,7 [2,0; 5,1] и TNF- α с 2,8 [1,9; 3,3] до 2,0 [1,9; 2,8], уровень IL-6 имел тенденцию к снижению (с 2,1 [1,0; 2,8] до 1,9 [1,0; 2,2]; $p > 0,05$ (рисунок 7.2.3)).



Примечание: * $p < 0,05$.

Рисунок 7.2.3. Динамика цитокинов в группе АГ без ожирения.

В ходе исследования установлено, что процент потери веса имел сильную связь с уровнем CRP-hs ($r = -0,77$; $p < 0,001$), чем выше были значения CRP-hs, тем хуже пациенты снижали массу тела.

Произведена оценка прогностической значимости CRP-hs в снижении массы тела с помощью ROC-анализа. Исследуемых больных разделили на две группы: со снижением массы тела $< 5\%$ и $> 5\%$ от исходных значений. Предсказательную ценность оценивали по шкале значений под ROC-кривой (AUC). Площадь под ROC-кривой для CRP-hs как предиктора снижения массы тела составила $0,826 \pm 0,0802$ (доверительный интервал от 0,741 до 0,941), $p < 0,0001$. Индекс Юдинга для данного показателя составил 0,58. Пороговое значение CRP-hs для дифференциации темпа снижения веса составило $\leq 3,0$ мг/мл, при чувствительности и специфичности 71,4% и 86,7% соответственно (рисунок 7.2.4).

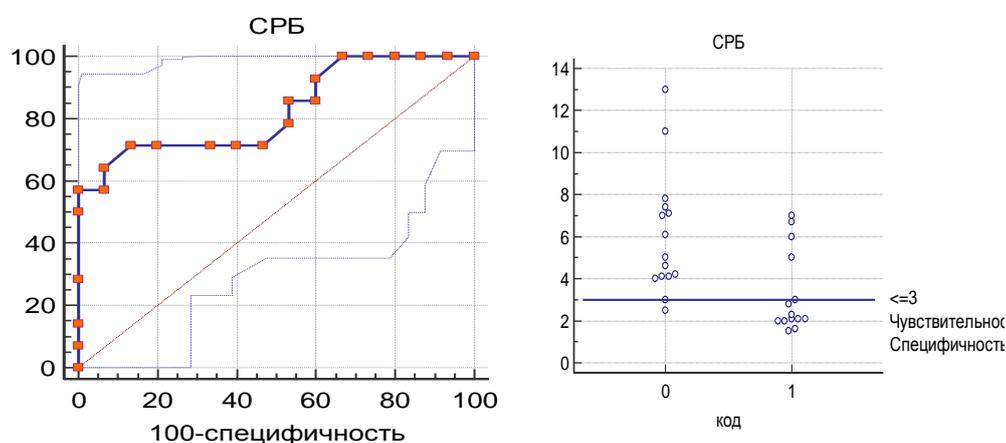
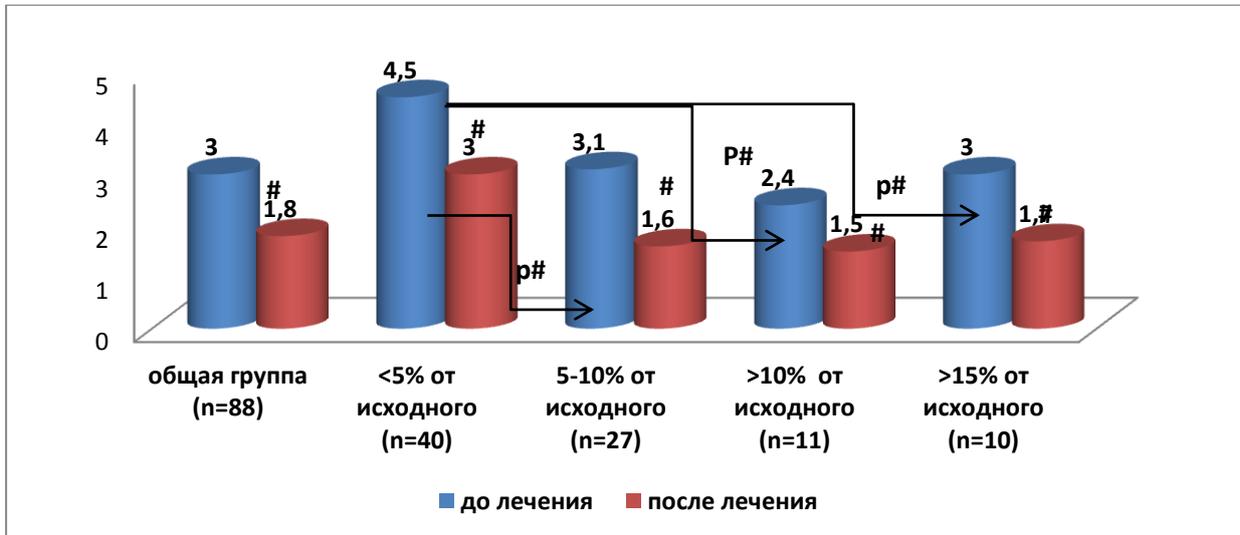


Рисунок 7.2.4. ROC-кривая для CRP-hs, мг/мл (группа ОО).

Исследование показало, что в 1-й группе снижение массы тела способствовало уменьшению уровня TNF- α вне зависимости от доли потерянной массы тела. Обращает внимание, что пациенты, снизившие массу тела $> 5\%$ от исходного веса, исходно имели меньшие значения TNF- α , чем больные снизившие вес $< 5\%$ ($p < 0,01$) (рисунок 7.2.5). В группе МЗО данной закономерности не установлено.



Примечания: * $p < 0,05$, # $p < 0,01$.

Рисунок 7.2.5. Динамика TNF- α (пг/мл) в группе ОО.

Мы оценили TNF- α в отношении прогноза снижения массы тела с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой для TNF- α как предиктора снижения массы тела составила $0,807 \pm 0,08$ (доверительный интервал от 0,619 до 0,929), $p < 0,0002$. Индекс Юдинга для данного показателя составил 0,58. Пороговое значение TNF- α для дифференциации темпа снижения веса составило $\leq 3,6$ пг/мл, при чувствительности и специфичности 78,6% и 80,7% соответственно (рисунок 7.2.6).

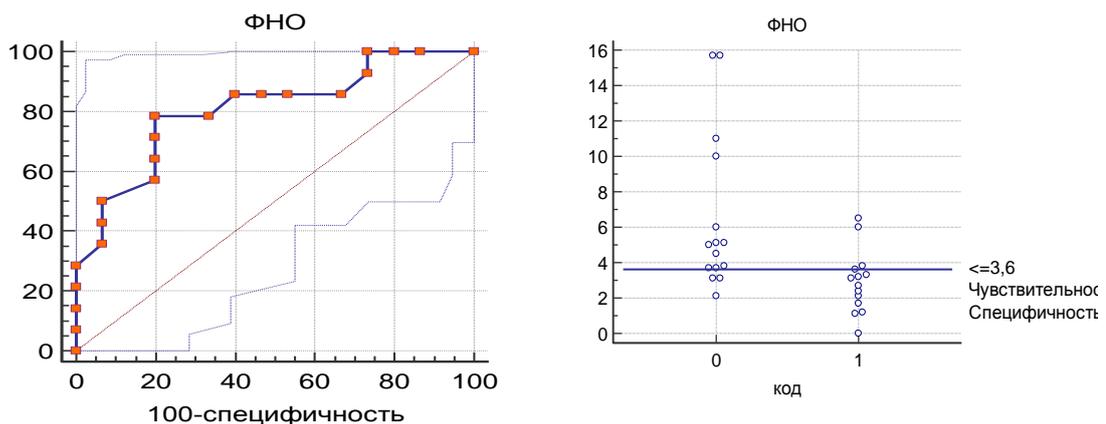
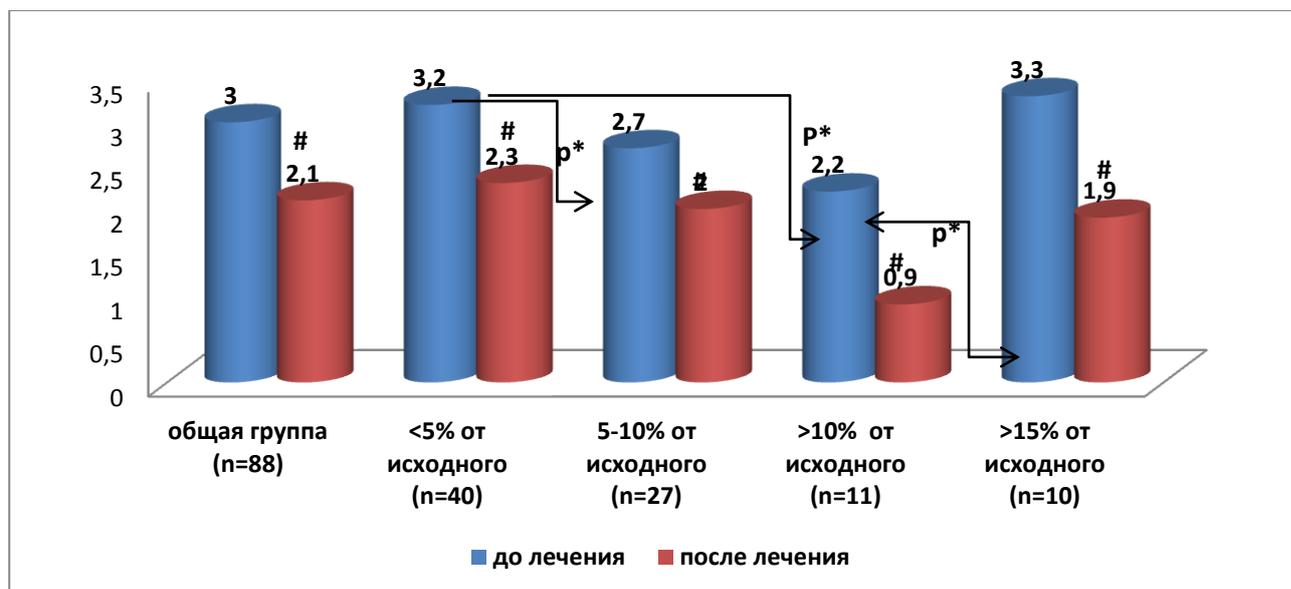


Рисунок 7.2.6. ROC-кривая для TNF- α (пг/мл) в группе ОО.

Снижение массы тела также способствовало уменьшению уровня IL-6 вне зависимости от доли потерянной массы тела в 1-й группе. Обращает внимание, что пациенты, снизившие массу тела на 5–15% от исходного веса, исходно

имели меньшие значения IL-6, чем больные, снизившие вес < 5% и > 15% (рисунок 7.2.5). В группе МЗО данной закономерности не было установлено.



Примечания: * $p < 0,05$, # $p < 0,01$.

Рисунок 7.2.6. Динамика IL-6 (пг/мл) в группе ОО.

Таким образом, снижение массы тела у больных с ожирением, независимо от наличия метаболических изменений и уровня АД, способствует уменьшению проявлений субклинического воспаления.

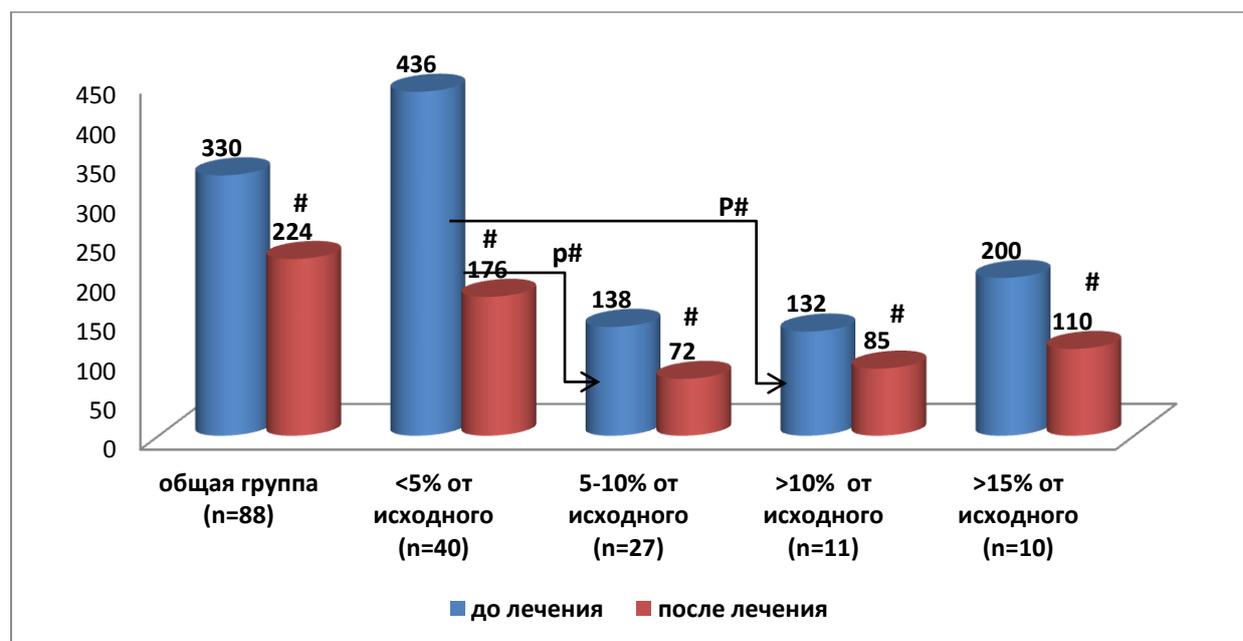
У больных АГ без ожирения, проводимая антигипертензивная терапия иАПФ способствует снижению маркеров субклинического воспаления.

Курс комплексной терапии в меньшей степени способствовал снижению концентрации маркеров дисфункции эндотелия в группах (таблица 7.2.1). Так, уровень VEGF в динамике достоверно уменьшился во всех группах наблюдения, тогда как ЭТ-1 снизился достоверно только в группе ОО, в группе АГ без ожирения отмечалась тенденция к снижению, значения ФВ в группах не изменились за время наблюдения.

Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции в группах (Ме [25–75%])

Параметры	ОО исходно n=88	ОО динамика n=88	МЗО исходно n=48	МЗО динамика n=48	АГ исходно n=30	АГ динамик а n=30	p
	1	2	3	4	5	6	
VEGF, пг/мл (кровь)	330,5 [104,1; 435,2]	224,5 [55,0; 345,1]	89,8 [16,6; 200,0]	40,7 [10,0; 82,1]	83,7 [22,2; 157,1]	77,8 [22,1; 104,5]	p₁₋₂ = 0,001 p₃₋₄ = 0,01 p₅₋₆ = 0,04
Фактор Виллебра нда, %	123 [115; 125]	122 [110;130]	115 [95; 125]	104 [90–120]	115 [110; 120]	110 [91–120]	p₁₋₂ = 0,5 p₃₋₄ = 0,2 p₅₋₆ = 0,1
ЭТ-1, фмоль/мл	0,9 [0,3; 2,3]	0,5 [0,2; 2,1]	0,5 [0,02; 0,7]	0,3 [0,01–0,5]	0,7 [0,05; 2,8]	0,5 [0,05– 2,0]	p₁₋₂ = 0,03 p₃₋₄ = 0,08 p₅₋₆ = 0,05

Во 2-й группе уровень VEGF в конце исследования не имел различий с группой здоровых респондентов (40,7 [10,0; 82,1] и 38,1 [0,0; 81,6]; $p > 0,05$). Исследование показало, что в 1-й группе снижение массы тела способствовало уменьшению уровня VEGF крови вне зависимости от доли потерянной массы тела. Обращает внимание, что пациенты, снизившие массу тела с 5 до 15% от исходного веса, исходно имели меньшие уровни VEGF, чем больные, снизившие вес $< 5\%$ (рисунок 7.2.7). В группе МЗО данная закономерность не установлена.



Примечание: # $p < 0,001$.

Рисунок 7.2.7. Динамика VEGF (пг/мл) в группе ОО.

Мы оценили VEGF в отношении прогноза снижения массы тела с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой для VEGF как предиктора снижения массы тела составила $0,895 \pm 0,05$ (доверительный интервал $0,725-0,978$), $p < 0,0001$. Индекс Юдинга для данного показателя составил 0,66. Пороговое значение VEGF для дифференциации темпа снижения веса составило ≤ 309 пг/мл, при чувствительности и специфичности 92,9% и 73,3% соответственно (рисунок 7.2.8).

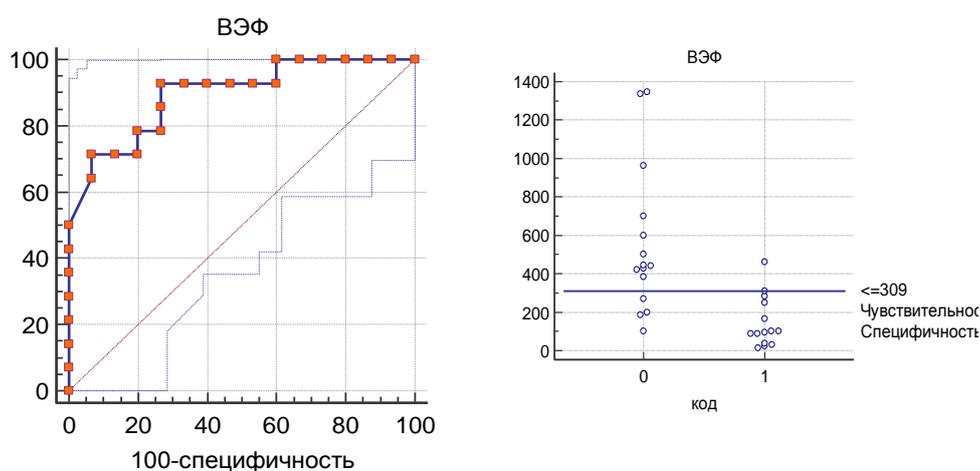


Рисунок 7.2.8. ROC-кривая для VEGF крови, пг/мл (группа 00).

Таким образом, снижение массы тела в сочетании с достижением целевых значений уровня АД способствует уменьшению проявлений дисфункции эндотелия у больных АГ как с ожирением, так и без него. У больных с ожирением без метаболических нарушений уменьшение дисфункции эндотелия проявляется снижением VEGF крови.

Высокую чувствительность и специфичность в качестве прогноза эффективного снижения веса в группах с разными фенотипами ожирения показал индекс свободного лептина (FLI). Прогностически неблагоприятным для эффективного ($< 5\%$ от исходного веса) снижения массы тела у больных с ожирением, вне зависимости от фенотипа, являются значения FLI более 291 ед. и доля АКМ $\leq 57,6\%$. Дополнительными критериями неблагоприятного прогноза эффективного снижения веса для больных с осложненным ожирением являются

значения резистина $> 5,6$ нг/мл, CRP-hs > 3 мг/мл, TNF- α $> 3,6$ пг/мл, VEGF крови > 309 пг/мл.

Клинические примеры применения прогнозирования эффективного снижения массы тела ($> 5\%$ от исходного веса) у больных ожирением с помощью пороговых значений % АКМ, FLI, резистина, CRP-hs, TNF- α и VEGF крови

Пример 1. Больная Н.Г., 38 лет, страдает ожирением в течение 8 лет. Набор веса после беременности. Затем увеличение массы тела спонтанно прекратилось. Рост 162 см, масса тела 97 кг; ИМТ = 37 кг/м^2 , ОТ — 114 см, САД — 125 мм рт.ст, ДАД — 70 мм рт.ст., ИВО — 1,7 ед., НОМА-IR — 2,0, CRP-hs — 2,0 мг/мл. Больная отнесена в группу метаболически здорового ожирения. При обследовании: доля активной клеточной массы — 57,9%, индекс свободного лептина (FLI) составил **200** ед., резистин — 3,5 нг/мл, VEGF крови — 150 пг/мл, TNF- α — 1,1 пг/мл. Проводилась диетотерапия с умеренным ограничением калорий в сутки — 1800 к/кал/сутки, регулярные физические нагрузки. Через 6 мес. на фоне лечения было достигнуто снижение массы тела на 13% от исходного веса. При дальнейшем мониторинге в течение года у больной не отмечался обратный набор веса.

Пример 2. Больная В.П., 52 лет, в течение 20 лет страдает ожирением. Рост 175 см, масса 135 кг, ИМТ = 45 кг/м^2 , ОТ — 135 см. САД — 155 мм рт.ст, ДАД — 100 мм рт.ст., ИВО — 3,7 ед., НОМА-IR — 4,0 ед., CRP-hs — 5,0 мг/мл. Больная отнесена в группу метаболически осложненного ожирения. Дополнительно при обследовании: доля активной клеточной массы — 55,4%, FLI составил 400 ед., резистин — 6 нг/мл, VEGF крови — 600 пг/мл, TNF- α — 4,1 пг/мл. Было назначено лечение в виде диеты с умеренным ограничением калорий в сутки 1600–1800 к/кал/сутки, регулярные физические нагрузки; антигипертензивная терапия проводилась иАПФ — лизиноприлом в дозе 20 мг два раза в день в сочетании с амлодипином 5 мг. Через 6 мес. на фоне лечения снижение массы тела составило 2% от исходного веса, уровень артериального

давления в целевых значениях (антигипертензивная терапия — лизиноприл 20 мг два раза в день). Больной сообщили, что модификация образа жизни не позволяет достигнуть оптимального снижения веса для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, предложено усилить терапию метформинном 1000 мг на ночь с целью снижения ИР и массы тела. Через 6 мес. комбинированной терапии снижение массы тела составило 3,5% от исходного веса. Больной была предложена консультация хирурга с целью решения вопроса о хирургическом лечении ожирения.

Пример 3. Больной К.Л., 40 лет, страдает ожирением 15 лет. Рост 180 см, вес 140 кг, ИМТ — $43,2 \text{ кг/м}^2$, ОТ — 136 см. САД — 150 мм рт.ст, ДАД — 100 мм рт.ст., ИВО — 4,0 ед., НОМА-IR — 4,7 ед., CRP-hs — 3,1 мг/мл. Больной отнесен в группу метаболически осложненного ожирения. Дополнительно при обследовании: доля АКМ — 58,5%, индекс свободного лептина составил 280 ед., резистин — 4,8 нг/мл, VEGF крови — 320 пг/мл, TNF- α — 3,3 пг/мл. Была назначена терапия в виде диеты с умеренным ограничением калорий в сутки 1600–1800 к/кал/сутки, регулярные физические упражнения; антигипертензивная терапия проводилась иАПФ — лизиноприлом в дозе 20 мг два раза в день. Через 6 мес. наблюдения масса тела снизилась на 15%, уровень артериального давления в целевых значениях (в ходе исследования доза лизиноприла была снижена до 10 мг два раза в день). При дальнейшем мониторинге в течение года у больного продолжилось снижение массы тела, к концу года общая потеря массы тела составила 28,6%, дозировка лизиноприла составила 10 мг в сутки.

7.3. Характеристика функционального состояния почек, маркеров клубочковой и канальцевой дисфункции в группах после курса комплексной терапии

Анализ функционального состояния почек в группах, проведенный в конце исследования, показал повышение СКФ, рассчитанной по обеим формулам, во всех группах (таблица 7.3.1).

Таблица 7.3.1

Динамика СКФ в группах (Ме [25–75%])

Параметры	ОО исходно n=88	ОО динамика n=88	МЗО исходно n=48	МЗО динамика n=48	АГ исходно n=30	АГ динамика n=30	p
	1	2	3	4	5	6	
Креатинин, мкмоль/л	78,0 [62,5; 86,0]	71,5 [66,1; 78,3]	71,0 [62,0; 78,0]	66,0 [59,8; 78,0]	78,1 [71,3; 94,8]	76,5 [70,1; 80,3]	p 1-2;3-4;5-6 =0,01
СКФ мл/мин /1,73 м ² (СКД ЕРІ)	96,6 [86,0; 110,0]	101 [89,0; 110,0]	99,5 [80,0; 109,0]	108 [89,0; 115,0]	90,0 [84,0; 97,5]	98,5 [81,0; 100,0]	p 1-2;3-4;5-6 =0,01
Цистатин С нг/мл (кровь)	1112 [757,0; 1400,0]	890 [724, 925]	870 [700,0; 1000,0]	775 [690,0;828, 0]	990 [700,0; 1110,0]	791 [770; 900]	p 1-2;5-6 =0,001 p 3-4 =0,01
СКФ мл/мин /1,73 м ² (Ноек)	75,2 [62,0; 98,0]	97,5 [80,0; 115,0]	105 [76; 110]	110 [95,2; 115,0]	77 [68; 105]	95,5 [85,7; 100,0]	p 1-2;5-6 =0,01 p 3-4 =0,02

Обращает внимание, что в конце исследования, так же как и в его начале, по формуле (СКД ЕРІ) не получено различий СКФ между группами: так, в группе ОО СКФ составила 101 [89,0; 110,0] мл/мин./1,73 м², в группе МЗО — 108 [89,0; 115,0] мл/мин./1,73 м², в группе АГ без ожирения — 98,5 [81,0; 100,0] мл/мин./1,73 м² (p=0,8). Тогда как по формуле Ноек СКФ в группе МЗО была достоверно выше, чем в группе ОО (110 [95,2; 115,0 мл/мин./1,73 м² и 97,5

[80,0; 115,0] мл/мин./1,73 м²; p=0,04) и группе АГ без ожирения (110 [95,2; 115,0] мл/мин./1,73 м² и 95,5 [85,7; 100,0] мл/мин./1,73 м²; p=0,04).

Несмотря на значительное снижение цистатина С крови в группе ОО, его уровень сохранился на более высоких значениях в сравнении с группой МЗО (890 [724, 925] нг/мл и 775 [690,0; 828,0] нг/мл; p=0,01) и с группой АГ без ожирения (890 [724, 925] нг/мл и 791 [770; 900] нг/мл; p=0,02).

Нами проведен анализ распределения пациентов в зависимости от значений СКФ по формулам в динамике (рисунки 7.3.1, 7.3.2).

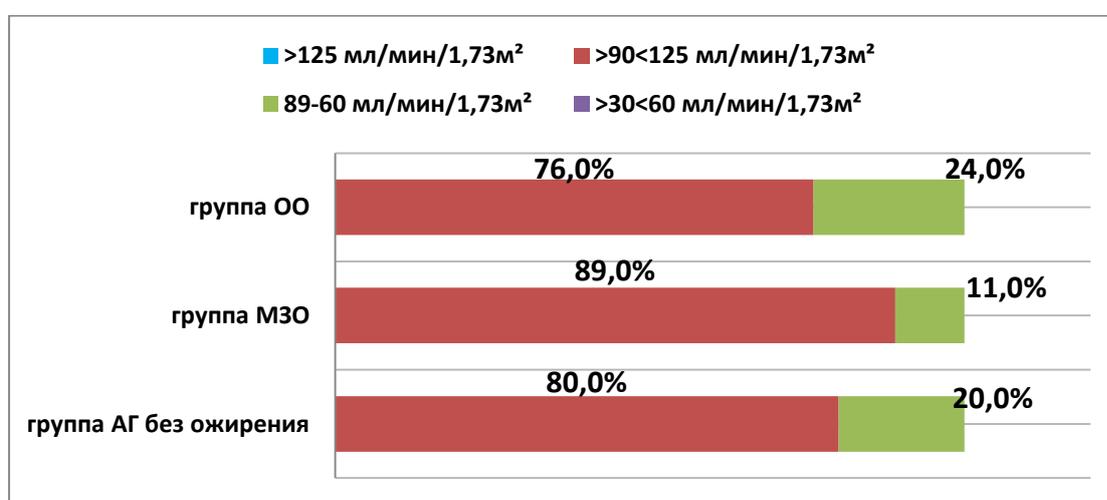


Рисунок 7.3.1. Распределение больных в зависимости от значений СКФ по формуле СКД ЕРІ.

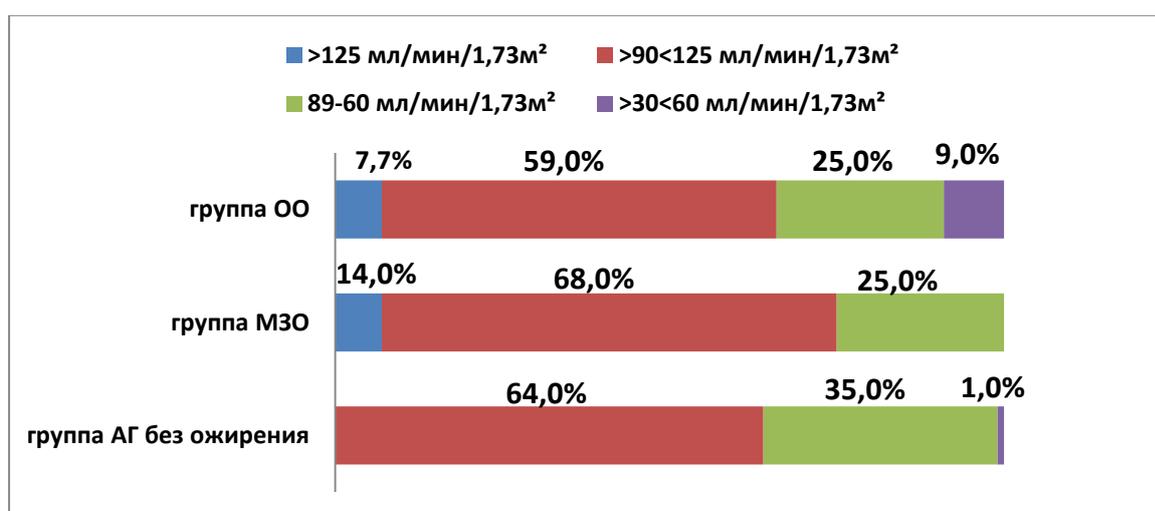
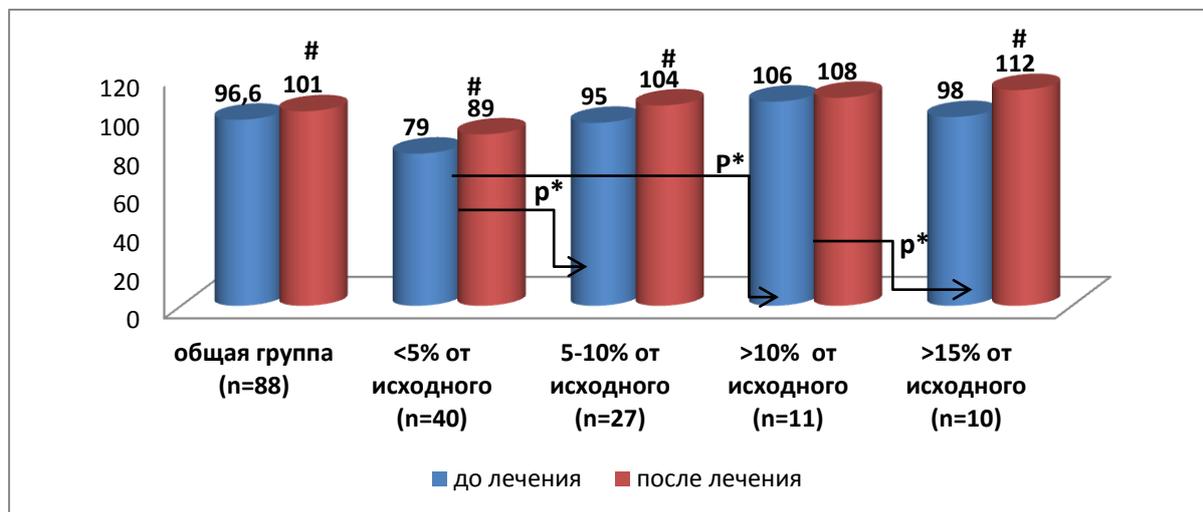


Рисунок 7.3.2. Распределение больных в зависимости от значений СКФ по формуле Ноек.

Обращает внимание, что во всех группах к моменту завершения исследования не выявлено больных с гиперфльтрацией и умеренно сниженной СКФ по формуле СКД EPI, что способствовало достоверному увеличению доли больных с оптимальной СКФ в группе ОО ($\chi^2=11,0$; $p=0,0008$). В группах МЗО ($\chi^2=3,2$; $p=0,07$) и АГ без ожирения ($\chi^2=0,3$; $p=0,5$) достоверного увеличения доли больных с оптимальной СКФ по формуле СКД EPI не получено.

По формуле Ноек гиперфльтрация сохранялась у ряда больных в группах с ожирением, а в группах с АГ — определялись пациенты с умеренно сниженной СКФ (рисунок 7.3.2), тогда как доля больных с оптимальной СКФ осталась без изменений во всех группах ($p=0,1$).

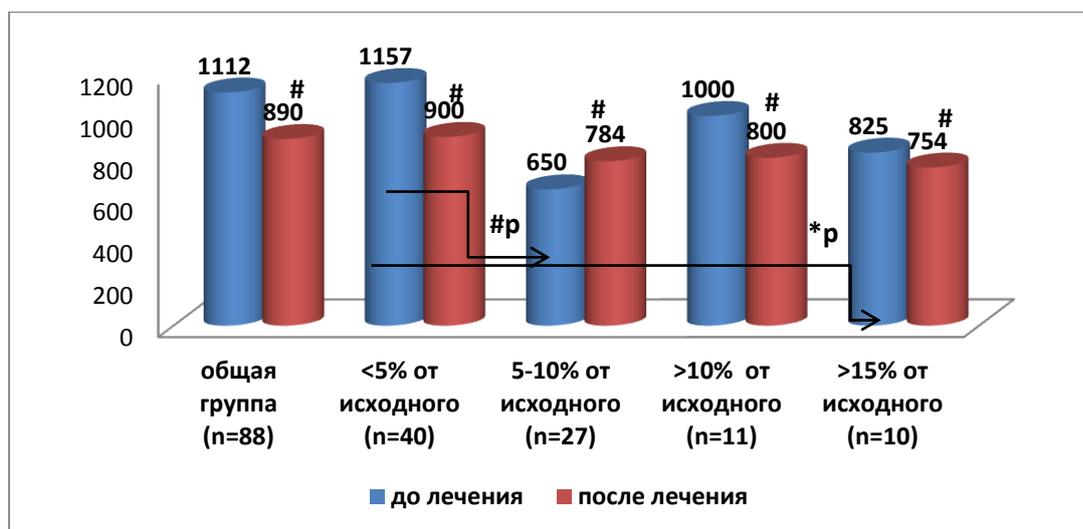
У всех больных, вне зависимости от степени снижения массы тела, отмечалось улучшение функции почек. Обращает внимание, что в группе, снизившей массу тела $< 5\%$, исходно СКФ была ниже, чем в группах, снизивших вес $> 5\%$, в группе, снизившей вес в интервале 10–15%, СКФ исходно была выше, чем в остальных группах (рисунок 7.3.3). Во 2-й группе данная тенденция не прослеживалась.



Примечания: * $p < 0,05$, # $p < 0,01$.

Рисунок 7.3.3. Динамика СКФ мл/мин./1,73м² (СКД EPI) в группе ОО.

Снижение массы тела способствовало уменьшению уровня цистатина С в крови вне зависимости от доли потерянной массы тела (рисунок 7.3.4).



Примечания: # $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

Рисунок 7.3.4. Динамика цистатина С (нг/мл) крови в группе ОО.

Неэффективное снижение веса (< 5% от исходного веса) ассоциировалось с исходно высоким уровнем цистатина С в сравнении с подгруппами снизивших вес > 5%. Наименьшие исходные значения цистатина С в группе, снизившей вес на 5–10%, можно объяснить большей долей больных с гиперфилтрацией в данной группе, снижение веса способствовало нормализации СКФ.

Снижение веса в сочетании с антигипертензивной терапией лизиноприлом позволяет улучшить функциональное состояние почек у больных с осложненным ожирением и АГ, что проявляется увеличением СКФ по расчетным формулам и снижением уровня цистатина С в крови. У больных неосложненным ожирением снижение массы тела также способствует улучшению СКФ и снижению сывороточного цистатина С.

К концу 6-го месяца наблюдения среди обследованных не выявлено больных с уровнем АУ, превышающим значения 30 мг/мл. В группах с АГ отмечалось достоверное снижение уровня альбумина в моче: в 1-й группе — с 28 [20; 31,0] мг/мл до 16,8 [10; 26] мг/мл ($p=0,0001$), в 3-й группе — с 24 [15,1; 26,0] мг/мл до 10,8 [6,0; 16,5] мг/мл ($p=0,0001$). Во 2-й группе отмечалась тенденция к снижению альбумина в моче (14 [5,3; 25,0] мг/мл до 10 [5,3; 20,0]; $p=0,05$).

Обращает внимание увеличение доли лиц с оптимальной АУ в группах с АГ: в 1-й группе ($\chi^2=24,6$; $p<0,0001$), в 3-й группе ($\chi^2=6,0$; $p=0,01$). Во 2-й группе достоверного увеличения доли больных с оптимальной АУ не получено ($\chi^2=1,0$; $p=0,3$) (рисунок 7.3.5).

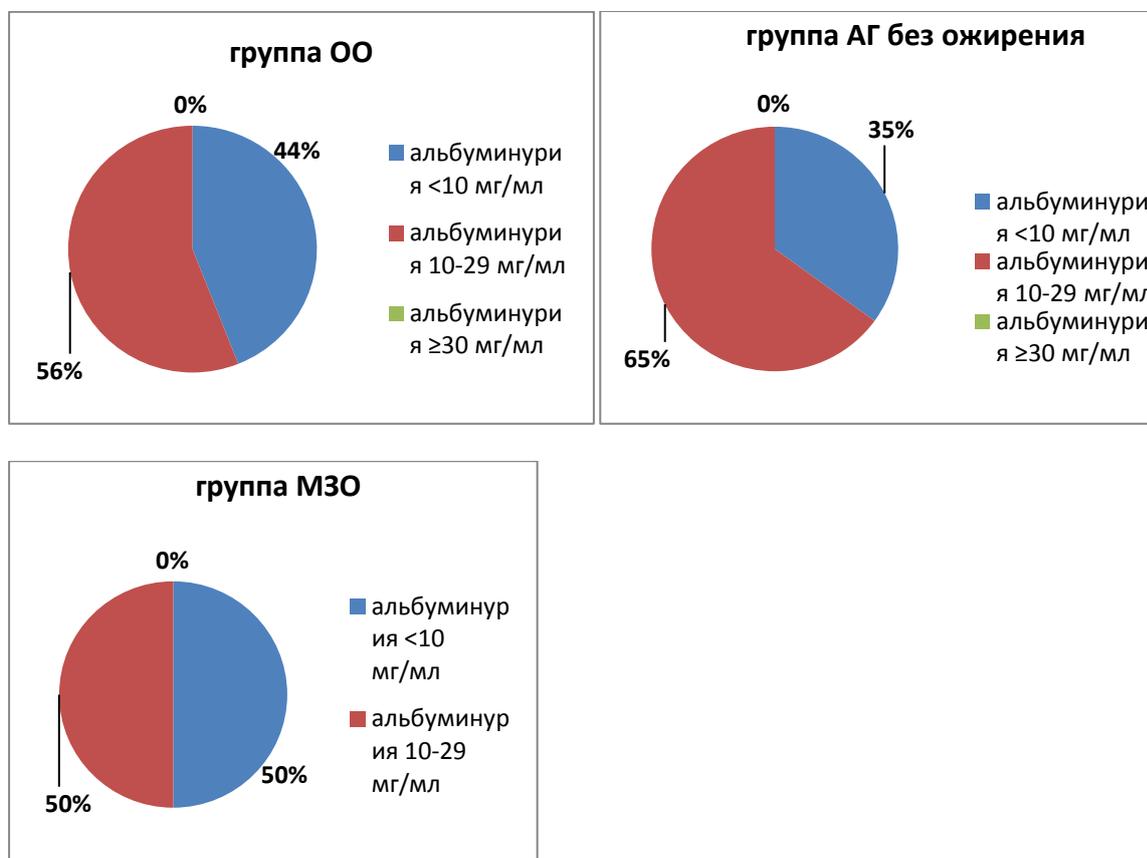
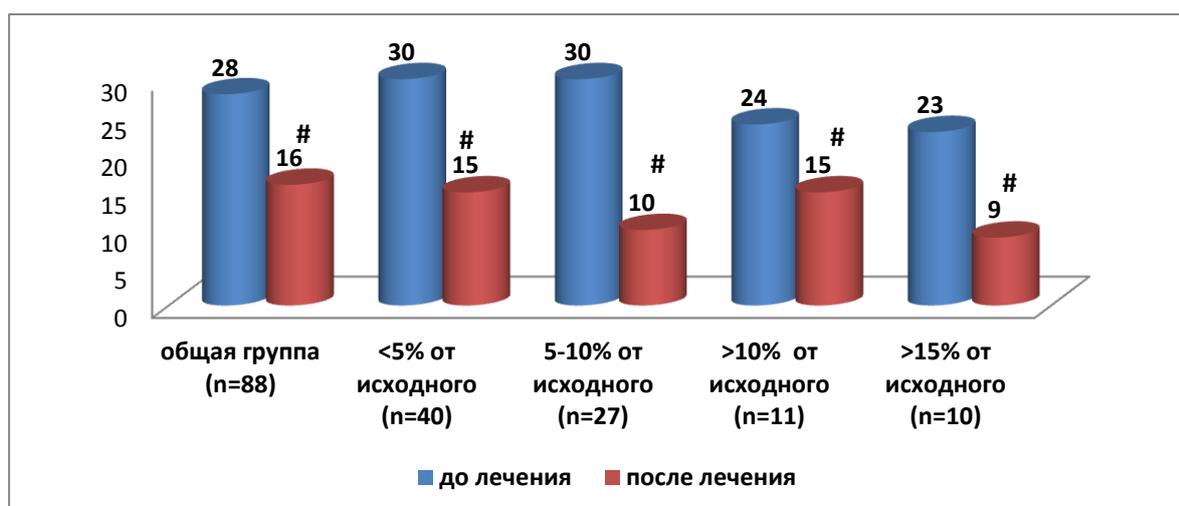


Рисунок 7.3.5. Распределение альбуминурии в группах после лечения.

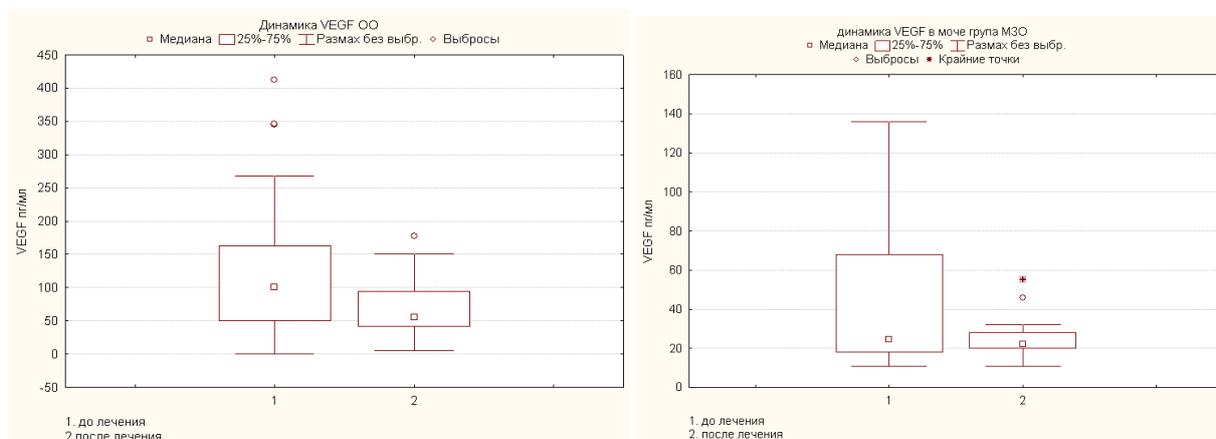
В 1-й группе снижение массы тела способствовало оптимизации уровня АУ вне зависимости от доли потерянной массы тела (рисунок 7.3.6).



Примечание: # $p < 0,001$.

Рисунок 7.3.6. Динамика альбуминурии (мг/мл) в группе ОО.

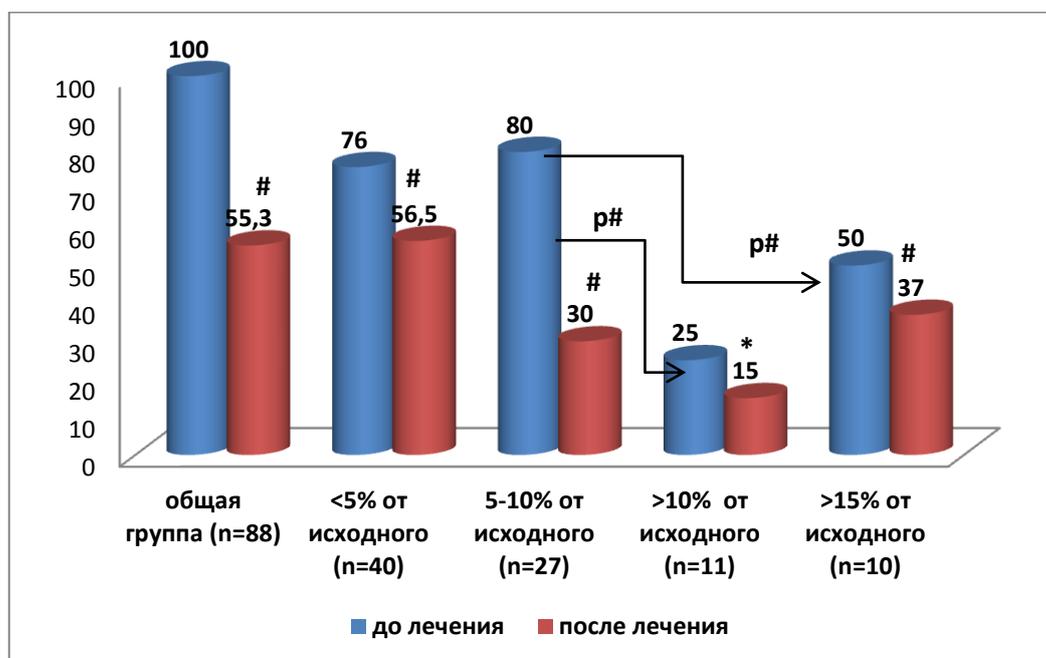
Улучшение показателей массы тела в сочетании с антигипертензивной терапией способствовало снижению VEGF в моче в 1-й группе — с 100,2 [30,1; 150,6] до 55,3 [50,0; 90,5] ($p < 0,001$); во 2-й группе — с 24,4 [18,0; 68,0] до 22,2 [20,0–28,1] ($p = 0,02$) (рисунок 7.3.7)).



Примечание: * $p < 0,0001$.

Рисунок 7.3.7. Динамика VEGF в моче в группах с ожирением.

Исследование продемонстрировало, что в 1-й группе благоприятная динамика массы тела способствовала уменьшению уровня VEGF в моче вне зависимости от доли потерянной массы тела. Обращает внимание, что в группе снизившей вес $> 10\%$ исходно уровень VEGF в моче был ниже, чем в группах больных снизивших $< 10\%$ от исходного веса (рисунок 7.3.8).



Примечания: # $p < 0,001$, * $p < 0,05$.

Рисунок 7.3.9. Динамика VEGF мочи (пг/мл) в группе ОО.

В 3-й группе в динамике также было получено снижение VEGF мочи на фоне антигипертензивной терапии (с 59,1 [20,5; 88,5] до 40,7 [15,0; 54,5], $p < 0,01$).

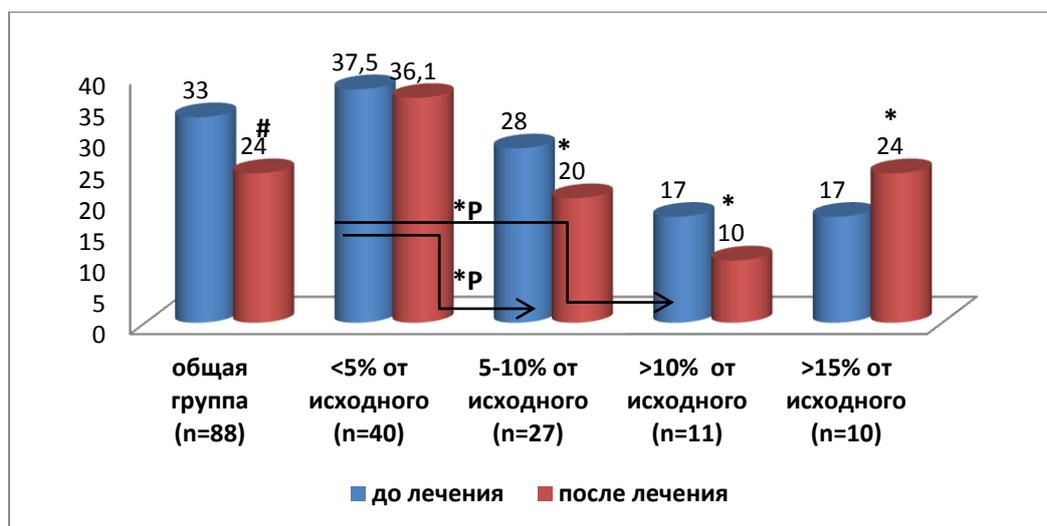
Анализ динамики маркеров субклинического канальцевого повреждения показал снижение мочевого экскреции цистатина С в 1-й и 2-й группах, в 1-й группе также установлено снижение мочевого уровня IL-18. В 3-й группе не получено достоверной динамики мочевого экскреции маркеров (таблица 7.3.2).

Таблица 7.3.2

Динамика маркеров субклинического канальцевого повреждения в группах (Me [25–75%])

Параметры	ОО исходно n=88	ОО динамика n=88	МЗО исходно n=48	МЗО динамика n=48	АГ исходно n=30	АГ динамика n=30	p
	1	2	3	4	5	6	
Цистатин С в моче нг/мл	33 [18,5; 55,0]	24 [15,0; 60,0]	22 [3,4; 33,0]	19 [3,0; 26,0]	26,0 [3,3; 41,0]	25,0 [3,0; 39,0]	p₁₋₂=0,01 p₃₋₄=0,02 p₅₋₆=0,8
NGAL, нг/мл	0,15 [0,01; 0,24]	0,14 [0,01; 0,38]	0,04 [0,0; 0,05]	0,04 [0,0; 0,05]	0,10 [0,0; 0,15]	0,09 [0,0; 0,15]	p_{1-2;3-4;5-6} = 0,8
IL-18, пг/мл	0,33 [0,18; 0,41]	0,21 [0,1; 0,43]	0,16 [0,06; 0,30]	0,15 [0,0; 0,27]	0,15 [0,01; 0,22]	0,15 [0,0; 0,21]	p₁₋₂=0,04 p_{3-4;5-6}= 0,7
IL-6, пг/мл (моча)	0,8 [0,0; 1,2]	0,6 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,05]	0,0 [0,0; 0,04]	0,31 [0,0; 0,5]	0,30 [0,0; 0,4]	p_{1-2;3-4;5-6} = 0,7

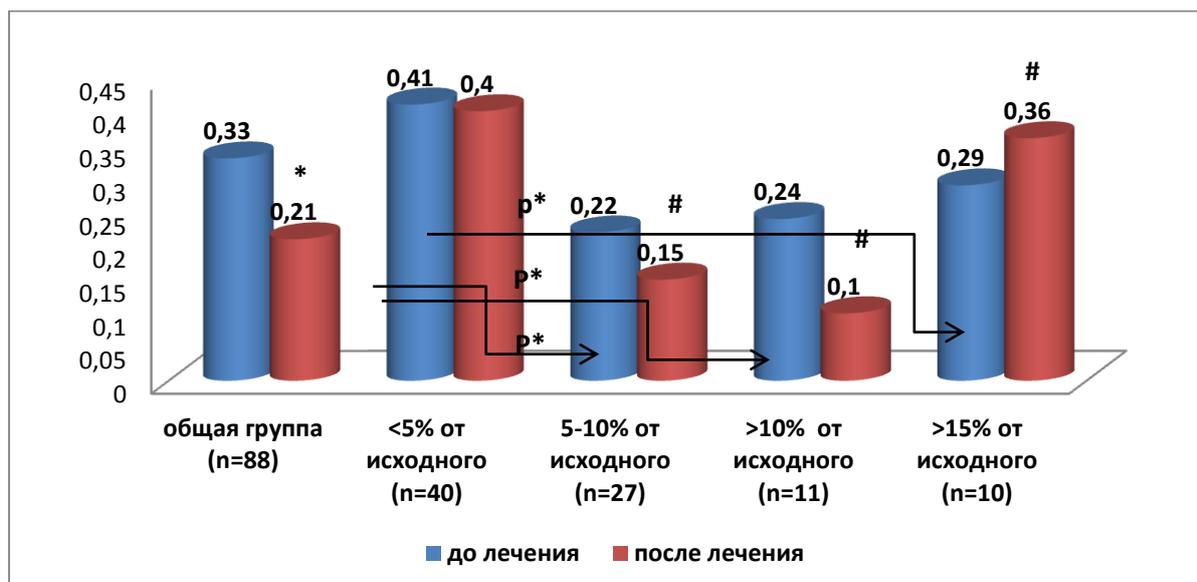
Положительная динамика значений мочевого цистатина С в подгруппах в зависимости от степени снижения веса была максимально выраженной у лиц, снизивших вес на 5–15% от исходного. Исходно высокие значения цистатина С не претерпели изменений среди пациентов с минимальной динамикой веса (<5%). В группе, снизившей вес > 15%, установлено повышение мочевого экскреции цистатина С (рисунок 7.3.10, 7.3.11).



Примечания: * $p < 0,05$, # $p < 0,01$.

Рисунок 7.3.10. Динамика мочевого экскреции цистатина С (нг/мл) в группе ОО.

В группе МЗО у больных, снизивших вес $> 15\%$, отмечалась недостоверная тенденция к повышению мочевого экскреции цистатина С (с 14,3 [2,9; 17,6] до 15,5 [3,3; 22,0]; $p=0,05$). Снижение мочевого экскреции IL-18 также чаще выявлено у больных, снизивших вес на 5–15% от исходного. Исходно более высокие значения мочевого IL-18 и отсутствие динамики в результате лечения установлены в группе, снизившей вес $< 5\%$. В группе, снизившей вес $> 15\%$, установлено повышение мочевого экскреции IL-18 (рисунок 7.3.11). В группе МЗО данная закономерность отсутствовала. В 3-й группе в динамике не было получено достоверных изменений маркеров субклинической канальцевой дисфункции (таблица 7.3.2).



Примечания: * $p < 0,05$, # $p < 0,01$.

Рисунок 7.3.11. Динамика мочевого экскреции IL-18 (пг/мл) в группе ОО.

Таким образом, установлено, что снижение массы тела у больных осложненным и неосложненным ожирением способствует улучшению функционального состояния почек, снижению сывороточного и мочевого цистатина С, альбуминурии, мочевой экскреции VEGF.

Больные с ОО, снизившие массу тела < 5% от исходной, изначально характеризовались более высоким уровнем резистина, цитокинов, сниженной СКФ, повышенными значениями сывороточных и мочевых уровней VEGF и цистатина С, мочевого IL-18. Метаболические параметры, уровень АД и альбумина в моче не отличались от больных, которые в большей степени снизили вес.

Рациональная антигипертензивная терапия лизиноприлом у больных АГ без ожирения способствует улучшению функционального состояния почек, снижению альбуминурии, уровня VEGF в моче, без влияния на маркеры субклинического канальцевого повреждения.

У больных, снизивших вес > 15% от исходного, на фоне улучшения функционального состояния почек и снижения маркеров субклинического клубочкового повреждения отмечалось повышение мочевой экскреции цистатина С и IL-18.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность ожирения представляет серьезную медико-социальную проблему. Рост заболеваемости ожирением за последние десятилетия составляет от 30 до 50% среди взрослого населения и детей, особо значимый рост установлен у мужчин: так, в 1993 году ожирение у мужчин РФ составляло 11,8%, а в 2013 — 26,6% [32, 86]. Среди ФР развития ССЗ и СД 2-го типа ожирение и избыточный вес занимают лидирующие позиции [31, 136]. Исследования последних лет доказали, что риски развития СД 2-го типа и ССЗ связаны не столько с объемом жировой массы, сколько с ее гормонально-метаболической активностью, что послужило основанием формирования концепции метаболического здоровья, которая является основой современной классификации ожирения [43, 153].

Ожирение также является независимым фактором риска развития ХБП, известно, что по мере увеличения объема жировой ткани и прогрессирования метаболических нарушений функция почек снижается [21, 67, 152], однако данная тенденция отмечается только на ранних стадиях формирования ХБП [254].

На сегодняшний день остается открытым вопрос о роли МЗО в развитии ССЗ и ХБП [141, 172, 174], противоречивые данные дают повод к проведению новых исследований. Особый интерес вызывает изучение маркеров раннего почечного повреждения у больных с ожирением, когда отсутствуют АУ и снижение СКФ [40, 69, 87, 208, 275]. В литературе представлены единичные работы, в которых изучалось доклиническое повреждение почек у больных с ожирением без метаболических нарушений, однако исследования проводились в азиатской популяции, где приняты различные с европейскими критерии ожирения (критерием ожирения в азиатской популяции является $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) [141, 142].

Согласно опубликованным данным, развитие хронического субклинического воспаления у больных с висцеральным ожирением способствует прогрессированию метаболических нарушений и АГ [79, 196, 201]. Однако

единая точка зрения о влиянии полиморфизма генов цитокинов и эндотелиальной дисфункции на спонтанную продукцию маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, и их связь с метаболическими параметрами отсутствует.

В основу представляемой работы легло предположение, что ожирение оказывает многокомпонентное воздействие на почку, реализующееся посредством гормональной и цитокиновой активации жировой ткани, способствующее прогрессированию эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с метаболическими нарушениями и АГ, которые приводят к повреждению клубочкового и канальцевого аппарата почек. Разграничение ожирения на фенотипы, очевидно, будет иметь значение для формирования ренальной дисфункции и, соответственно, для прогноза.

Настоящая работа посвящена сравнительному изучению клинических, лабораторных, метаболических характеристик, особенностей эндотелиальной, вегетативной дисфункции, маркеров канальцевого и клубочкового повреждения почек, исследованию генетических особенностей у больных с различными фенотипами ожирения и оценке возможности коррекции выявленных нарушений.

В комплекс терапевтического воздействия входили мероприятия, поддерживающие рациональное питание и адекватную физическую нагрузку, а также прием препарата лизиноприла в гипертензивных группах.

Исследование поддержано ГРАНТами РФФИ (10-04-96103-р_урал_a) и РНФ (14-15-00809), выполнялось в рамках исполнения государственного задания (№115030310053).

Всего в исследование вошли 270 пациентов в возрасте от 40 до 47 лет. Первую группу пациентов с метаболически осложненным ожирением (ОО) составили 90 человек в возрасте $46,4 \pm 9,3$ лет с абдоминальным ожирением, с ИМТ более 30 кг/м^2 в сочетании с АГ. Вторая группа представлена лицами с метаболически здоровым ожирением (МЗО) и состояла из 50 человек (средний возраст $44,8 \pm 7,7$

года). Третью группу составили больные с АГ с ИМТ менее 30 кг/м^2 (АГ без ожирения) 30 человек (средний возраст $43,7 \pm 9,5$ года).

Группу сравнения составили 100 практически здоровых респондентов с ИМТ менее 30 кг/м^2 (средний возраст $42,7 \pm 1,2$ года). По возрасту и полу основные группы не различались между собой и группой сравнения. В группе ОО преобладала 2-я степень ожирения, в группе МЗО — лица с 1-й степенью ожирения, хотя 16% пациентов имели 3-ю степень.

В 1-й и 3-й группах установлены однонаправленные изменения уровня АД, липидного спектра и мочевой кислоты без достоверных различий, тогда как в 1-й группе показатели гликемической триады были выше, чем в группах сравнения.

Наиболее высокая инсулинорезистентность зарегистрирована в группе ОО, хотя и в других группах она превышала средний показатель группы контроля. Установлены положительные корреляции между НОМА-IR и мочевой кислотой НОМА-IR и ХС ЛПНП в группах с АГ, в группе МЗО — между уровнем САД и ТГ и отрицательная связь тощаковой гликемии и ХС ЛПВП ($p < 0,05$).

Анализ метаболических параметров не выявил достоверных различий между группой МЗО и контролем, тогда как в подгруппе МЗО с $\text{НОМА-IR} \geq 2,7$ уровень постпрандиальной гликемии, ХС ЛПНП, ТГ, мочевой кислоты и уровня ДАД были достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Полученные данные подтверждают связь абдоминального ожирения, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности с метаболическими нарушениями и уровнем АД. Результаты нашего исследования согласуются с результатами работ других авторов [61, 101].

Адиipoциты вырабатывают множество активных факторов, разнообразно влияющих на метаболизм. Один из них — резистин рассматривается сегодня как проатерогенный и провоспалительный адипокин, хотя работ, изучающих этот параметр, немного. В нашем исследовании концентрация резистина во всех исследуемых группах была выше, чем в группе контроля. Интерес вызывает равное повышение резистина в группах, ассоциированных с АГ (1-я и 3-я

группы). В этих группах и подгруппе МЗО с $\text{НОМА-IR} \geq 2,7$ выявлены ассоциации резистина с уровнем САД и ДАД, что позволяет отнести резистин к неблагоприятным маркерам развития и прогрессирования АГ. Во всех группах установлена связь резистина с тощаковой гликемией, индексом НОМА-IR и мочевой кислотой. Наша работа согласуется с результатами работ, также доказавших независимый вклад резистина в развитие АГ [287]. Потенциальным механизмом формирования АГ является резистин-опосредованное уменьшение экспрессии синтазы эндотелиального оксида азота и повышение экспрессии и высвобождения эндотелина-1 (ЭТ-1) в эндотелиальных клетках [153]. Эта теория получила подтверждение в нашей работе: установлена положительная корреляция уровня резистина со значениями ЭТ-1 и VEGF крови.

Имеются данные, что ожирение сопровождается хронической гипоксией, вызванной ростом жировой ткани, когда активированные макрофаги, адипоциты, моноциты начинают синтезировать ангиогенные факторы роста, в том числе сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [46]. Известно, что резистин, так же как и ростовые факторы, секретируется макрофагами, моноцитами, преадипоцитами и зрелыми адипоцитами висцеральной жировой ткани, при этом сам резистин увеличивает макрофагальную экспрессию цитокинов и инициирует процессы повреждающие эндотелий [79, 118, 287]. В доказательство этой теории нами установлены связи резистина с маркерами субклинического хронического воспаления ($\text{TNF-}\alpha$, IL-6, CRP-hs) во всех группах; кроме того, уровни цитокинов и CRP-hs во всех основных группах превышали значения группы контроля и имели корреляции с показателями липидного, углеводного обменов, гиперурикемией, инсулинорезистентностью и уровнем АД.

В совокупности эти данные показывают важную регуляторную роль резистина в модуляции взаимодействий между эндотелиальными клетками и моноцитами/макрофагами в патогенезе и прогрессировании атеросклероза, АГ и нарушений углеводного обмена.

В нашем исследовании концентрация адипонектина — адипокина, обладающего протективным действием на кардиометаболические параметры, в группе МЗО не отличалась от группы контроля. При этом отмечено его снижение у больных с ОО и АГ без ожирения. Обращает внимание, что в подгруппе МЗО с $\text{НОМА-IR} \geq 2,7$ уровень адипонектина был ниже как относительно группы контроля, так и относительно подгруппы с нормальной чувствительностью к инсулину. Мы установили обратную взаимосвязь между значениями адипонектина и HbA1c постпрандиальной гликемией, индексом НОМА-IR , ТГ, $\text{TNF-}\alpha$ и VEGF крови, тогда как с ХС ЛПВП получена положительная связь. Эти данные можно объяснить тем, что адипонектин подавляет печеночные ферменты, участвующие в глюконеогенезе, снижает скорость эндогенного образования глюкозы в печени, что способствует увеличению транспорта глюкозы в мышцах и усиливает окисление жирных кислот, а также повышает чувствительность тканей к инсулину [45]. По мере прогрессирования цитокиновой активации и эндотелиальной дисфункции происходит снижение адипонектина, что также ухудшает его потенциально протективное действие, и согласуется с работами других авторов [136, 203].

Лептин секретируется адипоцитами по мере увеличения жировой ткани (подкожной и висцеральной). Работы последних лет доказывают, что в развитии ожирения основную роль играет не столько гиперлептинемия, сколько лептинорезистентность на уровне транспорта в центральную нервную систему или на пострецепторном уровне [124, 227]. Установлена связь лептина и FLI с ИМТ, ОТ, уровнем АД, НОМА-IR , показателями углеводного и липидного обменов, уровнем VEGF крови. В группах с ожирением выявлена связь FLI с маркерами хронического воспаления (IL-6 и CRP-hs), тогда как с лептином установлены ассоциации только в группе ОО. В экспериментальных работах доказано, что секреция лептина стимулируется $\text{TNF-}\alpha$, при этом сам лептин может способствовать увеличению секреции $\text{TNF-}\alpha$, ингибируя экспрессию противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10) [136]. Результаты нашей работы доказывают, что вне зависимости от фенотипа, именно

лептинорезистентность формирует метаболические нарушения у больных с ожирением, посредством цитокиновой активации и эндотелиальной дисфункции, что проявилось положительной связью FLI с ЭТ-1 в группе ОО.

У больных МЗО с сохранной чувствительностью к инсулину значения TNF- α , CRP-hs и VEGF крови не отличались от здоровых лиц, тогда как уровень IL-6 был выше, чем в контроле. Предполагается, что в начальной стадии ожирения IL-6 способствует поддержанию необходимого количества противовоспалительных макрофагов в жировой ткани, что приводит к ограничению прогрессирования воспаления [129]. При прогрессировании ожирения и ИР цитокиновый ответ приобретает патологический характер, проявляясь повышением CRP-hs, TNF- α , ДАД, резистина и VEGF крови, при этом показатели липидного обмена на данном этапе формирования метаболических нарушений не отличаются от таковых у здоровых лиц.

Значения ЭТ-1 и фактора Виллебранда в группе МЗО не зависели от чувствительности к инсулину и не отличались от контрольной группы, что свидетельствует о сохраненной вазомоторной функции эндотелия и нормальной тромбогенной активности у пациентов с ожирением без метаболических нарушений. Однако повышенные значения VEGF и его связь с резистином, IL-6 и ХС ЛПВП у лиц с МЗО и нормальной чувствительностью к инсулину могут говорить как об инициации процессов, направленных на формирование кардиометаболических нарушений, так и о возможной компенсаторной реакции, направленной на поддержание оптимального метаболизма.

Таким образом, несмотря на низкий расчетный кардиометаболический риск, отсутствие ассоциированных с ожирением заболеваний, нормальные значения метаболических параметров и уровня АД, пациентов МЗО со сниженной чувствительностью к инсулину следует относить к группе риска развития кардиометаболических нарушений и АГ.

Установлено, что концентрация лептина, FLI, адипонектина, отношение Л/А были значимо выше у женщин, чем у мужчин, а значения растворимых

рецепторов лептина максимально высоки у мужчин с ожирением. Необходимо отметить, что уровень АД у женщин связан с гиперлептинемией и лептинорезистентностью, а у мужчин с гиперрезистинемией как при ожирении, так и без него.

Метаанализ 8 исследований, включивший более 20 тысяч респондентов, показал значимый вклад лептина в формирование ИБС в мужской популяции, тогда как в женской популяции данной зависимости не выявлено [140]. В работах других авторов отмечено, что лептинорезистентность, но не свободный лептин, независимо от гендерной принадлежности, способствует развитию СД 2-го типа. [227].

В ходе исследования нами не установлено достоверных различий уровня резистина между мужчинами и женщинами во всех группах, что согласуется с рядом работ других авторов [10, 221].

Таким образом, FLI и резистин как у мужчин, так и у женщин с ожирением, вне зависимости от его фенотипа, оказывают неблагоприятное воздействие применительно к развитию ССЗ.

Исследование показало, что из всего набора гормонально-метаболических характеристик прогностически значимым для формирования метаболически осложненного ожирения является уровень резистина более 3,4 нг/мл как у женщин, так и у мужчин.

Определение композитного состава тела является неотъемлемой частью современного алгоритма диагностики ожирения [43]. Исследование композитного состава тела в группах выявило снижение доли активной клеточной массы (АКМ), повышенные значения жировой массы, увеличение общей, внеклеточной и внутриклеточной жидкости в группе ОО в сравнении с МЗО. Результат нашего исследования частично согласуется с работой Дмитриева А.Н. с соавторами, которые выявили связь жировой составляющей композитного состава тела с параметрами углеводного и жирового обмена у практически здоровых молодых мужчин в возрасте 18–25 лет [30].

В ходе нашего исследования установлено, что в группе метаболически осложненного ожирения увеличение жировой массы сопряжено с повышением уровня АД, инсулина, HOMA-IR, постпрандиальной гликемии, лептина и FLI, кроме того, продемонстрировано, что повышение доли жировой массы обуславливает рост мочевого экскреции цистатина С.

Изучение объема жидкости в организме биоимпедансным методом позволяет диагностировать скрытые отеки, что открывает перспективы использования данного метода у больных кардиологического и нефрологического профиля. [74, 251]. В работах китайских исследователей показано, что внеклеточный объем жидкости является независимым фактором риска, повышающим неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз у больных с ХБП [274]. Szu-Chun Hung с соавт. (2014) доказали связь увеличенного объема внеклеточной жидкости с повышением уровня АД и воспалительных цитокинов у больных с умеренной ХБП [179].

В нашем исследовании установлено наличие связи между общей и внеклеточной жидкостью с уровнем АД и цистатина С в моче в группах с ожирением.

Таким образом, полученные ассоциации внеклеточной жидкости с уровнем АД и маркерами тубулярной дисфункции у больных с ожирением, вне зависимости от фенотипа, подтверждают важную роль скрытой гидратации в развитии ХБП и прогрессировании АГ.

Активная клеточная масса отражает метаболическую активность тканей в организме, представляет собой белковую массу тела или сумму масс скелетно-мышечной ткани и внутренних органов. Доля АКМ — процентное содержание АКМ в безжировой массе отражает физическую работоспособность и является коррелятом двигательной активности [74]. Rymarz A (2016) с соавторами доказали, что снижение АКМ ассоциируется со снижением функции почек [250]. В работе китайских исследователей была доказана обратная связь АКМ с маркерами хронического субклинического воспаления [137]. Установлено, что

снижение АКМ является независимым предиктором смертности у больных с ХБП, находящихся на перитонеальном диализе [218].

В нашей работе установлена обратная связь доли АКМ с уровнем АД, резистинном и маркерами субклинического воспаления, что позволяет рассматривать данный показатель как неблагоприятный фактор риска развития ССЗ.

В ряде исследований показано, что у больных с метаболическим синдромом на фоне снижения общей вариабельности сердечного ритма, отмечается абсолютное или относительное преобладание тонуса симпатического отдела нервной системы [22, 23]. Однако результаты других исследований продемонстрировали снижение вариабельности ритма сердца у больных ожирением, проявляющееся уменьшением тонуса парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы [54, 143].

В нашей работе анализ исходного вегетативного статуса не выявил различий по частоте представленности эйтонии, ваготонии и симпатикотонии в основных группах от группы сравнения.

При оценке фоновой записи ритмограммы выявлено достоверное снижение показателей временного анализа SDNN и CV при ОО и АГ, что свидетельствует о снижении общей вариабельности ритма сердца. Также установлено, что показатели, характеризующие активность парасимпатического отдела нервной системы, RMSSD и pNN50%, имели тенденцию к снижению, что является фактором риска развития аритмий [55]. Различий между группой МЗО и группой сравнения не получено. Наши данные согласуются с работами Hye Jin Yoo (2016) и Robillard (2011), в которых были показаны особенности ВРС у больных с разными фенотипами ожирения [248, 285].

Сравнительный анализ позволил установить, что у пациентов с ожирением и АГ без ожирения парасимпатическая недостаточность была зарегистрирована в пробе с глубоким управляемым дыханием (патологические значения изменения ЧСС), в пробе с натуживанием (пограничные значения коэффициента

Вальсальвы), симпатическая недостаточность определялась по недостаточному приросту LF/HF в АОП. В группе МЗО относительная парасимпатическая недостаточность проявлялась в пробе с натуживанием.

В работах Кратнова с соавт. и Charles с соавт. было показано, что у больных с метаболически осложненным ожирением снижение ВРС связано с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [54, 143]. В нашей работе эта связь подтверждается статистическими связями индекса HOMA-IR с общей мощностью спектра, показателями SDNN, RMSSD и pNN50%.

В работе Luenda было установлено, что увеличение лептина сопровождается повышением мощности LF, тогда как изменение концентрации адипонектина не вносило изменения в спектральные характеристики [209]. В нашей работе также выявлено повышение мощности LF и LF/HF сообразно с уровнем лептина у женщин. У мужчин по мере роста значений лептина снижалась мощность HF. Индекс вагосимпатического равновесия (LF/HF) в группах с ожирением коррелировал с резистином и IL-6, установлена обратная зависимость показателей HF ms^2 , SDNN и RMSSD и уровня резистина. Наша работа частично согласуется с результатами исследования Piestrzeniewicz K. (2008), доказавшего связь адипокинов со спектральными характеристиками ВРС у мужчин с ожирением и ИБС [237].

Таким образом, полученные связи спектральных и временных характеристик ВРС с показателями гликемии, ТГ, HOMA-IR, мочевой кислоты, лептина, резистина и IL-6 подтверждают роль нарушений углеводного и липидного обменов, сниженной чувствительности к инсулину, гормональной активности жировой ткани и цитокиновой активации в развитии вегетативной дисфункции.

Согласно национальным рекомендациям, функциональное состояние почек оценивали путем расчета СКФ по формулам СКД EPI и Ноек (по сывороточному цистатину С) [42]. Расчет СКФ по формуле СКД EPI не установил различий в функциональном состоянии почек между группами, тогда как расчет СКФ по формуле Ноек выявил снижение функции почек у пациентов с АГ в сравнении

с МЗО и группой контроля. В нашей работе незначительное снижение СКФ по формуле СКД EPI установлено примерно у трети больных в группах с АГ. Наши данные согласуются с результатами исследования ЭССЕ РФ, в котором легкая дисфункция почек (СКФ 60–90 мл/мин./1,73 м² по формуле СКД EPI) у больных АГ составила 34,8%, тогда как снижение СКФ ниже 60 мл/мин./1,73 м² имели менее 2% пациентов [77].

Исследования последних лет, включающие метаанализ 46 публикаций и 8 отчетов на популяции численностью более 4500 пациентов, показали, что расчет СКФ по сывороточному цистатину С может быть более точным, чем традиционно по креатинину [17]. Расчет СКФ по формуле Ноек позволил увеличить на 10% выявление больных с незначительным и умеренным снижением СКФ во всех группах и выявить на 10% больше больных с гиперфилтрацией в группе МЗО.

В группах с АГ получена отрицательная связь расчетной СКФ с ОТ, НОМА-IR, уровнем АД, ТГ, глюкозы, мочевой кислоты, лептина, резистина, FFI, цистатина С, TNF- α , CRP-hs, IL-6, VEGF крови, ЭТ-1 и фактора Виллебранда.

У пациентов МЗО по мере увеличения жировой массы и гиперлептинемии отмечалось повышение СКФ, однако по мере прогрессирования ИР, увеличения резистина и маркеров хронического субклинического воспаления выявлена тенденция к снижению СКФ.

В литературе представлены данные о связи повышенной концентрации резистина со снижением СКФ у больных с МС и СД 2-го типа, выдвинуто предположение, что СКФ снижается в результате цитокиновой активации, индуцированной резистином [213, 226]. Полученные в нашей работе взаимосвязи СКФ с резистином и маркерами субклинического хронического воспаления у больных с ожирением, вне зависимости от фенотипа, и у пациентов с АГ без ожирения доказывают негативное влияние резистина на становление ренальной дисфункции.

Уровень сывороточного цистатина С положительно коррелировал со степенью ожирения, а также с уровнем лептина, FLI, резистина и адипонектина. Данная закономерность объясняется тем, что при увеличении жировой ткани экспрессия гена цистатина С увеличивается в два-три раза, что приводит к увеличению продукции фактора [87]. В эксперименте продемонстрировано, что адипонектин связывается с цистатином С, который аннулирует дозозависимым образом подавляющее действие адипонектина на молекулы адгезии, индуцированные TNF- α , что приводит к окислительному стрессу и повреждению подоцитов [195, 226]. Полученная положительная связь цистатина С с CRP-hs и отрицательная с адипонектином в группе ОО доказывает негативное влияние цистатина С на ренальные нарушения посредством изменения адипокиновой регуляции.

Положительную связь сывороточного цистатина С с ХС ЛПВП и отрицательную с ХС ЛПНП, выявленную у пациентов с МЗО, можно объяснить тем, что в начальных стадиях развития атеросклероза повышение сывороточного цистатина С является защитной реакцией, предотвращающей развитие атеросклеротических бляшек [17], прогрессирование метаболических нарушений сопровождается дальнейшим повышением цистатина С, который в дальнейшем рассматривается уже как маркер кардиоваскулярных осложнений.

Рост значений VEGF в крови ассоциированный с увеличением СКФ у пациентов с МЗО вероятно объясняется следующим образом: увеличение объема жировой ткани компенсаторно вызывает повышение СКФ, в результате чего почка испытывает гипоксию, которая инициирует экспрессию VEGF и рост сосудов. По мере прогрессирования метаболических нарушений, гормональной активации жировой ткани, повышения уровня АД ангиогенез, активированный VEGF, не способен устранить гипоксию, что приводит к дополнительной стимуляции продукции VEGF, ЭТ-1 и фактора Виллебранда на фоне снижения почечной функции в группах с осложненным ожирением и АГ.

Таким образом, у больных с ОО и АГ без ожирения снижение функционального состояния почек происходит по мере прогрессирования

висцерального ожирения, повышения уровня АД, нарушений углеводного и липидного обменов, нарушений метаболизма мочевой кислоты, адипокиновой и цитокиновой активации и прогрессирования эндотелиальной дисфункции. У больных МЗО увеличение объема жировой массы, преимущественно подкожного жира, приводит к компенсаторному повышению СКФ, однако при повышении гормональной активности висцерального жира и прогрессировании инсулинорезистентности СКФ начинает снижаться.

Высокая альбуминурия установлена у 24,4% пациентов 1-й группы и у 13% больных в 3-й. Во 2-й группе респонденты с высоким уровнем АУ отсутствовали, однако доля лиц с оптимальной АУ составила 40%, что было достоверно меньше, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Во всех группах получена связь уровня АУ с лептином, FLI и уровнем мочевой кислоты. У больных 1-й и 3-й групп АУ коррелировала с уровнем АД, ХС ЛПНП, ТГ, сывороточным уровнем цистатина С, резистинном, CRP, TNF- α , VEGF в крови, ЭТ-1 и была отрицательно связана с СКФ. В 1-й группе также выявлены корреляции АУ с ОТ, глюкозы крови, НОМА-IR, IL-6 и адипонектином.

В экспериментальных работах представлено, что гиперлептинемия приводит к дисфункции эндотелия почечных сосудов, в том числе за счет активации экспрессии ЭТ-1, что ассоциируется с повышением проницаемости гломерулярного фильтра для альбумина [21, 116], полученная связь лептина с маркерами эндотелиальной дисфункции подтверждают данную теорию.

Результаты нашей работы свидетельствуют, что у больных АГ большее максимальное значение в развитии АУ имеют уровень АД, дислипидемия и нарушения обмена мочевой кислоты. Неблагоприятное сочетание ФР способствуют прогрессированию снижения СКФ. Ассоциация АГ с ожирением вносит дополнительные повреждающие ФР — адипокиновую активацию и ИР, которые также способствуют ухудшению функции почек: так, в 1-й группе

35,6% больных имели незначительное снижение СКФ, при этом более чем у половины (56,2%) снижение СКФ сопровождалось АУ.

Согласно данным литературы, VEGF играет важную роль в обеспечении нормального функционирования почек, однако в условиях гипоксии его повышенная продукция способна инициировать склеротические процессы в нефроне [46, 241]. Мочевая экскреция VEGF во всех исследуемых группах была выше, чем в группе контроля, а в группе ОО уровень мочевого VEGF в 8 раз превышал результат контрольной группы ($p < 0,001$) и в 4 раза — группы МЗО ($p < 0,01$). В подгруппе МЗО со сниженной чувствительностью к инсулину мочевого экскреция VEGF была в 2 раза выше, чем в подгруппе с нормальной чувствительностью к инсулину ($p < 0,05$), однако значения подгруппы с сохраненной чувствительностью к инсулину также в 2 раза превышали показатель группы контроля ($p < 0,05$).

Во всех группах получена связь мочевого экскреции VEGF с уровнем глюкозы, НОМА-IR, лептином, FLI и АУ. В 1-й и 3-й группах установлены корреляции VEGF с резистином и сывороточным уровнем цистатина С.

Различия значений АУ между группой МЗО и группой контроля могут быть рассмотрены как проявления эндотелиальной дисфункции, что подтверждается повышенными значениями VEGF в моче. Мочевую экскрецию VEGF у лиц с МЗО можно расценивать как ранний маркер дисфункции эндотелия капилляров клубочка в условиях, когда АУ и СКФ остаются в пределах нормальных значений.

Согласно современным представлениям, коллаген IV типа является основным компонентом базальной мембраны клубочков и канальцев, а также мезангиального матрикса, определение его в моче позволяет оценить процессы фиброгенеза в почках, когда СКФ и альбуминурия остаются в диапазоне нормальных значений [46, 156, 180, 264].

В нашем исследовании повышение экскреции коллагена IV типа выявлено только в группах с АГ. Установлены корреляции коллагена IV типа с СКФ, уровнем АД, резистина, IL-6, TNF- α , CRP-hs, ЭТ-1, VEGF крови, АУ и мочевой экскрецией VEGF. В группе ОО выявлена взаимосвязь коллагена IV типа с НОМА-IR, лептином, FLI и фактором Виллебранда.

Результаты работы свидетельствуют, что дисфункция эндотелия, развивающаяся у больных АГ, в сочетании с повышенной экспрессией мочевого VEGF, отражающего гипоксию нефрона, способствует инициации нефросклероза, что проявляется увеличением мочевой экскреции коллагена IV типа.

Наши данные частично согласуются с работами, в которых было показано, что IL-6 и TNF- α индуцируют продукцию факторов роста и коллагена IV типа мезангиальными клетками, индуцируя склероз почечной ткани [136, 178].

Полученные данные свидетельствуют о значимом вкладе системного воспаления, дисфункции эндотелия и гормональной активности жировой ткани в развитие субклинического гломерулярного повреждения и снижения функции почек у больных с разными фенотипами ожирения и АГ без ожирения.

Изучение маркеров канальцевой дисфункции у больных с ССЗ является перспективным направлением современной медицины. В единичных исследованиях установлено, что экскреция цистатина С с мочой может свидетельствовать о канальцевой дисфункции и не зависит от СКФ, в частности у больных с диабетической нефропатией [94, 159, 275]. Согласно современным данным, повышение экскреции NGAL с мочой является ранним предиктором развития ХБП различного генеза [158, 33], а мочевая экскреция IL-18 является маркером повреждения канальцевого эпителия у больных с ХСН и ИБС [228, 262, 275].

В нашей работе во всех группах мочевая экскреция цистатина С была выше группы здоровых. В группе ОО мочевая экскреция цистатина С, NGAL, IL-6, IL-17, IL-18 преобладала над уровнем таковых в остальных группах. В подгруппе

МЗО с нормальной чувствительностью к инсулину уровень мочевого экскреции цистатина С не имел различий с группой контроля.

В работе Saton-Asahara N с соавт. установлено, что мочевого экскреция цистатина С увеличивается по мере увеличения уровня САД, HbA1c и лептина [254]. В нашем исследовании повышение мочевого экскреции цистатина С отмечено по мере увеличения уровней мочевого кислоты, ТГ и мочевого экскреции VEGF. У лиц с ожирением получены ассоциации мочевого цистатина С с объемом внеклеточной и общей жидкости. Также выявлены связи с ОТ, уровнем глюкозы, HOMA-IR, лептином, FLI, резистином и VEGF крови. В группах с АГ увеличение цистатина С в моче ассоциировалось с повышением мочевого экскреции коллагена IV типа и активацией маркеров эндотелиальной дисфункции (фактором Виллебранда и ЭТ-1), дополнительно в группе ОО получена корреляция мочевого цистатина С с маркерами субклинического воспаления (TNF- α и CRP). Исследование не выявило связей мочевого экскреции цистатина С с СКФ по обеим формулам, однако в группе ОО отмечалась тенденция к снижению СКФ ($r = -0,29$; $p = 0,05$).

Leoncini G. с соавт. в своей работе показал, что мочевого экскреция NGAL является ранним предиктором повреждения почек у больных с АГ и имеет сильные связи с АД, СКФ и АУ [208]. Нами также установлены положительные взаимосвязи NGAL с АУ в группах с АГ, дополнительно у лиц с ОО выявлена отрицательная корреляция с СКФ. В группах с АГ установлены ассоциации NGAL с маркерами эндотелиальной дисфункции (ЭТ-1 и VEGF), а у лиц с ОО — с резистином, TNF- α , CRP, фактором Виллебранда и коллагеном IV типа.

По мере прогрессирования инсулинорезистентности во всех группах мочевого экскреция IL-18 и IL-17 имела тенденцию к повышению. В группе ОО и АГ без ожирения уровень IL-18 коррелировал с САД, ЭТ-1, АУ, NGAL, IL-17, IL-6 и цистатином С в моче, дополнительно в группе ОО получены связи с лептином, FLI и резистином, TNF- α , CRP, IL-6 в крови, фактором Виллебранда и СКФ (по обеим формулам).

На основании полученных данных сделан вывод, что у пациентов с ожирением, вне зависимости от фенотипа, ранним маркером канальцевого повреждения является мочевиной цистатин С, экскреция которого увеличивается по мере увеличения жировой ткани, объема внутриклеточной и общей жидкости, прогрессирования инсулинорезистентности, лептинорезистентности и эндотелиальной дисфункции. У больных с осложненным ожирением вклад в прогрессирование канальцевой дисфункции вносят гормональная активность жировой ткани и хроническое субклиническое воспаление. Усугубление тубулярной дисфункции проявляется повышением мочевиной экскреции NGAL, IL-17 и IL-18 и ассоциируется со снижением функции почек и прогрессированием нефросклероза. У больных с АГ без ожирения дисфункция эндотелия инициирует тубулярное повреждение и развитие нефросклероза до снижения функции почек.

В ходе исследования проведен анализ факторов, по которым можно прогнозировать переход метаболически здорового ожирения в метаболически осложненное ожирение со снижением функции почек. Математическая мультифакторная модель включила в себя следующие параметры: глюкоза, CRP-hs и мочевиной экскреция VEGF.

Уравнение множественной регрессии:

$$Y = -0,8258 + 0,3636 X_1 + 0,0077 X_2 + 0,0556 X_3,$$

где Y — прогнозируемое значение прогрессирования ожирения с ренальной дисфункцией ($\leq 1,7$ — метаболически здоровое ожирение; $> 1,7 < 1,9$ — метаболически осложненное ожирение с оптимальной СКФ; $\geq 1,9$ — метаболически осложненное ожирение с нарушением функции почек); X_1 — глюкоза крови (ммоль/л), X_2 — VEGF мочи (пг/мл), X_3 — CRP-hs (мг/л).

Увеличение глюкозы крови $> 5,5$ ммоль/л в сочетании со значениями сывороточного уровня CRP-hs $> 4,6$ мг/л и мочевиной экскреции VEGF $> 56,7$ пг/мл сопряжено с развитием метаболически осложненного ожирения со сниженной функцией почек.

Модель является эффективной (коэффициент множественной корреляции $R = 0,794$; доля влияния суммы входящих в модель факторов составляет $R^2 100 = 63,1\%$), статистически значимой (критерий $F = 33,603$; $p < 0,0001$), обладает хорошими показателями адекватности: чувствительность 100%, специфичность 85,7%, показатель воспроизводимости 93,3%, показатель соответствия 95,2%.

Исследование комбинаций аллельных вариантов генов системного воспаления и эндотелиальной дисфункции (TNF- α -308GA (rs 1800629), IL-6 -174CG (rs 1800795) и VEGF -634G/C (rs 2010963) в группах сравнения и когорте здоровых лиц выявил ряд особенностей. В результате исследования установлено, что развитие метаболически осложненного ожирения ассоциировалось с носительством GG варианта гена IL-6 (C174G), также носительство GG варианта генотипа чаще регистрировалось у лиц с высокой АУ ($2 = 2,88$; $QR = 2,50$), тогда как у больных с оптимальным уровнем АУ чаще выявлялись носительство мажорного аллеля С и генотип CG. Наши данные согласуются с результатами работы Шамониной Т.Н. с соавт., в которой было выявлено носительство GG-варианта гена IL-6 (C174G) в группе больных АГ [117]. Полиморфизм C174G гена IL-6 не влиял на продукцию IL-6, что соответствует ряду исследований [36, 259], однако установлена связь носительства полиморфизма с продукцией ХС ЛПНП, TNF- α и IL-18, что позволяет относить носителей данного полиморфизма в группу риска цитокиновой гиперпродукции.

Анализ распределения полиморфизма аллелей гена TNF- α (-308GA) в когорте здоровых лиц показал преобладание носительства генотипа GG, что подтверждает ранее проводимые исследования [49, 212]. В группах с АГ преобладало носительство генотипа GA, а носительство минорной гомозиготы AA ассоциировано с ОО. Мажорный аллель G полиморфизма данного гена и доминантный генотип GG достоверно чаще встречались у женщин, а гетерозигота GA с высокой вероятностью чаще встречалась у мужчин в общей модели наследования, что определяет более благоприятный генетический профиль у женщин. В ходе исследования установлено, что у пациентов с оптимальной СКФ доминантный генотип GG и аллель G гена TNF- α (G308A)

обнаруживались значимо чаще у 21% и 61% респондентов соответственно, тогда как носительство аллеля А в большем проценте случаев (50%) выявлено у лиц со сниженной СКФ.

В работе Sbarsi I. (2007) в итальянской популяции установлена связь уровня АД с носительством полиморфизма 308GA гена TNF- α [255]. В нашей работе выявлена ассоциация полиморфизма промоторного региона -308GA гена TNF- α с уровнем САД и ДАД, СКФ, продукцией лептина, а также с факторами системного воспаления (TNF- α и IL-6), что также позволяет относить носителей данного полиморфизма к группе риска цитокиновой гиперпродукции.

При изучении комбинаций аллельных вариантов полиморфизма G634C гена VEGFA в группах пациентов с АГ преобладало носительство минорного аллеля С, и значимо чаще встречался генотип GC — в 90%, чем в группах МЗО — 48% и группе контроля — 44,4%. В группе ОО выявлено увеличение частоты носительства генотипа СС по сравнению с группой АГ без ожирения и МЗО ($p = 0,04$) в общей модели наследования. Между МЗО и группой контроля различий не установлено. Минорный аллель С и вариант СС полиморфизма G634C гена VEGFA значимо чаще обнаруживался у пациентов с высокой АУ. Наши данные частично соответствуют данным Samira Kalayinia, в которых была доказана ассоциация носительства минорного аллеля С гена VEGF (rs 2010963) с развитием ССЗ [189].

Установлена ассоциация носительства полиморфизма промоторного региона G634C гена VEGFA с уровнем АД, инсулином, НОМА-IR, резистином, IL-6 в крови, СКФ, АУ, VEGF в крови и моче, коллагеном IV типа. Установленная ассоциация полиморфизма промоторного региона -634G/C гена с уровнем АД в сочетании с увеличением частоты встречаемости полиморфизма в группе больных с АГ позволяет рассматривать полиморфизм G634C гена VEGFA в качестве маркера генетической предрасположенности к формированию АГ в сочетании с ожирением. Установленная ассоциация полиморфизма промоторного региона -634G/C гена с повышенной экспрессией VEGFA в крови

и моче может вносить вклад в активацию ангиогенеза в группах носителей; наши результаты подтверждают данные других исследователей [150, 166].

Исследование комбинаций аллельных вариантов генов системы РААС (AGTR1 — angiotensin II type 1 receptor) (A1166C), ген альдостеронсинтазы CYP11B2 (C-344T)) и адренергических рецепторов 1-го (гена ADRB1 (Gly389Arg) и 2-го типа (гена ADRB2 (Arg16Gly)) в когортах здоровых лиц и пациентов с ожирением также выявило ряд особенностей.

При исследовании полиморфизма гена рецептора 1-го типа к АТ II гена AGTR1 (A1166C) во всех когортах преобладал мажорный аллель А в виде генотипа АА. Наши данные согласуются с результатами работы Махровой И.А., в которой также не установлена связь носительства полиморфизма гена AGTR1 с развитием МС [65]. Носительство аллеля С в виде варианта АС значимо чаще встречались у лиц с высокой АУ, выявлена ассоциация носительства полиморфизма промоторного региона гена AGTR1 (A1166C) со спонтанной продукцией резистина, что требует дальнейшего изучения данного полиморфизма у больных с почечной патологией и ожирением.

В работе Ма И. с соавт. установлена ассоциация носительства генотипа ТТ (-344) гена CYP11B2 с риском развития МС у жителей Северо-Западного региона России [62]. В нашем исследовании также получена связь ТТ генотипа CYP11B2 (C-344T) с развитием осложненного ожирения и АГ, также выявлена ассоциация полиморфизма промоторного региона CYP11B2 (C-344T) со спонтанной продукцией резистина, коллагена IV типа и VEGF в моче, что позволяет рассматривать носительство ТТ генотипа CYP11B2 (C-344T) как неблагоприятный фактор риска развития ХБП.

Kasuko Masuo в своей работе показал значимый вклад полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 в развитие метаболического синдрома [190]. В нашем исследовании в группах ОО и АГ без ожирения отмечено статистически значимое преобладание генотипа СG и носительства аллеля G в сравнении

с группой контроля. Доминантный генотип GG значимо чаще встречался у женщин, а гетерозигота CG, наоборот, чаще встречалась у мужчин по рецессивной модели наследования и у пациентов с высокой АУ. Выявлена ассоциация полиморфной позиции гена ADRB1 (Gly389Arg) с показателями липидного спектра, уровнем АД, СКФ и мочевой кислотой. Полученные данные позволяют рассматривать носительство данного полиморфизма в качестве неблагоприятного фактора риска развития ССЗ.

Исследование полиморфизма (Arg16Gly) гена ADRB2 в группах пациентов с ОО, МЗО и АГ без ожирения позволило установить статистически значимое преобладание носительства генотипа GG в сравнении с группой здоровых. В группах с ожирением установлено значимое преобладание носительства аллеля G в сравнении с группой здоровых. Наши работы согласуются с работами исследователей из Дании и Китая [161, 165, 288].

Таким образом, установлено, что определение генетических вариантов полиморфизма IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly) может рассматриваться в качестве дополнительных прогностических факторов развития ожирения. Выявление генотипов IL-6-174 — GG, VEGFA-634 — CC, TNF- α -G308 — AA и ADRB1-389 — CG у пациентов с метаболически здоровым ожирением указывает на риск перехода в осложненную форму. Анализ вариантов полиморфизма генов TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), CYP11B2 (C-344T), ADRB1 (Gly389Arg), ADRB2 (Arg16Gly) может использоваться в качестве дополнительного маркера для оценки риска развития АГ.

У женщин чаще встречается носительство GG генотипа Gly389Arg гена ADRB1 и GG генотип TNF- α (G308A), носительство данных полиморфизмов характеризуется моделью наследования с меньшим риском развития АГ и кардиометаболических осложнений.

У больных АГ, вне зависимости от наличия ожирения, возможный риск развития поражения почек ассоциирован с полиморфным носительством IL-6-

174 GG, TNF- α -308 GA и TNF- α -308 AA, VEGFA-634 CC, AGTR1-1166 AC, ADRB1-389 CG, однако малая выборка больных с альбуминурией и сниженной СКФ не позволяет сделать окончательное заключение и требует продолжения исследований.

Аллельный полиморфизм генов IL-6 (C174G), TNF α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg), AGTR1 (A1166C) и CYP11B2 (C-344T) может оказывать избирательное влияние на метаболические параметры, уровень АД, инсулинорезистентность и гормональную активность жировой ткани, на спонтанную продукцию факторов системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, маркеры фиброза, что подтверждает мультифакторность генетической регуляции уровня АД и процессов, инициирующих ожирение и кардиоренальное ремоделирование.

Повторное обследование проводилось через 6 месяцев после лечения. В связи с тем, что поводом обращения к врачу была жалоба на избыточную массу тела, все больные были мотивированы на терапию, направленную на коррекцию веса. Все пациенты прошли обучение: «Школа больных ожирением», «Школа больных с АГ». Все больные 1-й и 3-й групп достигли целевых значений уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст., согласно Европейским рекомендациям по АГ, 2013), средняя доза лизиноприла составила $20,8 \pm 7,8$ мг/сутки. Все лица с ожирением снизили вес, доля потерянного веса зависела от фенотипа ожирения: в группе МЗО ИМТ < 30 кг/м² достигли 41,6% больных, тогда как в группе ОО — 20,5% ($p = 0,04$), эффективное снижение веса ($> 5\%$ от исходного веса) в группе ОО достигли 54% больных, в группе МЗО — 75% ($p = 0,04$).

В процессе лечения у пациентов с ожирением изменился композитный состав тела: снизилась не только жировая, но и скелетно-мышечная масса, общая и внеклеточная жидкость, тогда как доля активной клеточной массы сохранилась на исходном уровне, что свидетельствует об увеличении двигательной активности во всех группах с ожирением. В ходе исследования выявлена зависимость между долей АКМ и процентом потери массы тела, чем ниже были

значения АКМ, тем в меньшей степени больные снижали массу тела. Пороговое значение доли АКМ, определяющее эффективное снижение веса ($> 5\%$ от исходного веса), по результатам проведенного ROC-анализа составило $57,6\%$.

Согласно литературным данным, снижение веса способствует улучшению метаболических показателей, снижению АД, уменьшению гормональной активности жировой ткани [43, 82, 183]. Также в нашей работе, по окончании исследования во всех группах, установлено снижение мочевой кислоты, в группах с АГ улучшились показатели липидного обмена. Снижение массы тела у больных с ожирением характеризовалось повышением уровня адипонектина, снижением НОМА-IR, лептина, увеличением растворимых рецепторов к лептину и, как результат, снижением FLI. В группе АГ без ожирения улучшение метаболических показателей, полученных на фоне терапии, не сопровождалось достоверными изменениями уровня адипокинов.

В ходе исследования установлено, что процент потери веса имел сильную связь с FLI: так, чем выше были значениями FLI, тем хуже пациенты снижали массу тела ($r = -0,71$). Нами проведен расчет прогностически значимого уровня FLI в достижении эффективного снижения массы тела у лиц с ожирением с помощью ROC-анализа. Пороговое значение FLI для дифференциации темпа снижения веса составило 291 единицу, при чувствительности и специфичности $97,4\%$ и $88,9\%$ соответственно. Полученные данные свидетельствуют, что FLI является чувствительным и специфичным фактором эффективного снижения веса у пациентов с разными фенотипами ожирения.

Положительные изменения массы в группе МЗО привело к снижению уровня резистина, тогда как в группе ОО наблюдалась недостоверная тенденция к снижению. Исследование показало, что у больных метаболически осложненным ожирением, снизивших массу тела $< 5\%$, уровень резистина исходно был выше, чем у пациентов, эффективно снизивших вес ($p < 0,05$). Показательно, что у больных, снизивших массу тела $> 5\%$, достоверно снизился уровень резистина ($p < 0,05$). Произведена оценка уровня резистина для дифференциации темпа снижения веса с помощью ROC-анализа. Пороговое значение резистина для

дифференциации темпа снижения веса составило 5,6 нг/мл, что позволяет расценивать повышение значений резистина выше пороговых, как неблагоприятный прогностический признак для эффективного снижения массы тела.

В работе китайских исследователей показано, что снижение веса способствует снижению экспрессии маркеров хронического субклинического воспаления [232], что согласуется с результатами наших данных: на момент завершения исследования во всех группах выявлено снижение концентрации маркеров субклинического воспаления.

В группе МЗО значения CRP-hs и TNF- α через 6 месяцев лечения не имели различий с группой здоровых респондентов, тогда как уровень IL-6 на фоне достоверного его снижения сохранился повышенным по сравнению с группой контроля.

Эффективное снижение веса в группе осложненного ожирения произошло у больных с исходно меньшими значениями CRP-hs и TNF- α ($r = -0,77$ и $r = -0,71$). Мы оценили CRP-hs и TNF- α в отношении прогноза снижения массы тела с помощью ROC-анализа. Пороговое значение для дифференциации темпа снижения веса для CRP-hs составило $\leq 3,0$ мг/мл, для TNF- α — $\leq 3,6$ пг/мл.

Курс комплексной терапии в меньшей степени способствовал снижению концентрации маркеров дисфункции эндотелия в группах. Так, уровень VEGF в динамике достоверно уменьшился во всех группах наблюдения, тогда как ЭТ-1 снизился достоверно только в группе ОО. В конце исследования не выявлено изменений фактора Виллебранда в группах. В группе МЗО уровень VEGF крови к 6 месяцу исследования не имел различий с группой здоровых респондентов.

Результат нашей работы частично согласуется с работой Тюренкова И.Н. с соавт., показавшей, что терапия лизиноприлом способствует увеличению продукции NO и уменьшению секреции ЭТ-1 в сыворотке крови и в моче, что приводит к нормализации баланса между вазодилататорами и вазоконстрикторами и уменьшению проявлений дисфункции эндотелия

в функциональных пробах [107]. Снижение ЭТ-1 в группах с АГ на фоне терапии лизиноприлом подтверждает эту теорию.

В ходе исследования было установлено, что в группе осложненного ожирения снижение массы тела способствовало уменьшению уровня VEGF крови, вне зависимости от доли потерянной массы тела. Мы оценили VEGF в отношении прогноза снижения массы тела с помощью ROC-анализа. Пороговое значение VEGF для дифференциации темпа снижения веса составило ≤ 309 пг/мл.

У всех пациентов, вне зависимости от степени снижения массы тела, отмечалось улучшение функции почек. Комплексная терапия ожирения и АГ способствовала повышению доли лиц с оптимальной СКФ как по формуле СКДЕРІ, так и по формуле Ноек. Через полгода терапии в группах не выявлено пациентов с высоким уровнем АУ. Результат нашего исследования согласуется с результатами других авторов [167, 289].

Снижение массы тела способствовало уменьшению уровня цистатина С в крови и VEGF в моче вне зависимости от доли потерянной массы тела, что свидетельствует о протективном эффекте снижения веса на маркеры клубочковой дисфункции.

По мере снижения массы тела в группах с ожирением установлено достоверное снижение мочевого цистатина С, в группе ОО также отмечено снижение ІІ-18, тогда как в группе АГ без ожирения изменений маркеров канальцевой дисфункции не было выявлено.

Наибольшее снижение мочевого цистатина С и ІІ-18 выявлено у пациентов, снизивших вес в интервале 5–15% от исходного. У больных с осложненным ожирением, снизивших вес $> 15\%$, установлено повышение мочевого экскреции цистатина С и ІІ-18. В группе МЗО снижение веса $> 15\%$ от исходного сопровождалось тенденцией к повышению мочевого экскреции цистатина С ($p = 0,05$). Наши данные частично согласуются с результатами работы Nianzhou Xiaо, в работе которого было установлено, что после хирургического лечения ожирения снижение веса более 20% за 6 месяцев способствовало двукратному

увеличению мочевой экскреции маркеров канальцевой дисфункции (NGAL, IL-18, KIM-1). Обращает внимание, что через год после оперативного вмешательства показатели канальцевой дисфункции вернулись к исходным значениям [281]. Авторы исследования объясняют проявления канальцевой дисфункции недостижением целевого ИМТ. Однако не исключается возможность, что кетогенез и нарушение обмена мочевой кислоты, которые сопровождают быстрое снижение массы тела, приводят к дополнительному повреждающему воздействию на каналец.

Таким образом, у больных с осложненным ожирением в сочетании с АГ снижение веса в совокупности с антигипертензивной терапией лизиноприлом способствует улучшению функционального состояния почек, проявляющемуся в достижении оптимальной СКФ по расчетным формулам, снижению уровня цистатина С в крови, АУ, VEGF в моче, мочевой экскреции цистатина С и IL-18.

Проведение антигипертензивной терапии лизиноприлом у больных АГ без ожирения также способствует оптимизации значений СКФ, снижению уровня цистатина С крови, альбуминурии и VEGF в моче, но не приводит к снижению маркеров субклинического канальцевого повреждения.

У пациентов с МЗО снижение массы тела способствует улучшению СКФ, уменьшению уровня альбумина и VEGF в моче и снижению сывороточного и мочевое цистатина С.

Пациенты, снизившие вес $> 15\%$ от исходного за 6 месяцев, на фоне улучшения функционального состояния почек и снижения маркеров субклинического клубочкового повреждения имели повышение мочевой экскреции цистатина С и IL-18, что может свидетельствовать о канальцевом повреждении и требует контроля тубулярной функции почек.

КОНЦЕПЦИЯ

Взаимосвязь метаболических, гормональных и генетических факторов определяет фенотипические варианты ожирения: метаболически здоровое ожирение с сохраненной чувствительностью к инсулину, метаболически здоровое ожирение с инсулин- и лептинорезистентностью и метаболически осложненное ожирение, метаболические изменения без ожирения. Генетической предпосылкой к формированию фенотипа ожирения является носительство полиморфизма генов хронического воспаления (IL-6 (C174G), TNF- α (G308A)), эндотелиальной дисфункции VEGFA (G634C), активации РААС — CYP11B2 (C-344T), AGTRI (A1166C) и адренергических рецепторов — ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly). Генетически неблагоприятная модель реализуется в фенотип метаболически осложненного ожирения через адипоцитокиновую активацию и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, формирующих основу почечного поражения. Эффективность ответа на терапевтическое вмешательство определяется исходной степенью воспаления жировой ткани, что требует дифференцированного подхода к терапии.

ВЫВОДЫ

1. Величина индекса массы тела не определяет фенотип ожирения. У больных с осложненным ожирением доля жировой массы выше, чем у больных с метаболически здоровым ожирением и ассоциируется с повышением уровня глюкозы, мочевой кислоты, лептина, степени инсулин- и лептинорезистентности. Снижение доли активной клеточной массы сопряжено с увеличением адипоцитокинов. Для всех больных с ожирением характерно увеличение процента общей и внеклеточной жидкости, ассоциирующихся с уровнем артериального давления и мочевой экскрецией маркеров канальцевой дисфункции. Больные с осложненным ожирением по мере прогрессирования метаболических и гормональных нарушений, эндотелиальной дисфункции, повышения артериального давления демонстрируют снижение variability ритма сердца.
2. Вне зависимости от фенотипа ожирения гормональная активация жировой ткани взаимосвязана с цитокиновой гиперпродукцией и выраженностью эндотелиальной дисфункции. Гендерные различия в уровне лептина и лептинорезистентности сохраняются при разных фенотипах ожирения. Величина артериального давления у женщин с ожирением связана с уровнем лептина и лептинорезистентностью, тогда как у мужчин ассоциирована с уровнем резистина. Стратификации риска прогрессирования метаболических нарушений у пациентов с метаболически здоровым фенотипом ожирения возможна по уровню резистина плазмы.
3. У пациентов с метаболически здоровым ожирением динамика увеличения объема жировой ткани и уровня лептина определяет формирование почечной гиперfiltrации. Ранним маркером клубочковой и канальцевой дисфункции в условиях отсутствия альбуминурии у пациентов с повышенным уровнем инсулинорезистентности и эндотелиальной

дисфункцией являются значения цистатина С сыворотки крови и мочевой экскреции цистатина С и VEGF.

4. У больных с осложненным ожирением снижение функции почек и повышение альбуминурии сопровождается увеличением мочевой экскреции маркеров клубочкового (коллаген IV типа, VEGF) и канальцевого (цистатин С, NGAL, IL 18) повреждения и ассоциируется с прогрессированием гормонально-метаболических нарушений, выраженностью цитокиновой активации и эндотелиальной дисфункции. Применение построенной прогностической модели вероятности формирования почечной дисфункции у больных с осложненным ожирением по сывороточным уровням глюкозы, CRP-hs и мочевой экскреции VEGF позволяет установить раннюю стадию ренальных нарушений.
5. Определение генетических вариантов полиморфизма гена IL6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg) может служить дополнительным критерием в прогнозировании риска развития ожирения и артериальной гипертензии. Генетическим маркером риска развития ожирения является носительство полиморфизма гена ADRB2 (Arg16Gly), для развития артериальной гипертензии — полиморфизм гена CYP11B2 (C-344T). Развитие метаболически осложненного ожирения, артериальной гипертензии и ренальной дисфункции ассоциировано с носительством CC-варианта гена VEGFA (G634C), CG-варианта гена ADRB1 (Gly389Arg) и AA-варианта TNF- α (G308A).
6. Комплексное терапевтическое воздействие в течение 6 месяцев у больных артериальной гипертензией и ожирением способствует достижению целевых значений артериального давления, снижению веса с улучшением параметров композитного состава тела, метаболических показателей, уменьшению гормональной и цитокиновой активности жировой ткани,

улучшению функции почек, снижению альбуминурии, сывороточных и мочевых уровней VEGF и цистатина С, мочевой экскреции IL-18.

7. У больных с ожирением установлен оптимальный темп снижения массы тела для сохранения тубулярной функции, а также пороговые показатели индекса свободного лептина, резистина, CRP-hs, TNF, VEGF крови и доли активной клеточной массы, определяющие благоприятный прогноз эффективности предлагаемого комплексного воздействия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В рамках проведения периодических осмотров и диспансеризации у лиц с ожирением целесообразно оценивать композитный состав тела: при снижении доли активной клеточной массы и увеличения объема общей и внеклеточной жидкости необходимо предусмотреть мероприятия по контролю уровня артериального давления, глюкозы, мочевой кислоты, тубулярной функции почек.
2. У пациентов с метаболически здоровым ожирением для персонафицированного подбора программы профилактики и лечения следует определять уровень резистина для определения степени риска развития осложненного ожирения.
3. Для диагностики ранних нарушений функции почек у больных с ожирением целесообразно провести расчет полученного уравнения множественной регрессии. $Y = -0,8258 + 0,3636 X_1 + 0,0077 X_2 + 0,0556 X_3$, где Y — прогнозируемое значение прогрессирования ожирения с ренальной дисфункцией ($\leq 1,7$ — метаболически здоровое ожирение без ренальной дисфункции; $> 1,7 < 1,9$ — метаболически осложненное ожирение без ренальной дисфункции; $\geq 1,9$ — метаболически осложненное ожирение с нарушением функции почек); X_1 — глюкоза крови (ммоль/л), X_2 — VEGF мочи (пг/мл), X_3 — CRP-hs (мг/л).
4. У больных с ожирением, снижающих массу тела в быстром темпе, более 15% от исходного уровня за 6 месяцев, целесообразно определять мочевую экскрецию цистатина С для выявления доклинической тубулярной дисфункции.
5. Персонафицированный подход профилактики ожирения предполагает генетический анализ. Предикторами развития ожирения следует считать носительство GA-вариантов гена TNF- α (G308A), GG-варианта гена IL-6 (C174G), GG-генотипа гена ADRB2 (Arg16Gly). Развитие метаболически осложненного ожирения, артериальной гипертензии и ренальной дисфункции ассоциировано с носительством CC-варианта гена VEGFA

(G634C), CG-варианта гена ADRB1 (Gly389Arg) и AA-варианта TNF- α (G308A), дополнительным фактором риска развития артериальной гипертензии является носительство TT-генотипа CYP11B2 (C-344T).

6. При составлении индивидуальных программ снижения массы тела необходимо ориентироваться на оптимальный показатель снижения от 5 до 15% от исходного значения в течение 6 месяцев, что ассоциировано с максимально благоприятным действием на эндотелиальную функцию, метаболические показатели и ренопротективным эффектом.
7. Предикторами эффективного снижения массы тела ($> 5\%$ от исходного веса) у больных с ожирением является значение индекса свободного лептина менее 291 единиц. Для больных с осложненным фенотипом ожирения дополнительными критериями эффективного снижения массы тела являются: доля активной клеточной массы более 57,6%, уровень резистина менее 5,6 нг/мл, CRP-hs менее 3 мг/мл, TNF- α менее 3,6 пг/мл, VEGF крови менее 309 пг/мл.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев В.И. Коррекция избыточной массы тела, гемодинамических нарушений и вегетативного гомеостаза при использовании в лечении пациенток с артериальной гипертензией и экзогенно-конституциональным ожирением в связи с задачами краткосрочной психотерапии/В.И. Авдеев, И.Ф. Гришина, О.В. Кремлева // Уральский медицинский журнал. 2013. №7. — С. 87–92.
2. Азова М.М. Анализ полиморфизмов генов ангиотензиновой системы (ACE, AGTR1, AGT) и гена ITGB3 у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом/М.М. Азова, В.А Фролов, Т.Ю. Зотова, А. Аисса и соавт.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. № 3. — С. 308–315.
3. Аметов А.С. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете /А.С. Аметов, Е.А. Парнес, Н.А. Черникова, Е.А. Ермакова // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2014. № 2. — С. 17–26.
4. Ан-нахар Х. Артериальное давление, показатели липидного спектра и полиморфизмы генов аполипопротеина а1 и параоксоназы 1-го типа у больных абдоминальным ожирением/Х. Ан-нахар, О.О. Большакова, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, В.И. Ларионова, Е.И. Баранова//Артериальная гипертензия. 2012. № 3 (18). — С. 255–266.
5. Ахмедова Ш.У. Роль ожирения в прогрессировании диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом /Ш.У. Ахмедова, М.Н. Даминова, З.С.Кадырова//Международный эндокринологический журнал. 2016. № 6 (78). — С. 87–90.
6. Ачкасов Е.Е., Рапопорт С.И., Руненко С.Д., Разина А.О. Ожирение: современный взгляд на проблему/ Е.Е.Ачкасов, С.И. Рапопорт, С.Д. Руненко, А.О. Разина//Клиническая медицина. 2016. № 5. — С. 333–338.

7. Батурин А.К. Изучение полиморфизма генов при ожирении у жителей России /А.К. Батурин, А.В. Погожева, Е.Ю. Сорокина, Е.В. Пескова, О.Н. Макурина, В.А. Тутельян // Российский медицинский журнал. 2015. – С. 7.
8. Батурин А.К. Изучение региональных особенностей полиморфизма rs 9939609 гена FTO и Trp64Arg гена ADRB3 у населения Российской Федерации/ А.К. Батурин, Е.Ю. Сорокина, А.В. Погожева, Е.В. Пескова, О.Н. Макурина, В.А. Тутельян // Вопросы питания. 2014. № 2. — С. 35–41.
9. Барбина А.А. Полиморфизм генов ACE (I/D), AGTR1 (A1166C) и FGA (Thr312Ala) у больных метаболическим синдромом и их связь с лабораторными факторами риска атеросклероза. Автореферат диссер. К.б.н. 2014. Санкт-Петербург.
10. Беспалова И.Д. Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни с метаболическим синдромом/Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю., Медянец Ю.А., Рудницкий В.А.// Бюллетень сибирской медицины. 2014. № 5 (13). — С. 12–19.
11. Бокова Т.А. Метаболический синдром у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза: обзор литературы / Т.А. Бокова// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 1. — С. 68–73.
12. Боровкова Н.Ю. Оценка variability ритма сердца у больных с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией при сохранной функции почек / Н.Ю. Боровкова, Н.Н. Боровков, Е.Ю. Иванченко, Т.И. Маслова// Терапия. 2013. № 3. — С. 39–45.
13. Боровкова Н.Ю. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных хронической сердечной недостаточностью в клинической практике/ Н.Ю. Боровкова, Кузнецова Т.Е. // Архивъ внутренней медицины. 2014. № 6 (20). — С. 38–41

14. Бородина С.В. Генетические предикторы развития ожирения / С.В. Бородина, К.М. Гаппарова, З.М. Зайнудинов, О.Н. Григорьян// Ожирение и метаболизм. 2016. Том 13, № 2. — С. 7–13.
15. Бояринова М.А. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / М.А. Бояринова, А.В. Орлов, О.П. Ротарь и соавт.// Кардиология. 2016. № 8. — С. 40–45.
16. Василец Л.М. Особенности показателей системного воспаления у пациентов с артериальной гипертензией / Л.В. Василец, Н.Е. Григориади, Р.Н. Гордийчук, Н.С. Карпунина, А.А. Кривая, В.М. Щербенев // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6.
17. Вельков В.В. Цистатин С: Новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. (Часть 1) / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. 2010. № 5. — С. 23–31.
18. Вербицкая О.Г. Клинико-диагностическое значение определения лептина и андрогенов у мальчиков и подростков с ожирением / О.Г. Вербицкая, В.А. Попова, А.А. Афонин // Медицинский вестник юга России. 2013. № 2. — С. 37–43.
19. Вериго Я. И. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца / Я.И. Вериго, И.В. Демко, М.М. Петрова, Е.А. Собко, М.Г. Мамаева // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 5. — С. 24–28.
20. Всемирная организация здравоохранения. 2017. Октябрь. Electronic resource. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (дата обращения 22.03.2018).
21. Вялкова А.А. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы) / А.А. Вялкова, Е.Н. Лебедева,

С.Н. Афолина, С.А. Чеснова и соавт. // Клиническая нефрология. 2017. № 3. — С. 25–38.

22. Горбань В.В. Особенности variability ритма сердца у молодых людей, ассоциированные с массой тела / В.В. Горбань, К.С. Черноглазов // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 4 (153). — С. 63–68.

23. Горбань В.В. Профилактический потенциал биоимпедансометрии и variability ритма сердца в амбулаторной практике / В.В. Горбань, В.С. Черноглазов, Е.В. Горбань // Кубанский медицинский научный вестник. 2016. № 2. — С. 56–60.

24. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма / С.В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. 2012. № 3 (58). — С. 31–34.

25. Гороховская Г.Н. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией / Г.Н. Гороховская, М.М. Петина, К.В. Ульянова, Е.Ю. Майчук, А.И. Мартынов // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 28. — С. 36–41

26. Гуляева И.И. Композитный состав тела и функция эндотелия у женщин в ранний постменопаузальный период / И.И. Гуляева, О.Н. Турунцева, А.А. Соболев, Т.А. Степенова // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6.

27. Дедов И.И. Новые представления о глюкозостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2-го типа. Клинические последствия / И.И. Дедов, О.М. Смирнова, И.В. Кононенко // Сахарный диабет. 2015. № 3. — С. 23–31.

28. Денека Э. Ожирение и резистентная артериальная гипертензия / Э. Денека, А.В. Родионов // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. №2. — С. 16–24.

29. Джиани Н.А. Выбор лизиноприла для терапии артериальной гипертензии у пациентов с сопутствующей патологией / Н.А. Джиани // Рациональная

фармакотерапия в кардиологии. 2014. № 10 (5). — С. 565–571.

30. Дмитриев А.Н. Критерий диагностики досимптоматической (преморбидной) стадии метаболического синдрома / А.Н. Дмитриев, Л.Р. Перминова // Ожирение и метаболизм. 2014. № 4. — С. 24–27.

31. Драпкина О.М. Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты / Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В., Бойцов С.А. и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 12 (4). — С. 450–458.

32. Драпкина О.М. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний / О.М. Драпкина, С.О. Елиашевич, Р.Н. Шепель // Российский кардиологический журнал. 2016. № 6 (134). — С. 73–79.

33. Жежа В.В. Использование биомаркеров мочи NGAL и KIM-1 для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев у больных артериальной гипертензией / В.В. Жежа, О.Б. Кузьмин, Р.А. Либис, Н.П. Горбунова // Нефрология. 2017. № 21 (5). — С. 53–58.

34. Жуковская Е.В. Метаболический синдром у пациентов с онкологическими заболеваниями / Е.В. Жуковская // Педиатрический вестник Южного Урала. 2016. № 1. — С. 62–66.

35. Иванов В.И. Геномика — медицине / В.И. Иванов, Л.Л. Киселева. — Москва: Академкнига, 2005. — 392 с.

36. Камышова Е.С. Ассоциация полиморфных маркеров генов TNF, IL-6 и IL-10 с клинико-морфологическими особенностями хронического гломерулонефрита / Е.С. Камышова, М.Ю. Швецов, А.М. Бурденный, А. Чжэн, И.М. Кутырина, В.В. Носиков // Клиническая нефрология. 2016. № 1. — С. 12–16.

37. Капустник В.А. Особенности динамики эндотелиальной дисфункции под влиянием терапии у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией / В.А. Капустник, И.Ф. Костюк, Б.А. Шелест, В.Т. Полищук // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2013. Т. 24. № 25 (168). — С. 50–54.

38. Кириллова О.О. Адипокины и метаболизм ключевых пищевых веществ у больных с ожирением / О.О. Кириллова, И.В. Ворожко // Терапевтический архив. 2014. № 1. — С. 45–48.
39. Климонтов В.В. Взаимосвязь композитного состава тела с минеральной плотностью костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2-го типа в постменопаузе / В.В. Климонтов, О.Н. Фазуллина // Сахарный диабет. 2015. № (1). — С. 65–69.
40. Климонтов В.В. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа / В.В. Климонтов, Н.В. Еременко, Н.Е. Мякина, О.Н. Фазуллина // Сахарный диабет. 2015. № (1). — С. 87–93.
41. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии ESH/ESC/Кардиологический вестник. 2015. № 1. — С. 3–30.
42. Клинические рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек. Стратегия кардионефропротекции/ Российский кардиологический журнал. 2014. № 8 (112). — С. 7–37.
43. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний/ Российский кардиологический журнал. — Санкт-Петербург. 2017. № 7. — С. 6–8.
44. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC/Российский кардиологический журнал. 2014. Том 3 (107). — С. 7–61.
45. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю.В. Ковалева // Артериальная гипертензия. 2015. 21 (4). — С. 356–370.
46. Коваль С.Н. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальной гипертензии / С.Н. Коваль, И.А. Снегурская // Артериальная гипертензия. 2012. № 4. — С. 24–30.

47. Кожанова И.Н. Лизиноприл в клинической практике / И.Н. Кожанова, И.С. Романова // Медицинские новости. 2015. № 4. — С. 22–27.
48. Козловская Л.В. Общие молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования почек и сердца при хронической болезни почек — мишень нефрокардиопротекции / Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Нанчикеева М.Л. и соавт. // Терапевтический архив. 2013. № 6. — С. 66–72.
49. Коненков В.И. Ассоциация вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL-4, IL-8, IL10, TNFA) с сахарным диабетом 2-го типа у женщин / В.И. Коненков, А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев, Климонтов В.В. и соавт. // Сахарный диабет. 2012. № 3. — С. 4–10.
50. Коненков В.И. Повышенная концентрация воспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек / Коненков В.И., Климонтов В.В., Мякина Н.Е. и соавт. // Терапевтический архив. 2015. № 6. — С. 45–49.
51. Кособял Е.П. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом / Кособял Е.П., Ярек-Мартынова И.Р., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И., Мартынов М.Ю. // Сахарный диабет. 2012. № 1. — С. 42–48.
52. Кох Н.В. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы / Н.В. Кох, А.А. Слепухина, Г.И. Лифшиц // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2015. № 2. — С. 4–8.
53. Кравчун Н.А. Альбуминурия как маркер эндотелиальной дисфункции и ранний предиктор сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом / Н.А. Кравчун, О.В. Земляницына, И.В. Чернявская, Ю.И. Караченцев // Проблемы эндокринной патологии. 2016. № 3. — С. 7–15.
54. Кратнов А.Е. Влияние факторов метаболического синдрома на изменение variability ритма сердца / А.Е. Кратнов, О.В. Климачева, С.В. Третьяков // Современные технологии в медицине. 2011. № 3. — С. 102–105.

55. Кратнов А.Е. Вариабельность ритма сердца у мужчин с метаболическим синдромом // А.Е. Кратнов, А.В. Якимова, Е.Е. Силкина // Сахарный диабет. 2013. № 1. — С. 15–18.
56. Кручинина М.В. Кардиометаболические факторы и колоректальный рак / М.В. Кручинина, С.А. Курилович, А.А. Громов, Я.Ш. Шварц и соавт. // Атеросклероз. 2016. № 1. — С. 46–60.
57. Кузнецова Т.Е. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы при хронической сердечной недостаточности с признаками хронической болезни почек / Т.Е. Кузнецова, Н.Ю. Боровкова // Клиническая медицина. 2014. №9. — С. 5–9.
58. Кузьмин О.Б. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии / О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин, Н.В. Бучнева // Артериальная гипертензия. 2016. № 22(5). — С. 519–527.
59. Кушнарченко Н.Н. Цистатин С в диагностике преклинического поражения почек у больных подагрой / Кушнарченко Н.Н., Медведева Т.А., Говорин А.В., Мишко М.Ю. // Нефрология. 2018. № 22(1). — С. 75–82.
60. Лебедева Ю.И. Предикторы хронической болезни почек у больных гипертонической болезнью и фибрилляцией предсердий / Ю.И. Лебедева, Л.А. Некрутенко, А.В. Туев // Пермский медицинский журнал. 2017. № 2. — С. 45–50.
61. Ливзан М.А. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела / М.А. Ливзан, И.В. Лаптева, Т.С. Миллер / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. Вып. 108. № 8. — С. 27–33.
62. Ма И. С(-344)Т-полиморфизм гена альдостеронсинтазы, риск метаболического синдрома и фибрилляции предсердий у жителей Северо-Западного региона России / И. Ма, А.С. Улитина, В.А. Ионин, Е.Л. Заславская,

с соавт. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2016. № 2(22). — С. 46–49.

63. Майоров А. Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. 2011. № 1. — С. 35–43.

64. Маркозашвили Д.Т., Барбина А.А., Дорофейков В.В. Ассоциация полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена фибриногена А альфа-цепи с биохимическими особенностями у больных с метаболическим синдромом // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 9. — С. 42–43.

65. Махрова И.А. Наследственная предрасположенность к метаболическому синдрому у детей. Автореферат дисс. к.м.н. — Санкт-Петербург. 2011.

66. Меликян И.А. Клинико-патогенетические аспекты эффективного лечения метаболически осложненного ожирения / И.А. Меликян, Т.Е. Чернышева // Вестник современной клинической медицины. 2017. № 3(10). — С. 31–35.

67. Мельник А.А. Метаболический синдром и риск хронической болезни почек / А.А. Мельник // Почки. 2017. № 2(6). — С. 80–90.

68. Милославский Д.К. Альдостеронсинтаза, полиморфизм ее гена CYP11B2 при артериальной гипертензии и ассоциированных с нею кардиоваскулярных заболеваний (обзор литературы) / Д.К. Милославский, С.Н. Коваль, И.А. Снегурская, В.В. Божко, Е.Н. Щенявская // Артериальная гипертензия. 2017. Т. 54, № 4. — С. 18–28.

69. Миронова С.А. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? / С.А. Миронова, Н.Э. Звартау, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. 2016. № 6(22). — С. 536–550.

70. Муромцева Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов, Г.В.

Артамонова, Т.М.. Гагагонова и соавт. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. № 13(6). — С. 4–11.

71. Нагайцева С.С. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах / С.С. Нагайцева, М.Ю. Швецов, Ю.Д. Шалягин // Нефрология. 2013. № (4). — С. 58–62.

72. Насыбуллина А.А. Кардиоренальные взаимоотношения: эволюция взглядов / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, Е.В. Хазова, В.М. Газизянова и соавт. // Практическая медицина. 2015. №3. — С. 46–49.

73. Николаев Д.В. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека / Д.В. Николаев, С.П. Щелькалина // Москва. 2016. — С. 38–40.

74. Николаев Н.А. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме / Н.А. Николаев // Дневник казанской медицинской школы. 2014. № I(IV). — С. 44–48.

75. Никитин Ю.П. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке / Ю.П. Никитин, М.И. Воевода, Г.И. Симонова // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. № 1. — С. 66–74.

76. Осипенко М.Ф. Ожирение и болезни органов пищеварения / М.Ф. Осипенко, Е.А. Казакова, Е.А. Бикбулатова, Ю.Т. Шакалите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 10. — С. 49–50.

77. Ощепкова Е.В. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Е.В. Ощепкова, Ю.А. Долгушева, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова и соавт. // Системные гипертензии. 2015. № 12(3). — С. 19–24.

78. Павлова О.С. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии / О.С. Павлова, С.Э. Огурцова, Т.В. Горбат, М.М. Ливенцева и соавт. // Артериальная гипертензия. 2016. 22 (3). — С. 325

79. Пальцев М.А. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной, А.Н. Ильницкий и соавт. // Молекулярная медицина. 2013. № 2. — С. 3–12.
80. Парфенова Н.С. Адипонектин: влияние на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения / Н.С. Парфенова, Д.А. Танянский // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19. № 1. — С. 84–96.
81. Пашенцева А.В. Роль симпатoadреналовой системы и адипокинов в развитии артериальной гипертензии при сахарном диабете 2-го типа и ожирении / А.В. Пашенцева // Ожирение и метаболизм. 2012. № 1. — С. 14–18.
82. Полякова Ю.В. Изменение уровня резистина и функциональных индексов при остеоартрозе на фоне снижения массы тела / Ю.В. Полякова, Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова и соавт. // Дневник казанской медицинской школы. 2015. № 12. — С. 48
83. Протасов К.В. Вариабельность сердечного ритма и функция почек у больных артериальной гипертензией в пожилом и старческом возрасте / К.В. Протасов, А.А. Дзизинский // Сибирский медицинский журнал. 2010. № 6. — С. 96–98.
84. Птичкина П.А. Композитный состав тела, костная масса и адипокины у женщин в постменопаузе с разным кардиоваскулярным риском (SCORE) / П.А. Птичкина, И.А. Скрипникова, В.Е. Новиков, В.А. Метельская, В.А. Выгодин, Е.А. Жабина // Остеопороз и остеопатии. 2012. № 1. — С. 3–6.
85. Пчелин И.Ю. Взаимосвязи интерлейкина-6 и компонентов кардиоренального анемического синдрома при диабетической нефропатии / И.Ю. Пчелин, Н.В. Худякова, А.Н. Шишкина // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2016. № 2. — С. 4–12.
86. Разина А.О. Ожирение: современный взгляд на проблему / А.О. Разина, Е.Е. Ачкасов., С.Д. Руненко // Ожирение и метаболизм. 2016. № 3(1). — С. 3–8.

87. Ребров А.П. Цистатин С и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии / А.П. Ребров, А.Л. Куклина // Клиническая нефрология. 2013. № 2. — С.19–24.
88. Рекомендации рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования // Вестник аритмологии. 1999. № 11. — С. 53–78.
89. Романцова Т.И. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость / Т.И. Романцова, Е.В. Островская // Альманах клинической медицины. 2015. № 1(1). — С. 75–86.
90. Сагирова М.И. Инсулинорезистентность — основа сахарного диабета 2-го типа / М.И. Сагирова // Русский медицинский журнал. 2017. № 14. — С. 1039–1042.
91. Салихова А.Ф. Иммунологические особенности ожирения и их взаимосвязь с нарушениями углеводного и липидного обмена / А.Ф. Салихова, Л.М. Фархутдинова // Медицинская иммунология. 2013. № 5(15). — С. 465–470.
92. Свеклина Т.С. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза / Т.С. Свеклина, М.С. Таланцева, А.В. Барсуков // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 3. — С. 7–10.
93. Семешина О.В. Особенности экскреции цитокинов с мочой при хронической болезни почек у детей / О.В. Семешина., В.Н. Лучанинова, Е.В. Маркелова и соавт. // Нефрология. 2017. № 3. — С. 46–53.
94. Сенаторова А.С. Диагностическая ценность цистатина С в моче у детей с сахарным диабетом 1-го типа как раннего маркера диабетической нефропатии / А.С. Сенаторова, Е.Г. Муратова // Казанский медицинский журнал. 2013. № 2. — С. 186–190.

95. Смирнова Н.Н. Нефрология ожирения в педиатрии / Н.Н. Смирнова, Н.Б. Куприенко // Нефрология. 2013. № 6(17). — С. 37–45.
96. Соколова Л.А. Инсулинорезистентность как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Л.А. Соколова, Е.В. Иевская // Трансляционная медицина. 2015. № 2 (6). — С. 32–38.
97. Стребкова Е.А. Остеоартроз и ожирение / Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. 2015. № 53(5). — С. 42–52.
98. Стрелкова С.Н. Роль немедикаментозных методов лечения метаболического синдрома: трудности и перспективы / С.Н. Стрелкова, К.В. Овсянников, Н.И. Уткина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 12 (6). — С. 725–732.
99. Стаценко М.Е. Кардионефропротекция — важнейшая задача антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Кардиология. 2015. № 8(55). — С. 43–48.
100. Сумеркина В.А. Цитокиновый профиль и содержание адипокинов у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением / В.А. Сумеркина, Л.Ф. Телешева, Е.С. Головнева, В.С. Чулков, Е.В. Ожигина, Е.А. Мезенцева, К.В. Никушкина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т. 135. № 4. — С. 44–47.
101. Сухатерина Н.А. Динамика показателей липидного спектра и маркеров воспаления на фоне приема аторвастатина у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Сухатерина // Атеросклероз и дислипидемии. 2016. №3. — С. 68–74.
102. Тарловская Е.И. Кардиологический больной с хронической болезнью почек 1–3 стадии: современная кардионефропротекция в реальной клинической практике / Е.И. Тарловская // Российский кардиологический журнал. 2016. № 9 (137). — С. 65–71.

103. Тимашева Я.Р. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии / Я.Р. Тимашева, Т.Р. Насибулин, Э.Б. Имаева, Г.Х. Мирсаева, О.Е. Мустафина // Артериальная гипертензия. 2015. 21 (3). — С. 259–266.
104. Титов В.Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома/ Титов В.Н. // Клиническая медицина. 2014. Т. 92. № 4. — С. 20–29.
105. Трисветова Е.Н. Нефропротекция ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом при артериальной гипертензии / Е.Л. Трисветова // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2013. № 4. — С. 85–95.
106. Турна Э.Ю. Анализ показателей суточной динамики артериального давления, вариабельности сердечного ритма и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт / Э.Ю. Турна, О.Н. Крючкова // Молодой ученый. 2012. № 12. — С. 562–566.
107. Тюренков И.Н. Влияние лизиноприла на вазодилатирующую и антитромбортическую функции эндотелия при сахарном диабете / И.Н. Тюренков, А. В. Воронков // Врач. 2011. № 2. — С. 35–37.
108. Учамприна, В. А. Метаболический синдром: аргументы «За» и «Против» / В.А. Учамприна, Т.И. Романцова, М.Ф. Калашникова // Ожирение и метаболизм. 2012. № 2. — С. 17–27.
109. Хрипун И.А. Функция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний / И.А. Хрипун, С.В. Воробьев, М.Н. Моргунов, М.И. Коган // Сахарный диабет. 2016. № 5(19). — С. 383–387.
110. Цанава И.А. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания / И.А. Цанава, Л.А. Шаронова, А.Ф. Вербовой // Русский медицинский журнал. 2017. № 11. — С. 785–589.

111. Цветкова О.А. Коррекция метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции ингибитором АПФ — Диротеном (лизиноприлом) / О.А. Цветкова, Е.В. Грачева // Русский медицинский журнал. 2012. № 33. — С. 1621–1630.
112. Шавшин Д.А. Распространенность метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда / Д.А. Шавшин, О.П. Ротарь, В.Н. Солнцев, Конради А.О. и соавт. // Артериальная гипертензия. 2015. № 21(6). — С. 630–638.
113. Чазова И.Е. Значение микроальбуминурии у больных артериальной гипертензией и возможности ее лечения / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, Л.Г. Амбатьелло // Системные гипертензии. 2011. №8. — С. 17–21.
114. Чесникова А.И. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы / А.И. Чесникова, М.М. Батюшин, В.П. Терентьев // Артериальная гипертензия. 2016. № 22(5). — С. 432–440.
115. Чумакова Г.А. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, О.В. Гриценко, А.В. Отт // Российский кардиологический журнал. 2014. № (3). — С. 63–71.
116. Чучелина О.А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек / Чучелина О.А. // Международный медицинский журнал. 2015. № 2. — С. 24–28.
117. Шамонина Т.Н. Полиморфизм генов IL-6 при артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом / Т.Н. Шамонина, О.А. Радаева, Л.В. Новикова, В.А. Трофимов // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (8). — С. 1591–1594.
118. Шварц В. Воспаление жировой ткани: враг или друг? / В. Шварц // Цитокины и воспаление. 2013. № 1(12). — С. 13–21.
119. Шварц В. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2010. № 1. — С. 40–47.

120. Шевченко А.В., Коненков В.И. Функциональный полиморфизм генов семейства VEGF // А.В. Шевченко, В.И. Коненков // Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11. №. 4. — С. 14–20.
121. Шелудько, В.С. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): Метод. рекомендации. Изд. 3-е, исправл. и доп. / В.С. Шелудько, Г.И. Девяткова. — ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России // Пермь, 2016. — 80 с.
122. Шурыгин, М.Г. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда / М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина, О.В. Каня // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–6. — С. 1281–1287.
123. Щербакова М.А. Генетические основы формирования обменных нарушений у детей с ожирением / М.Ю. Щербакова, П.А. Сеницын, Г.И. Порядина // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011. № 4. — С. 26–31.
124. Adenilda C. Adipokines, Leptin/Adiponectin Ratio and C-Reactive Protein Levels in a Population with High Prevalence of Diabetes — the Brazilian Xavante Indians / C. Adenilda, L.Amaury, D. Fabbro // Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity. 2015. № 3 (1). — P. 1–6.
125. Allison M.A. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis /Allison M.A., Ix J.H., Morgan C. et al. // J. Hum. Hypertens. — 2013. — Vol. 27, № 10. — P. 617–622.
126. Almeida I. Estimating glomerular filtration rate in acute coronary syndromes: different equations, different mortality risk prediction/ I. Almeida, F. Caetano, S. Barra, M. Madeira et all. // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016. № 5(3) — P. 223–300.
127. AL-Nuzaily M. Von Willebrand Factor: A Novel Marker of Endothelial Dysfunction in Clinical Hyperthyroidism Patients/M. AL-Nuzaily, L. AL-Maktri1, S.

- Bamashmoos, S. Taresh and A. Faisal // *J Hematol Thromb Dis.* — 2013. — 1. — P. 4.
128. Alfadda A.A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects/ A.A. Alfadda // *Int. J. Endocrinol.* — 2014. — Vol.2014. — P. 170–434.
129. Amouzou C. Skeletal muscle insulin resistance and absence of inflammation characterize insulin –resistance grade I obese women/ C. Amouzou, C Breuker, O. Fabre et al.// *PLoS One.* —2016. — Vol.11, № 4 —P.e0154119.
130. Awad Alaa S. Macrophage-derived Tumor Necrosis Factor- α mediates diabetic renal injury / Alaa S. Awad, H. You, T. Gao, T. K. Cooper et al. // *Kidney Int.* — 2015. — Vol.88.№4. —P. 722–733.
131. Arnold M. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study/M. Arnold, N. Pandeya, G. Byrnes et al.// *Lancet Oncol.* —2015. —№16. —P. 36–46.
132. Beaudart C. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis/C.Beaudart, M. Zaaria, F. Pasleau et al.//*PLoSOne.* — 2017. — Vol.12. № 1. —P.e0169548.
133. Bell J.A. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies/J.A Bell., M. Kivimaki, M. Hamer// *Obesity reviews.* — 2014. — Vol. 15.№6. P. 504–515.
134. Bengtsson K. Polymorphism in the β 1-adrenergic receptor gene and hypertension/K. Bengtsson, O. Melander, M. Orho-Melander, U. Lindblad et al.// *Circulation.* — 2001. — Vol.104.№2. —P. 187–190.
135. Buraczynka M. Genetic polymorphisms of renin-angiotensin system of interstitial nephritis / M. Buraczynka, A.M. Grzebalska, D. G. Spasiewicz, A. Orłowska // *Ann Univ Mariae Curie Sclodowska (Med).* — 2002. —№ 2 (57). — P. 330–336.
136. Cao Haiming Adipocytokines in Obesity and Metabolic Disease/Haiming Cao//*J. Endocrinol.* — 2014. — Vol.220, №2. — T47–T59.

137. Cai Z. Associations between body composition and nutritional assessments and biochemical markers in patients with chronic radiation enteritis: a case-control study/Z. Cai , D. Cai , D. Yao et al.//Nutr J. — 2016. — Vol.15. №1. —P.57.
138. Carlos F. Association of FTO and PPARG polymorphisms with obesity in Portuguese women/F. Carlos, C.J Silva-Nunes et al. / Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity//Targets and Therapy. — 2013. Vol. 6. — P. 241–245.
139. Carthy Mc J.J. Evidence for substantial effect modification by gender in a large-scale genetic association study of the metabolic syndrome among coronary heart disease patient /J.J. McCarthy , J. Meyer, D.J. Moliterno//Hum Genet. — 2003. — Vol. 114. — P. 87–98.
140. Chai S.B. Leptin and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis/S.B. Chai, F. Sun, X.L. Nie, J. Wang//Atherosclerosis. — 2014. —Vol. 233.№1. —P.:3–10.
141. Chang A.R. Metabolically Healthy Obesity and Risk of Kidney Function Decline/A.R. Chang, A. Surapaneni, HL Kirchner et al.//Obesity (Silver Spring). — 2018. — Vol. 26.№4. —P. 762–768.
142. Chang Hee Jung The risk of chronic kidney disease in a metabolically healthy obese population/Chang Hee Jung, Min Jung, Lee, Yu Mi Kang, Jenie Y. Hwang, Eun Hee Kim et al//Kidney international. —2015. — Vol.4. —P.843–850.
143. Charles LE. Associations between insulin and heart rate variability in police officers/ LE Charles, ME Andrew, K. Sarkisian et all. // Am J Hum Biol. —2014. — Vol.26, №1. — P. 56–63.
144. Chaudhary K The emerging role of biomarkersin diabetic and hypertensive chronic kidney disease/ K. Chaudhary, G. Phadke, R. Nistala et al. // Curr. Diab. Rep. — 2010. — Vol. 10. №1. — P. 37–42.
145. Chen S. Association between metabolically unhealthy overweight/obesity and chronic kidney disease: The role of inflammation/S. Chen, S. Zhou B. WuY. ZhaoX.

LiuY. LiangX. ShaoH. Holthöfer// *Diabetes&Metabolism*. — 2014. — Vol.40. — P.423–430

146. Choi SH Clinical implications of adipocytokines and newly emerging metabolic factors with relation to insulin resistance and cardiovascular health/ SH Choi, ES Hong, S. Lim// *Frontiers in Endocrinology*. —2013. —№4. — P.97

147. Chung JO Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are positively associated with diabetic retinopathy in patients with Type 2 diabetes/ JO Chung, SY Park, DH Cho et.al. // *Diabet Med*. — 2016. — Vol.33. №12. —P. 1649–1654.

148. Daghestani Maha ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1 / Maha Daghestani, Mazin Daghestani, Mamoon Daghistani, Abdelmoneim Eldali, Zeinab K. Hassan et all. // *Lipids Health Dis*. — 2018. —№ 17. —P. 58–60.

149. Dandana A. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease in patients without chronic kidney disease/ A. Dandana, I. Gammoudi, A. Chalghoum et al. // *J. Clin. Lab. Anal*. — 2014. — Vol.28. №3. —P. 191–1977.

150. Dariusz Kajdaniuk Vascular endothelial growth factor (VEGF) in physiology and pathophysiology/ Kajdaniuk Dariusz, Bogdan Marek, Halina Borgiel-Marek, Beata Kos-Kudła// *Polish Journal of Endocrinology*. — 2011—Vol.62.№5. — P. 444–455.

151. De Paoli, A.M. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism/ A.M. DePaoli // *J. Endocrinol*. — 2014. — Vol. 223, № 1. — P. 71–81.

152. De Vries A.P. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease/A.P. de Vries, P. Ruggenenti, XZ Ruan// *Lancet Diabetes Endocrinol*. — 2014. —№2. —P.417–426.

153. Ding Wenqing Adipokines are Associated With Hypertension in Metabolically Healthy Obese (MHO) Children and Adolescents: A Prospective Population-Based Cohort Study/Wenqing Ding, Cheng Hong, Chen Fangfang, Yinkun Yan et al// Journal of epidemiology. — 2018. — Vol.28.№1. —P. 19–26.
154. Eilenberg W. Neutrophil GelatinaseAssociated Lipocalin (NGAL) is associated with symptomatic carotid atherosclerosis and drives pro-inflammatory state in vitro/ W Eilenberg, S Stojkovic, A Piechota-Polanczyk, C Kaun et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. —2016. — Vol.51.№5. —P. 623–631.
155. El Husseny M.W. Adipokines: Potential Therapeutic Targets for Vascular Dysfunction in Type II Diabetes Mellitus and Obesity. / El Husseny MW, Mamdouh M, Shaban S, Ibrahim Abushouk A, Zaki MM, Ahmed OM, Abdel-Daim MM // J Diabetes Res. — 2017. — Feb 13 — 8095926.
156. Enomoto D Relationship between renal hemodynamics and urinary type IV collagen in patients with essential hypertension / D. Enomoto, T. Okura, T. Nagao, M. Jotoku et al. // Clin. Exp. Hypertens. —2012. — Vol. 34. №8. — P. 612.
157. Eun Yea Kang The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction/Eun Yea Kang, Ji Min Kim, Kyong Hye Joung, Ju Hee Lee, Bo Ram You, Min Jeong Choi et al.//PLoS One. — 2016. — Vol.11.№4. — P. e0154003.
158. Ezenwaka CE Measurement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with non-communicable diseases: any additional benefit?/C.E. Ezenwaka, S. Idris, G Davis, L. Roberts//Arch. Physiol Biochem. — 2016. — Vol.122.№2. — P. 70.
159. Fiseha T. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients/Fiseha T// Biomark Res. — 2015. — № 4. — P. 3–16.
160. Ga Yoon Na The relationship between circulating neutrophil gelatinaseassociated lipocalin and early alteration of metabolic parameters is

- associated with dietary saturated fat intake in non-diabetic Korean women/Ga Yoon Na, So Ra Yoon, Juhyun An et al. // *Endocrine Journal*. — 2017. — Vol.64. №3. —P. 303–314/
161. Gao Y. Orthostatic blood pressure dysregulation and polymorphisms of β -adrenergic receptor genes in hypertensive patients / Y Gao, Y Lin, K Sun, Y Wang et al.// *J Clin Hypertens*. —2014. — Vol.16. №3. —P. 207–213.
162. Gasparini A Prevalence and recognition of chronic kidney disease in Stockholm healthcare/ A Gasparini, M. Evans, J. Coresh, ME Grams et al.// *Nephrol Dial Transplant*. — 2016. — Vol. (12) — P. 2086–2094.
163. Gharishvandi F. Comparative assessment of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension/ F. Gharishvandi, F. Kazerouni, E. Ghanei et al.// *Biomed J*. —2015. — Vol. 19(2). — P. 76–81.
164. Ghazizadeh H. Association of a Vascular Endothelial Growth Factor genetic variant with Serum VEGF level in subjects with Metabolic Syndrome/H. Ghazizadeh, M. Fazilati, A. Pasdar, A. Avan et al.//*Gene*.2018. — pii: S0378-1119(18).–30494-3. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.017
165. Gjesing AP No consistent effect of ADRB2 haplotypes on obesity, hypertension and quantitative traits of body fatness and blood pressure among 6,514 adult Danes/ AP Gjesing, T Sparsø, K Borch-Johnsen, T Jørgensen, O Pedersen et al.// *PloS one*. — 2009. — Vol. 4. №9. — P.e7206
166. Gnudi L Vascular growth factors play critical roles in kidney glomeruli/ L. Gnudi, S. Benedetti, A.S. Woolf, D.A. Long//*Clin. Sci (Lond)*. — 2015. — Vol. 129. №12.
167. Cohen J. B.Cardiovascular and Renal Effects of Weight Reduction in Obesity and the Metabolic Syndrome /J.B. Cohen and D.L. Cohen//*Curr Hypertens Rep*. — 2015/— Vol. 17. №5. — P. 544.

168. Gorgui J. Circulating adiponectin levels in relation to carotid atherosclerotic plaque presence, ischemic stroke risk, and mortality: A systematic review and meta-analyses/J. Gorgui, K. Gasbarrino, M.K. Georgakis, M.A. Karalexi et al.// *Metabolism*. — 2017. — Vol. 69—P. 51–66.
169. Grassi G. Association between ADRA1A gene and the metabolic syndrome: candidate genes and functional counterpart in the PAMELA population / G. Grassi et al. // *Journal of Hypertension*. — 2011. — Vol. 29, № 6. — P. 1121–1127.
170. Guo F. Development of Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMD5) System for the prediction of future diabetes/ F Guo, W.T Garvey//*The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. — 2015. —Vol.100. №10. — P. 3871–3877.
171. Hall J.E. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms/J.E. Hall, J.M. do Carmo et al. // *Circ. Res.* — Vol.116. №6 — P. 991–1006.
172. Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality/M. Hamer, E. Stamatakis//*J. Clin. Endocrinol Metab.* — 2012. — Vol.97. № 7.
173. Haskins I.N. Patients with clinically metabolically healthy obesity are not necessarily healthy subclinically: further support for bariatric surgery in patients without metabolic disease?/ I.N. Haskins, J. Chang, Z. Nor Hanipah, T. Singh et al. // *Surg Obes Relat Dis*. — 2018. — Vol.14. №3. — P. 342–346.
174. Hinnouho G.M. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter?/ G.M. Hinnouho, S. Czernichow, A. Dugravot et al.//*Diabetes Care*. —2013.— Vol.36.№8.—P.2294–300.
175. Hoek Frans J. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate/ Frans J. Hoek, Frits A. W. Kemperman and Raymond T. Krediet // *Nephrol Dial Transplant* . — 2003. — Vol.18. —P. 2024–2031.

176. Hollegaard M.V. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Supplement 3./M.V. Hollegaard, J.L. Bidwell//Genes. Immun. — 2006. — V.7(4). —P. 269–276.
177. Holmqvist L. Prevalence of treatment-resistant hypertension and important associated factors-results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database/L. Holmqvist , KB Boström et al. // J. Am. Soc. Hypertens. —2016. — Vol.10. №11. — P. 838–846.
178. Hua Su Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update./ Su Hua , Lei Chun-Tao , Zhang Chun //Front Immunol. —2017. —№8. — P.405.
179. Hung S.C. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease/S.C. Hung, K.L. Kuo, C.H. Peng, C.H. Wu et.al.// Kidney Int. —2014. — Vol.85, №3.
180. Iida M. Urinary type IV collagen is related to left ventricular diastolic function and brain natriuretic peptide in hypertensive patients with prediabetes/ M. Iida, M. Yamamoto, Y.S. Ishiguro et al.//J. Diabetes Complications. — 2014. —Vol. № 6.
181. Jeffrey E. Herrick Leptin, Leptin Soluble Receptor, and the Free Leptin Index following a Diet and Physical Activity Lifestyle Intervention in Obese Males and Females/ E. Herrick Jeffrey, Panza Gino S. and J.M. Gollie // Journal of Obesity. — 2016. — Article ID 8375828.
182. Jenkins DJA Effect of Current Dietary Recommendations on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors/ DJA Jenkins, BA Boucher, FD Ashbury et all // J Am Coll Cardiol. — 2017. — Vol. 69.№ 9. —P. 1103–1112.
183. Jensen M.D. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults/M.D. Jensen et all//Circulation 2013. —Vol. 209. —P. 102–138.
184. Jianping Ye Regulation of energy metabolism by inflammation: A feedback response in obesity and calorie restriction/Ye Jianping and N Jeffrey. Keller // Aging (Albany NY). —2010. — Vol. 2. №6. —P. 361–368.

185. Jianping Ye' Inflammation during obesity is not all bad: evidence from animal and human studies/Ye Jianping, P. Owen McGuinness//Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2013. Vol. 304. №5. — P. 466–477.
186. Jocken JWE Association of a beta-2 adrenoceptor (ADRB2) gene variant with a blunted in vivo lipolysis and fat oxidation/ JWE Jocken, EE Blaak, S Schiffelers et al.// Int J Obes. —2007. — Vol. 31. №5. — P. 813–819.
187. Ju SY. Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly: A meta-analysis of prospective cohort studies/S.Y. Ju, J.Y. Lee, D.H. Kim//Medicine(Baltimore). —2017. — Vol.96, №45. —P. 84–91.
188. Kaess BM Circulating vascular endothelial growth factor and the risk of cardiovascular events/B.M. Kaess, S.R. Preis, A. Beiser et al. // Heart. — 2016. — Vol.102. №23 — P. 1898–1901.
189. Kalayi Nia Samira The impact of vascular endothelial growth factor +405 C/G polymorphism on long-term outcome and severity of coronary artery disease/ S. Kalayi Nia, Shayan Ziaee.//Journal of Clinical Laboratory Analysis. —2016. — Vol.31(4). DOI:10.1002/jcla.22066.
190. Kazuko Masuo Roles of Beta2- and Beta3-Adrenoceptor Polymorphisms in Hypertension and Metabolic SyndromeInt/ Masuo Kazuko // J. Hypertens.— 2010.— Vol. 2010.
191. Kazuto N. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease/Nakamura Kazuto, J. Fuster José, Kenneth Walsh//J. Cardiol. —2014. — Vol.63. №4. — P. 250–259.
192. Khammassi M. Impact of a 12-week high-intensity interval training without caloric restriction on body composition and lipid profile in sedentary healthy overweight/obese youth/M. Khammassi, N. Ouerghi, S. Hadj-Taieb, M. Feki, D. Thivel, A. Bouassida // J. Exerc Rehabil. — 2018. — Vol. 26; 14(1). — P. 118–125.

193. Kim Jeong-Hyeon Relationship between Sarcopenic Obesity and Cardiovascular Disease Risk as Estimated by the Framingham Risk Score/ Jeong-Hyeon Kim, Jung Jin Cho, Yong Soon Park// J Korean Med Sci. — 2015. — Vol.30. №3 — P. 264–271.
194. Kishi Takuya. Sympathoexcitation Associated with Renin-Angiotensin System in Metabolic Syndrome./Takuya Kishi and Hirooka Yoshitaka//International Journal of Hypertension. — 2013. — P. 1–7.
195. Komura N. Increment and impairment of adiponectin in renal failur/ Nakamura Komura, S Kihara, M Sonoda et al//Cardiovascular Research. — 2010. — Vol.86. № 3. — P. 471–477.
196. Kovesdy CP Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic/C.P. Kovesdy, S.L. Furth, C. Zoccali//Future Sci OA. — 2017. — Vol.3. №3. — FSO159.
197. Knowler William C. Weight Loss Intervention on Nephropathy in Overweight or Obese Adults with Type 2 Diabetes: the Look AHEAD Randomized Clinical Trial /William C. Knowler, Judy L. Bahnson John P. Bantle, Alain G. Bertoni et al. //Lancet Diabetes Endocrinol. — 2014. — Vol. 2, №10. — P. 801–809.
198. Kramer Holly Association of Waist Circumference and Body Mass Index With All-Cause Mortality in CKD: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study / Holly Kramer, Shoham David et.al.//Am J Kidney Dis. —2011. — Vol.58. №2. — P. 177–185.
199. Krittanawong C. Meta-Analysis Comparing Frequency of Overweight Versus Normal Weight in Patients With New-Onset Heart Failure/C. Krittanawong, A. Tunhasiriwet, Z. Wang et al.// Am J Cardiol. — 2018. — pii: S0002-9149(18)30041-9.
200. Ku I.A. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study./ I.A.Ku, R. Farzaneh-Far, E. Vittinghoff //Atherosclerosis. — 2011. — № 217. — P. 503–508.

201. Lagu Androga Sarcopenia, Obesity, and Mortality in US Adults With and Without Chronic Kidney Disease / Androga Lagu, Sharma Deep, Amodu Afolarin et al. // *Kidney Int Rep.* — 2017. — Vol.2. №2. — P. 201–211.
202. Lau WB Role of Adipokines in Cardiovascular Disease/ WB Lau, K. Ohashi, Y. Wang et al. // *Circ J.* — 2017. — Vol.81. №7. — P. 920–928. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0458.
203. Lee TH Comparison of Serum Adipocytokine Levels according to Metabolic Health and Obesity Status/ TH Lee , WS Jeon , KJ Han et al. // *Endocrinol Metab (Seoul).* —2015. — Vol.30. №2. — P. 185–194.
204. Li X. Is Metabolic Syndrome Associated with the Risk of Recurrent Stroke: A Meta-Analysis of Cohort Studies/ X Li , F Fang , X Fu , H Lin , Q Gao // *J Stroke Cerebrovasc. Dis.* —2017. — Vol.26, №12. — P. 2700–2705.
205. Liu Y. L-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort/Y. Liu, Y. Berthier-Schaad, M.D. Fallin et al.//*J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17, № 3. — P. 863–870.
206. 59 Lim Cynthia Ciwei Elevated Serum Leptin, Adiponectin and Leptin to Adiponectin Ratio Is Associated with Chronic Kidney Disease in Asian Adults /Cynthia Ciwei Lim, Boon Wee Teo, E. Shyong Tai, et al.//*PLoS One.* — 2015. — Vol.10.№3.—P. e0122009.
207. Loebig M. Evidence for a relationship between vegf and bmi independent of insulin sensitivity by glucose clamp procedure in a homogenous group healthy young men/ M Loebig, J. Klement, A. Schmoller et al. // *PLoS One.* —2010. — №7 — P. 5.
208. Leoncini G. Combined use of urinary neutrophil gelatinaseassociated lipocalin (uNGAL) and albumin as markers of early cardiac damage in primary hypertension/ G. Leoncini, M. Mussap, F. Viazzi, M. Fravega, R. Degrandi et al. // *Clin Chim Acta.* — 2011. — Vol.412 (21–22).

209. Luenda E. Leptin, Adiponectin, and Heart Rate Variability Among Police Officers/E. Luenda et al. // *Am J Hum Biol.* —2015. — Vol. 27, №2. — P.184–191.
210. Lv J. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis/J. Lv, P. Ehteshami, M.J. Sarnak, H. Tighiouart, M. Jun et al.//*CMAJ.* —2013. — Vol.185. №11. — P.949–957.
211. Ma C. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis/C. Ma, A Avenell, M Bolland et al.// *BMJ.* — 2017. — Vol.359—P.j4849.
212. Marcadenti A. Effects of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 on obesity, type 2 diabetes mellitus and blood pressure in patients with hypertension/A. Marcadenti, F.D. Fuchs // *Cardiovascular Diabetology.*— 2013. —Vol. 12. —P. 103.
213. Mariusz S. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients — pilot study/ S. Mariusz, N. Rafal et al.// *J Am Soc Nephrol.* — 2010. — Vol. 21, №7. — P. 1185–1191.
214. Marso S.P Increase in interleukin-6 following arterial injury is related to insulin resistance, the -174GC polymorphism and complex plaque morphology/S.P. Marso, J.A. House, P.J. Hopkins// *Int. J. Immunogenet.* — 2006. — Vol. 5 (33). — P. 347–354.
215. Masquio DCL de Piano A. The effect of weight loss magnitude on pro-/ anti-inflammatory adipokines and carotid intima–media thickness in obese adolescents engaged in interdisciplinary weight loss therapy/Masquio DCL de Piano A, Sanches P, Corgosinho FC, Campos RMS, Carnier J, da Silva PL, et al.// *Clin Endocrinol.* — 2013. — 79. — P. 55–56.
216. Mirhafez SR Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in patients with metabolic syndrome: evidence-based study with 7284 subjects/ SR Mirhafez, M. Ebrahimi et al. // *Eur J Clin Nutr.* —2016. — Vol.70. №11. — P. 1298–1304.

217. Morales E. The effect of weight loss in obesity and chronic kidney disease/ E. Morales, M. Praga //Curr. Hypertens Rep. —2012. — Vol.14. №2. — P. 170–176.
218. Morrell M. Avram Extracellular mass/body cell mass ratio is an independent predictor of survival in peritoneal dialysis patients/ M.Avram Morrell, A.Fein Paul, Cezary Borawski et all. //Kidney International. — 2018. —Vol.78 (117) — P. 37–40.
219. Muse E.D. The association of resistin with cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis/ E.D. Muse, D.I. Feldman, M.J. Blaha et al.// Atherosclerosis. — 2015. — Vol.239. №1 — P.101–108.
220. Nalabolu M.R. Adiponectin and leptin molecular actions and clinical significance in breast cancer/ M.R. Nalabolu, K. Palasamudram, K. Jamil// International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research. —2014. — Vol.8. №1. — P.31–40.
221. Nieva-Vazquez A. Serum Resistin Levels Are Associated with Adiposity and Insulin Sensitivity in Obese Hispanic Subjects/ A. Nieva-Vazquez, R. Pérez-Fuentes, E. Torres-Rasgado et all.//Metab Syndr Relat Disord. — 2014. — Vol.12, №2 — P. 143–148.
222. Nigro Ersilia' Olga Scudiero New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related/ Ersilia' Olga Scudiero Nigro, Maria Ludovica Monaco, Alessia Palmieri, Gennaro Mazzearella, Ciro Costagliola et al.//Diseases Biomed. Res. Int. — 2014. — Vol.2014. — P.658913.
223. Ntaios G. Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source/G. Ntaios, K. Vemmos, G.Y. Lip et al.//Stroke. — 2016. — Vol.47. №9 — P. 2278–2285.
224. Okada R. The number of metabolic syndrome components is a good risk indicator for both early- and late-stage kidney damage/R. Okada, Y. Yasuda, K. Tsushita et al.//Nutr Metab Cardiovasc Dis. — 2014. — Vol.24.№3. — P.277–285.

225. Omar A. Genetics of type 2 diabetes. /Omar A. // World J Diabetes. — 2013. — Vol. 4. — P. 114–123.
226. Ortega Lorena Moreno Serum Resistin and Glomerular Filtration Rate in Patients with Type 2 Diabetes/Lorena Moreno Ortega, Lucia Salvemini, Christine Mendonca et al. // PLoS One. 2015. — Vol.10. №3. —P.e0119529.
227. Owecki M. Free leptin index as a marker for leptin action in diabetes and obesity: leptin and soluble leptin receptors relationship with HbA1c/M. Owecki, E. Nikisch, A. Miczke et al. // Neuro Endocrinol Lett. —2010. — Vol.31, №5. —P. 679–683.
228. ÖZzbîçer S. Association Between Interleukin-18 Level and Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Patients/S. ÖZzbîçer, Z.M. Uluçam//Korean Circ J. — 2017. — Vol.47. №2. —P. 238–244.
229. Panwar B. Obesity, metabolic health, and the risk of end-stage renal disease / B. Panwar, L.J. Hanks, R.M. Tanner et al. // Kidney Int. —2015. — Vol.87. №6. — P. 1216–1222.
230. Park Hye-Jeong Increased risk of subclinical atherosclerosis associated with high visceral adiposity index in apparently healthy Korean adults: the Kangbuk Samsung Health Study/Hye-Jeong Park, Kim Jihyun et al. Se Eun Park//Annals of Medicine. — 2016. —№ 6.—P. 410–416.
231. Park Hyeong Kyu Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases/Hye-Jeong Park, Mi Kyung Kwak, Hye Jeong Kim et al.//Korean J Intern Med. —2017. — Vol. 32. №2. — P. 239–247.
232. Park S. Bariatric Surgery can Reduce Albuminuria in Patients with Severe Obesity and Normal Kidney Function by Reducing Systemic Inflammation/ S. Park, Kim YJ Choi CY, Cho NJ, Gil HW, Lee EY//Obes Surg. —2018. — Vol. 28. №3. — P. 831–837.

233. Pereira S.B. β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity/S.B. Pereira, M.W.M. Velloso, S. Chermont et al.//Mol. Med. Rep. —2013. — Vol.7. №1— P. 259–265.
234. Pérez-Calvo J.I. Cystatin C: a protein for heart failure/ J.I. Pérez-Calvo, Rull JL Morales, FJ. Ruiz//Med Clin (Barc). —2011. — Vol.136. №4. — P. 158–162.
235. Peralta C.A. Associations of urinary levels of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with kidney function decline in the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA)/ C.A. Peralta, R. Katz, J.V. Bonventre, V. Sabbisetti et al.// Am J Kidney Dis. — 2012. — Vol. 60. №6. — P. 904–911.
236. Phillips C.M. Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults/C.M. Phillips et al. //Journal of Nutrition. — 2010. — Vol. 140, № 2. — P. 238–244.
237. Piestrzeniewicz K. Obesity and heart rate variability in men with myocardial infarction/ K. Piestrzeniewicz, K. Łuczak et.al. // Cardiol J. — 2008. — Vol. 15. № 1. — P. 43–49.
238. Pirola L. Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes andobesity/L Pirola, JC Ferraz // World J Biol Chem. — 2017. — Vol.8. № 2. — P. 120–128.
239. Povel C.M. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review /C.M. Povel et al. //Obesity Reviews. — 2011. — Vol. 12, № 11. — P. 952–967.
240. Prakash S. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in North Indian patients with end stage renal disease/S. Prakash, N. Prasad et al.// Cytokine. — 2012. — Vol. 58, № 2. — P. 261–266.
241. Qiangwei Fu Hypoxia: The Force that Drives Chronic Kidney Disease/Fu Qiangwei , Sean P Colgan, Carl Simon Shelley//Clin Med Res. — 2016. —Vol. 14. № 1. — P. 15–39.

242. Qiu L. Quantitative Assessment of the Effect of KCNJ11 Gene Polymorphism on the Risk of Type 2 Diabetes /L. Qiu, R.Na, R. Xu et al.//PLoS One. —2014. —Vol. 9. — P. 93961.
243. Rabkin S.W. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease/S.W. Rabkin //Nat Clin Pract Cardiovasc Med. — 2009. — Vol. 6, №3—P. 192–199.
244. Rajendran P. The Vascular Endothelium and Human Diseases International / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel, Y. Nishigaki//Journal of Biological Sciences. — 2013. — 9(10). — P. 1057–1069.
245. Reaven, G. M. The insulin resistance syndrome / G. M. Reaven // Curr. Atheroscler. Rep. — 2003. — Vol. 5. — P. 364–371.
246. Rhee EJ Metabolic health is more closely associated with coronary artery calcification than obesity/ EJ Rhee , MH Seo , JD Kim , WS Jeon , Park SE et al.// PLoS One. —2013. — Vol. 8. №9. —P.e74564. doi: 10.1371/journal.pone.0074564
247. Rhee EJ Being Metabolically Healthy, the Most Responsible Factor for Vascular Health/ EJ Rhee // Diabetes Metab J. — 2018. — Vol. 42. №1. — P. 19–25.
248. Robillard M.È. Comtois AS, Aubertin-Leheudre M, Karelis AD. The metabolically healthy but obese postmenopausal woman presents a favourable heart ratevariability profile/M.È. Robillard, P. Bellefeuille, A.S. Comtois et al.//Scand Cardiovasc J. — 2011. — Vol. 45, №5. — P. 316–320.
249. Ruggiero D. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications/D. Ruggiero, S. Paolillo, G.D. Ratta et al. //Monaldi Arch. Chest. Dis. — 2013. — Vol. 80, №3. — P. 106–110.
250. Rymarz A. The Associations Between Body Cell Mass and Nutritional and Inflammatory Markers in Patients With Chronic Kidney Disease and in Subjects Without Kidney Disease/A. Rymarz, Z. Bartoszewicz, K. Szamotulska, S. Niemczyk//J. Ren Nutr. —2016. — Vol. 26, №2. —P. 87–92.

251. Sami F. The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases/F. Khalil Sami, S. Mas. Mohktar, I. Fatimah // *Sensors*. — 2014. — Vol. 14. — P. 10895–10928.
252. Sankar D. Navaneethan Metabolic Syndrome, ESRD, and Death in CKD/ Sankar D. Navaneethan, Jesse D. Schold, John P. Kirwan, Susana Arrigain et al. // *Clin J Am Soc Nephrol*. — 2013. — Vol. 8, №6. — P. 945–952.
253. Sattar N. High molecular weight adiponectin is not associated with incident coronary heart disease in older women: a nested prospective case-control study/ N Sattar, P Watt, L Cherry et al.//*The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. —2008. — Vol. 93. №5—P. 1846–1849.
254. Satoh-Asahara N. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome/ N. Satoh-Asahara, T. Suganami, T. Majima et al.//*Clin J Am Soc Nephrol*. —2011. — Vol. 6.№2—P. 265–73.
255. Sbarsi I. Inflammation and atherosclerosis: the role of TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease/I. Sbarsi, C. Falcone, C. Boiocchi et al. // *Int. J. Immunopathol.Pharmacol*. — 2007. — Vol. 20, № 1. — P. 145–154.
256. 73 Scheid MP The role of adiponectin signaling in metabolic syndrome and cancer/ MP Scheid, G Sweeney//*Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. — 2013. — Vol. 15. №2— P. 157–167.
257. Seo Mi Hae Metabolic and Cardiovascular Implications of a Metabolically Healthy Obesity Phenotype/ Mi Hae Seo, Rhee Eun-Jung//*Endocrinol Metab*. — 2014. —Vol. 29. №4. — P. 427–434.
258. Siddiqi, F.S. Endothelial-podocyte crosstalk: the missing link between endothelial dysfunction and albuminuria in diabetes/F.S. Siddiqi, A. Advani //*Diabetes*. — 2013. — Vol. 62, №11. — P. 3647–3655.

259. Sie, M. P. Interleukin 6-174 G/C promoter polymorphism and risk of coronary heart disease: results from the rotterdam study and a meta-analysis / M. P. Sie, F.A. Sayed-Tabatabaei, H. H. Oei et al.//*Arterioscler. Thromb.Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26, № 1. — P. 212–217.
260. Silva C.F. Association between a frequent variant of the FTO gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children/ C.F. Silva, M.R. Zandoná et al. // *BMC Medical Genetics.* —2013. — Vol. 14. — P. 34.
261. Skilton M.R. Weight loss and carotid intima-media thickness-a meta-analysis/ M.R. Skilton, S.Q. Yeo, J.Y. Ne et al.// *Obesity (Silver Spring).* —2017. — Vol. 25. №2. — P. 357–362.
262. Sokolski M. Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure/M. Sokolski , R. Zymliński, J. Biegus et al. // *Eur J Heart Fail.* — 2017. — Vol. 19. №6. — P. 760–767.
263. 36 Stefan N. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans//N. Stefan, F. Schick, H.U. Häring et al. // *Cell Metab.* — 2017. — Vol.26, №2. — P. 292–300.
264. Sthaneshwar P. Urinary type IV collagen levels in diabetes mellitus/P. Sthaneshwar, S.P. Chan // *Malays J Pathol.* — 2010. — Vol.32, №1. — P. 43–47.
265. Sung H.K. Adipose vascular endothelial growth factor regulates metabolic homeostasis through angiogenesis/H.K. Sung, K.O. Doh, J.E. Son et al. // *Cell.Metab.* — 2013. — Vol.17— P. 61–72.
266. Sweiss N. Adiponectin effects on the kidney/ N.Sweiss, S. Kumar//*Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 28, №1. — P. 71–79.
267. Szabó G.V. Tumornecrosis-factor- α 308 GA polymorphism in atherosclerotic patients/ G.V. Szabó, G. Acsády//*Pathol Oncol Res.* — 2011. — Vol. 17, №4. — P. 853–857.

268. Szaflik J.P An association between vascular endothelial growth factor gene promoter polymorphisms and diabetic retinopathy/ J.P. Szaflik, T. Wysocki, M. Kowalski et al.//Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 246. — № 1—P. 39–43.
269. Tahergorabi Z. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity /Z. Tahergorabi, M. Khazaei//ARYA Atherosclerosis. — 2013. — Vol. 9. №4. — P.247–253.
270. Tarjus A. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, a novel mineralocorticoid biotarget, mediates vascular profibrotic effects of mineralocorticoids/ A. Tarjus, E. Martínez-Martínez, C. Amador et al.//Hypertension. —2015. — Vol. 66, №1. — P. 158–166.
271. Thanigaimani S. The emerging role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in vascular homeostasis: lessons from recent trials with anti-VEGF drugs/ S. Thanigaimani, G. Kichenadasse, A.A Mangoni//Curr. Vasc. Pharmacol. — 2011. — Vol.9,№3. — P. 358–380.
272. Thomas G. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis/G. Thomas, A.R. Sehgal, S.R. Kashyap et al.//Clin. J. Am. Soc. Nephrol. —2011. — Vol.6,№10. — P. 2364–2373.
273. Thomas S. Association of insulin resistance with adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome / S.Thomas, S. Suresh, M. Sudheesh, T. Vijayakumar//Indian J Clin Biochem. — 2015. —Vol. 15, №2. — P. 155–160.
274. Tsai Y.C. Association of fluid overload with cardiovascular morbidity and all-cause mortality in stages 4 and 5 CKD/Y.C. Tsai, Y.W. Chiu, JC Tsai et all.//Clin J Am. Soc. Nephrol. —2015. — Vol.10, №1. — P. 39–46. doi: 10.2215/CJN.03610414.
275. Tsigou Evdoxia Role of New Biomarkers: Functional and Structural Damage/ Evdoxia Tsigou, Psallida Vasiliki , Demponeras Christos et.al. // Crit Care Res Pract. —2013. — Vol.2013. — P. 361078.

276. Vega G.L. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio / G.L. Vega, S.M. Grundy // *Journal of Obesity*. — 2013. — 409679.
277. Wang C. Association between insulin receptor gene polymorphism and the metabolic syndrome in Han and Yi Chinese/C. Wang et al.//*Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. — 2012. — Vol. 21, № 3. — P. 457–463.
278. Weger, M. Role of the interleukin-6 -174 G>C gene polymorphism in retinal artery occlusion/M. Weger, I. Steinbrugger, A. Haas et al. // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, № 2. — P. 249–252.
279. William C. Effect of a Long-Term Behavioral Weight Loss Intervention on Nephropathy in Overweight or Obese Adults with Type 2 Diabetes: the Look AHEAD Randomized Clinical Trial/C.William, W.C. Knowler, J.L. BahnsonJohn P. Bantle, A.G. Bertoni, G.A. Bray, H. Chen et all.//*Lancet Diabetes Endocrinol*. — 2014. — Vol. 2, №10. — P. 801–809.
280. Wolfson N. Relation of adiponectin to glucose tolerance status, adiposity, and cardiovascular risk factor load/N. Wolfson, D. Gavish, Z. Matas et al.//*Exp. Diabetes Res*. —2012. —Vol. 2012. —Article ID 250621. — doi: 10.1155/2012/250621.
281. Xiao Nianzhou Subclinical kidney injury before and 1 year after bariatric surgery among dolescents with severe obesity/Nianzhou Xiao, P. Devarajan, T.H. Inge et al. // *Obesity (Silver Spring)*. — 2015. — Vol.23, №6. — P. 1234–1238.
282. Xin Ying Association of body mass index, waist circumference, and metabolic syndrome with serum cystatin C in a Chinese population/Ying Xin, Jiang Yan, Qin Guangming et al.//*Medicine (Baltimore)*. — 2017. — Vol.96,№10. —P. e6289.
283. Xu T. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment/T. Xu, Z. Sheng, L. Yao//*Front Med*. —2017. — Vol.11,№3. — P. 340–348.
284. Yea Eun Kang The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction /Yea Eun Kang, Ji Min Kim, Kyong Hye Joung et al.// *PLoS One*. — 2016. — Vol.11, №4. — P. e0154003.

285. Yoo H.J. Clinical implication of body size phenotype on heart rate variability/ H.J. Yoo, S.Y. Hwang, K.M. Choi, S.H. Baik et al.//Metabolism. —2016. — Vol. 65, №11. — P. 1589–1596.
286. Zelicha Hila Changes of renal sinus fat and renal parenchymal fat during an 18-month randomized weight loss trial/ Hila Zelicha, Dan Schwarzfuchs, Ilan Shelef et al.// Clinical Nutrition. — 2017. — pii: S0261-5614. —№17. — P. 30146–30152.
287. Zhang Y. Association between serum resistin concentration and hypertension: A systematic review and meta-analysis/Y. Zhang, Y. Li, L. Yu, L. Zhou // Oncotarget. — 2017. — Vol. 8, №25. — P. 41529–41537.
288. Zhang H. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis/ H. Zhang, J. Wu, L. Yu. // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, №6. — P.e100489.
289. Zhou X. Impact of bariatric surgery on renal functions in patients with type 2 diabetes: systematic review of randomized trials and observational studies / X. Zhou, L. Li, JS Kwong et al.// Surge Obes Relat Dis. —2016. — Vol. 12, №10. — P. 1873–1882.
290. Zimmermann E. Influences of the Common FTO rs9939609 Variant on Inflammatory Markers Throughout a Broad Range of Body Mass Index/E. Zimmermann, K. Skogstrand, D.M. Hougaard et al. // PLoS One. —2011. —Vol. 5. — P. 5958.