

ЛОРАН ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ВЕГЕТАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ  
У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ И  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь 2017



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Высокая распространенность ожирения представляет серьезную медико-социальную проблему в связи с тем, что является ключевой причиной развития сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома и кардио-васкулярных осложнений [Vysotska O 2016]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с ожирением существенно выше по сравнению с лицами без него [Максимов, М.Л. 2013; Walther G. 2015]. Именно поэтому изучение патогенетических механизмов ожирения является важной и актуальной задачей для исследователей во всем мире.

Большую роль в поддержании ожирения отводится адипокинам, оказывающим как локальное, так и системное влияние, и играющих разнонаправленную роль в регуляции жирового обмена и развитии метаболических и сосудистых осложнений [Романцова 2015; Самородская 2015, Fargoqi I.S. 2014].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является универсальным механизмом развития и прогрессирования многих сердечно-сосудистых и воспалительных заболеваний, приводит к ремоделированию сосудов и сердца, прогрессированию артериальной гипертензии (АГ), нарушениям углеводного и жирового обменов [Кобалава Ж.Д., 2006; Kwaśniewska M., 2015]. Есть данные о наличии ЭД при метаболическом синдроме [Хрипун И.А. 2016, Walther G. 2015], однако отсутствуют сравнительные характеристики ЭД при ожирении, в сочетании с различными осложняющими состояниями: гипергликемией, артериальной гипертензией, дислипидемией. Значимый интерес представляет изучение влияния различных терапевтических вмешательств по восстановлению вазодилатации [Стаценко М.Е. 2014; Тюренков 2011].

Доказано изменение вегетативной регуляции при ожирении, влиянии активации симпатической составляющей на развитие АГ [Горбань В.В. 2015; Kiran K. S., 2015]. В ряде работ отмечается нарушение вегетативной реактивности, не только при СД 2 типа, но и при нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) [Кратнов Е.А. 2013].

В литературе практически отсутствуют данные о взаимосвязи дисбаланса вегетативной регуляции с параметрами дисфункции эндотелия при ожирении.

**Степень разработанности темы исследования:** При ожирении в адипоцитах образуется большое количество свободных жирных кислот,

биологически активных веществ в том числе фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ингибитор активатора плазминогена-1, С-реактивный белок. Эти вещества, поддержание хронического воспаления способствуют прогрессированию ожирения и его осложнений [Trayhurn P., 2004, Tahergorabi Z. 2013; Сумеркина В.А. 2015]. Изменение синтеза вазоактивных веществ таких как оксид азота, простациклин, эндотелин-1 нарушает функцию эндотелия при АГ, сахарном диабете 2 типа (СД 2 типа), метаболическом синдроме (МС), ишемической болезни сердца (ИБС) и в свою очередь усугубляют течение этих заболеваний [Ковалева Ю.А. 2014; Шурыгин М.Г. 2015; Rey-Lopez, J.P. 2014].

Изменение вегетативного статуса и реактивности при АГ, МС, СД 2 типа сопровождается, как правило, повышением тонуса симпатической нервной системы и снижением тонуса парасимпатического отдела ВНС [Кратнов А.Е., 2011; Явелов ИС. 2012], приводит к нарушению variability ритма сердца (ВРС), увеличивает риск внезапной смерти вследствие фатальных аритмий [Mozos I. 2014, Pathak RK 2015; Goldberg I.J. 2012].

Для диагностики дисфункции эндотелия в настоящее время не существует «золотого» стандарта, в связи с чем ЭД определяют с помощью биохимических и инструментальных методик и поиск нового метода неинвазивного, недорогого и простого в использовании продолжается [Flammer A.J. 2012].

Остается спорной связь инсулинорезистентности с эндотелиальной и вегетативной дисфункцией. Мало данных о функции эндотелия при различных формах ожирения, а также возможности восстановления вазодилатации.

**Цель работы:** изучить функциональное состояние эндотелия и особенности вегетативных нарушений при осложненном ожирении и оценить динамику выявленных изменений при лечении пациентов

Для реализации цели работы были поставлены следующие задачи:

1. Дать характеристику метаболической активности жировой ткани при ожирении, ассоциированном с различными его осложнениями.
2. Изучить в сравнительном плане состояние функции эндотелия у пациентов с различными формами осложненного ожирения с помощью лабораторного и инструментального методов исследования.
3. Охарактеризовать вегетативный статус пациентов с осложненным ожирением и установить взаимосвязь вегетативного тонуса и реактивности со степенью эндотелиальной дисфункции.

4. Оценить эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции и вегетативных нарушений при лечении пациентов с осложненным ожирением.

#### **Научная новизна работы:**

На основании комплексного исследования уточнено состояние здоровья пациентов с различным сочетанием компонентов метаболического синдрома, детализирована взаимосвязь между антропометрическими и биохимическими характеристиками с показателями метаболической активности жировой ткани и маркерами кардиоваскулярного риска. Подтверждена теория лептинорезистентности при ожирении, проявляющаяся снижением количества растворимых рецепторов к лептину и, как следствие, развитием гиперлептинемии. Показана ее взаимосвязь с весом, степенью абдоминального ожирения, уровнем гликемии и фактором воспаления.

Выявлено снижения вариабельности ритма сердца у пациентов с осложненным ожирением. Выраженность вегетативных нарушений коррелировала со степенью инсулинорезистентности, уровнем гликемии и интерлейкином-6.

Степень эндотелиальной дисфункции, проявляющаяся повышением микроальбуминурии (МАУ), васкулоэндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), эндотелина-1 (ЭТ-1), не зависела от формы осложненного ожирения.

Впервые для исследования функции эндотелия при ожирении применена инновационная методика вейвлет-анализа колебаний кожной температуры (ВАКТ), позволяющая оценить состояние сосудистого тонуса в условиях холодовой пробы (патент «Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом» RUS 2405418 29.06.2009, патент «Устройство для проведения холодовой пробы» 87906 29.06.2009; патент «Устройство для термостатирования пальца кисти при исследовании микроциркуляции крови» 87906 29.06.2009). Показано, что индексы вазодилатации не различались в группах с различными осложнениями ожирения и были значительно ниже группы сравнения. Выявлены статистические связи между индексами, полученными в результате проведения холодовой пробы и биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции.

Выраженность нарушения функции эндотелия по результатам лабораторных и инструментальных методик связана со снижением вариабельности ритма сердца и вегетативной реактивности. Показано, что с повышением биохимических маркеров дисфункции эндотелии усиливается

влияние симпатического отдела ВНС и снижается реактивность парасимпатического отдела. Выраженность нарушения вазодилатации при холодовой пробе связана с уменьшением влияния парасимпатического отдела ВНС на регуляцию ритма сердца и с увеличением степени инсулинорезистентности.

Комплексная терапия в течение 6 месяцев в виде рационального питания, адекватной физической нагрузки, приема препаратов лизиноприла и метформина в группе пациентов с осложненным ожирением способствовала снижению массы тела, улучшению показателей липидного спектра, нормализации гликемии и уровня АД. Положительная динамика показателей ЭД по результатам функциональной холодовой пробы произошла только у лиц, достигших целевых показателей гликемии, артериального давления (АД) и снижения массы тела более 5% от исходного.

### **Практическая значимость работы**

Установлена компенсаторная гиперлептинемия на фоне снижения количества свободных рецепторов к лептину у пациентов с ожирением, ассоциированным с артериальной гипертензией, гипергликемией, дислипидемией. Показано значение индекса свободного лептина для диагностики лептинрезистентности.

У пациентов с осложненным ожирением выявлено снижение вариабельности ритма сердца, характерное для автономной кардиальной нейропатии.

Апробирована новая методика диагностики и мониторинга нарушения функции эндотелия при использовании вейвлет-анализа колебаний кожной температуры с проведением холодовой пробы. Установлены статистические связи между лабораторными и расчетными показателями.

Комплексное 6-месячное воздействие, включающее рациональное питание, адекватную физическую нагрузку, применение препаратов лизиноприла и метформина, приводит к положительной динамике показателей АД, гликемии, массы тела, липидного спектра.

Улучшение эндотелиальной дисфункции через 6 месяцев происходит при достижении целевых значений артериального давления и гликемии и снижения массы тела на 5% от исходного. Температурная функциональная проба является более чувствительной для оценки эффективности восстановления функции эндотелия.

Установлена связь между степенью эндотелиальной дисфункции и снижением вариабельности ритма сердца. Варианты ожирения,

ассоциированные с артериальной гипертензией или метаболическими состояниями, сопровождаются развитием эндотелиальной и вегетативной дисфункции и не различаются по степени их выраженности.

### **Методология и методы исследования**

При выполнении работы использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – пациенты с осложненным ожирением, ассоциированным с гипергликемией, гиперлипидемией и артериальной гипертензией. Предмет исследования – результаты комплексной оценки состояния сосудистого эндотелия и вегетативной регуляции у пациентов с различными формами ожирения и оценка эффективности комплексного лечения.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Метаболическая активность жировой ткани при осложненном ожирении проявляется инсулино- и лептинорезистентностью, неспецифическим субклиническим воспалением и прогрессирует с повышением артериального давления, гликемии и массы тела.

2. Эндотелиальная дисфункция характерна для всех форм осложненного ожирения и подтверждается как лабораторными маркерами, так и результатами функциональной холодовой пробы, коррелирует с основными метаболическими характеристиками.

3. Снижение вариабельности ритма сердца и вегетативной реактивности при осложненном ожирении связано с ростом инсулинорезистентности. Выраженность вегетативных нарушений коррелирует со степенью эндотелиальной дисфункции.

4. Комплексное 6-месячное воздействие, включающее рациональное питание, адекватную физическую нагрузку, применение препаратов лизиноприла и метформина привело к положительной динамике показателей АД, гликемии, массы тела, липидного спектра. Восстановление функции эндотелия отмечено у лиц, достигших целевых значений АД, гликемии и 5% снижения массы тела от исходного.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 7», ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4», ООО «Клиника эндокринологии и диабета» г. Перми, ООО «Евромед» г. Перми и в учебный процесс кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, кафедры общей хирургии №1,

кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ «Statistica 6.0» и Microsoft Excel 7.0 с применением сравнительного и корреляционного анализа.

Результаты работы были доложены на Российских и международных конференциях: «3rd Eurosummer school biorheology and symposium on micro and nanomechanics and mechanobiology of cells, tissues and systems» (Borovets, Bulgaria, 2009); «9th World congress for microcirculation» (Paris, France, 2010); на конгрессе «Новые методы диагностики и лечения диабета» АТТД 2011 - Лондон 2011; XVIII и XIX Зимней школе по механике сплошных сред, Пермь 2013, 2015 гг; «4th World congress of Endocrinology and BIT's 3rd World congress of Diabetes» Китай, г. Хайкоу, 2014; VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий» Москва, 2015; XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ г. Пермь (2-3- апреля); Второй международной научно-практической конференции «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия» (Смоленск 2016); «6th Eurosummer school on biorheology & symposium on micro and nano mechanics and mechanobiology of cells, tissues and systems» 2st–5th september 2016, Варна, Болгария; X и XI Международных конференциях «Микроциркуляция и гемореология» 2015, 2017 гг, Ярославль; VII Всероссийском Конгрессе Эндокринологов Москва 2016; Съезде терапевтов Приволжского федерального округа, Ижевск 2016.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Областью исследования представленной научной работы Лоран Е.А. является изучение функционального состояния эндотелия и особенностей вегетативных нарушений при осложненном ожирении и оценка выявленных изменений при лечении (содержание пунктов 2, 3, 4 из Паспорта специальности 14.01.04 – внутренние болезни). Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе 8 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Всероссийской



аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 3- журналах, индексируемых SCOPUS.

Исследование поддержано ГРАНТами РФФИ 14-04-96027, РФФИ 10-04-96103-р\_урал\_a, РФФИ 14-15-00809

### **Связь работы с научными программами**

Тема диссертации утверждена Ученым Советом ГОУ ВПО «ПГМА им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России от 09 октября 2011 г. Номер государственной регистрации темы 115030310059. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГОУ ВПО «ПГМА им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, ее результаты вошли в отчеты.

### **Личный вклад автора в исследование**

Основной вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования. Обследование и наблюдение за больными в течение 6 месяцев проводилось лично в ООО «Клиника эндокринологии и диабета» г. Перми, там же осуществлялось обучение пациентов в «Школе здорового образа жизни». Процесс забора крови и приготовления образцов плазмы проводился автором самостоятельно. Статистическая обработка результатов, подготовка публикаций и написание диссертации выполнены лично.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация написана на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка литературы, который содержит 193 наименований работ, в том числе 98 отечественных и 95 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 38 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика собственных наблюдений и методы обследования пациентов**

Исследование было открытым проспективным, одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

На основании критериев включения в исследование: индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, дислипидемия - была сформирована основная группа из 66 человек в возрасте 47,3±9,9 лет.

За «осложненное ожирение» принимали наличие двух и более кардиометаболических отклонений [Романцова Т.И. 2015; Самородская И.В. 2015].

Критериями не включения служили: онкологические заболевания, неврологическая патология (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, последствия острого нарушения мозгового кровообращения), сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца), заболевания почек (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь почек, аномалии развития), психические заболевания, тяжелые нарушения функции печени, беременность, лактация, постоянный прием бета-блокаторов, статинов, инсулина.

Дизайн исследования представлен на рис. 1



Рис. 1. Дизайн исследования

Из 66 пациентов с абдоминальным ожирением и дислипидемией было сформировано 3 группы, в зависимости от варианта ассоциированного

осложнения. Группу 1 (гипергликемическую) составили 16 пациентов (средний возраст  $52,4 \pm 8,2$  года), имеющих повышенную гликемию натощак или постпрандиальную гликемию (НТГ) после проведения орального глюкозотолерантного теста и нормальный уровень артериального давления. Группа 2 (гипертоническая) состояла из 23 человек (средний возраст  $44,8 \pm 10,7$  года) с впервые диагностированной АГ и нормогликемией. Группу 3 (метаболический синдром) составили 27 пациентов (средний возраст  $46,4 \pm 9,3$  года), имеющие АГ и гипергликемию.

Пациенты к моменту включения не получали препараты бета-блокаторов, статинов, антагонистов рецепторов к ангиотензину II, ингибиторов АПФ.

Для сравнения изучаемых показателей были набраны еще 2 группы. Группа сравнения А состояла из 18 практически здоровых лиц (возраст  $50,8 \pm 8,4$  лет). Группа сравнения В была представлена 16 пациентами с абдоминальным ожирением, гипертонией, дислипидемией и СД 2 типа (возраст  $45,3 \pm 2,3$  лет).

Все пациенты обследованы согласно медико-экономическим стандартам. Кроме того метаболическую активность жировой ткани оценивали по уровню лептина, растворимых рецепторов к лептину (sLR), интерлейкина-6 (ИЛ-6), адипонектину, индексу свободного лептина (FLI), индексу лептин/адипонектин (Л/А). Степень инсулинрезистентности рассчитывали по индексу НОМА-IR, уровню инсулина.

Для выявления эндотелиальной дисфункции определяли микроальбуминурию (МАУ), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), эндотелин-1 (ЭТ-1), активность фактора Виллебранда (ФВ).

Кроме того, использовалась новаторская методика вейвлет-анализа колебаний кожной температуры при охлаждении контрлатеральной конечности [Подтаев, С. Ю. 2008; Попов А.В. 2009]. Регистрировалась температура тыльной поверхности дистальной фаланги указательного пальца правой кисти прибором «Микротест» (Пермь, Россия, РУ Росздравнадзора № ФСР 2012/14175), обеспечивающим разрешение по температуре 0,001 С.

Вариабельность ритма сердца изучалась на компьютерном электрокардиографе «Поли-Спектр Ритм 2012» компании «Нейрософт» (г. Иваново) и обрабатывалась при помощи программного обеспечения «Поли-Спектр.NET». Исходный тонус определяли согласно спектрального и временного анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) при 5-минутной фоновой записи. Для выявления признаков автономной нейропатии использовались стандартные методики [D.Ewing 1985].

Все пациенты проходили обучение в «школе здорового образа жизни». Повторное полное обследование через 6 месяцев проведено у 27 пациентов, получавших метформин 1000 мг в сутки и лизиноприл 10-20 мг в сутки.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0». Для обработки полученных результатов были использованы непараметрические методы вариационной статистики (медиана и процентиля) и критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Исследование взаимосвязи количественных признаков проводилось при помощи методов корреляционно-регрессионного анализа и дополнялось непараметрическим методом корреляции Спирмена (Spearman).

### Результаты исследования и их обсуждение

Все основные группы характеризовались наличием инсулинорезистентности, которая подтверждалась повышением уровня инсулина и индекса НОМА-IR по сравнению с группой здоровых (А) ( $p < 0,05$ ).

Мы получили положительные корреляции между степенью повышения АД и увеличением антропометрических параметров: ИМТ ( $r=0,50$ ;  $p=0,01$ ), ОТ, ОТ/ОБ и проатерогенными составляющими липидного спектра крови: уровнем ХС ( $r=0,41$ ;  $p=0,004$ ), ТГ ( $r=0,51$ ;  $p=0,01$ ).

Во всех исследуемых группах концентрация адипонектина имела тенденцию к снижению в сравнении с группой практически здоровых лиц (табл.1), как и в большинстве исследований при инсулинорезистентности [Smits M.M. 2013; Alfadda A.A. 2014].

Таблица 1 - Концентрация адипонектина и ИЛ-6 в группах Me (25%-75%)

Маркеры	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=23)	Группа 3 (n=27)	Группа сравнения А
Адипонектин нг/мл	16,9 (15,5-18,4) **	17,1 (16,0-18,0) **	16,7 (15,8-18,4) **	18,5 (17,0-27,0)
ИЛ-6 пг/мл	2,4 (1,1-2,5)*	2,4 (2,1-4,2)*	3,5 (2,2-4,5)*	0,04 (0,80-0,1)

\*отличия от группы сравнения А  $< 0,05$

\*\* отличия от группы сравнения А  $< 0,1$

Уровень ИЛ-6 не различался у пациентов основных исследуемых групп и был достоверно выше группы сравнения А, его уровень увеличивался пропорционально росту ИМТ. Повышенное содержание ИЛ-6 при ожирении подтверждает наличие хронического воспаления и может быть

инициатором сердечно-сосудистых осложнений [Ковалева Ю.В. 2015; Lacey В. 2017].

Уровни лептина и индекс свободного лептина (FLI) оказались высокими во всех исследуемых группах, особенно у женщин. Концентрация растворимых рецепторов лептина (sLR) была низкой и не имела гендерных различий (табл. 2). Лептинорезистентность может проявиться или как результат нарушения связывания лептина с его растворимыми рецепторами или уменьшением количества рецепторов к лептину, что и продемонстрировано в нашем исследовании. Рассчитанный индекс свободного лептина у лиц с ожирением в 10 раз отличался от группы сравнения. Считается, что он в большей мере отражает истинную чувствительность к лептину.

Таблица 2 - Концентрация лептина и их индексов в группах Me (25%-75%)

Маркеры	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=23)	Группа 3 (n=27)	Группа сравнения А (n=18)	р
Лептин нг/мл	49,5 (29,8- 58,9)*	38,6 (27,0- 48,5)*	33,7 (26,0- 64,0)*	8,7 (5,2-12,9)	p <sub>1-2</sub> =0,3 p <sub>1-3</sub> =0,5 p <sub>2-3</sub> =0,9
sLR нг/мл	14,5 (12,3- 16,5)*	12,9 (11,5- 14,7)*	12,3 (10,2- 15,0)*	20,4 (18,8- 20,1)	p <sub>1-2</sub> =0,3 p <sub>1-3</sub> =0,7 p <sub>2-3</sub> =0,5
FLI, ед	357*	287*	315*	27,5	p <sub>1-2</sub> =0,6 p <sub>1-3</sub> =0,3 p <sub>2-3</sub> =0,6
Л/А	2,7 (1,8-3,0)*	2,3 (1,4-2,7)*	2,1 (1,5-3,4)*	0,4 (0,3-0,7)	p <sub>1-2</sub> =0,6 p <sub>1-3</sub> =0,7 p <sub>2-3</sub> =0,9

\*отличия от группы сравнения А <0,05

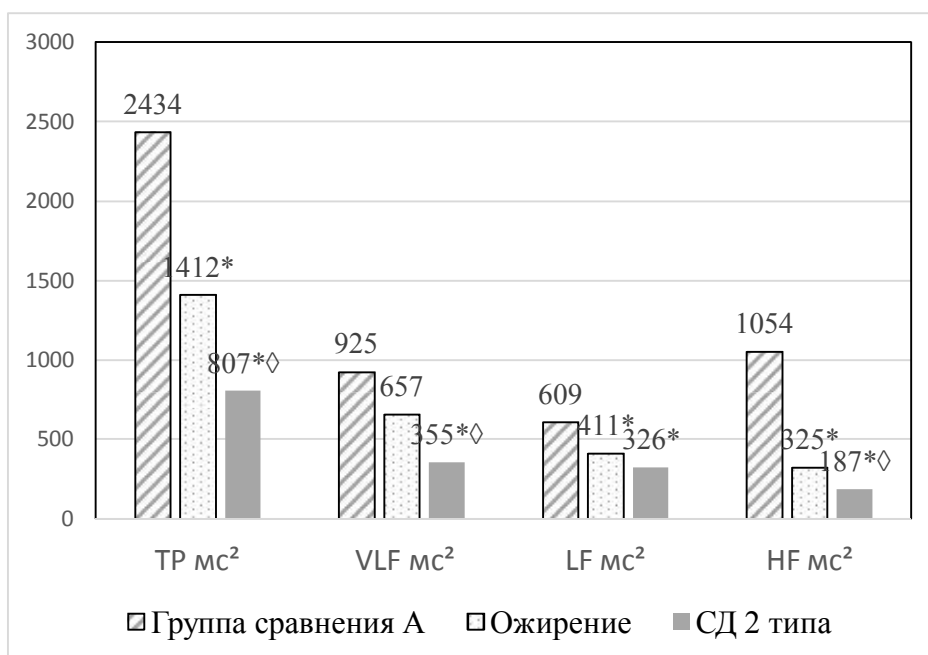
Во всех исследуемых группах с ожирением коэффициент лептин/адипонектин был значительно выше, чем в группе сравнения А. Показано, что индекс лептин/адипонектин является не только полезным маркером для метаболических заболеваний, но и может быть более тесно связан с риском развития СД 2 типа и риском ССЗ, чем показатели лептин и адипонектин по отдельности [Kappelle PJ 2012; Rueda-Clausen CF., 2010.]. Корреляции индекса Л/А с инсулином (r=0,5 ; p=0,04), ИМТ (r=0,49 ; p=0,04) и ОБ (r=0,58 ; p=0,02) подтверждают метаболическую значимость индекса. Нами выявлены положительные взаимосвязи уровня лептина с ИМТ (r=0,48; p=0,04), гликемией (r=0,8 ; p=0,03) и ИЛ-6 (r=0,88; p=0,008), и отрицательные с ОТ и sLR (r=0,-91; p=0,003).

Таким образом, нами показано, что метаболическая активность жировой ткани и фактор воспаления значимо выше при ожирении и взаимосвязаны друг с другом.

Анализ исходного вегетативного статуса установил отсутствие различий по представленности эйтонии, ваготонии и симпатикотонии у пациентов с ожирением и групп сравнения А и В. В нашем исследовании было выявлено достоверное снижение общей мощности спектра ( $TP^2$ ) у пациентов с метаболическими нарушениями (рис.2).

Сравнительный анализ показал, что у пациентов с ожирением и СД 2 типа при проведении кардиоваскулярных тестов регистрировалась как недостаточная реактивность парасимпатического отдела ВНС (в пробе с глубоким управляемым дыханием, с натуживанием и в ортостатической пробе), так и симпатического отдела (низкий прирост LF/HF в АОП).

Таким образом, мы выявили сочетанное поражение симпатического и парасимпатического отделов ВНС при ожирении.



\*-отличия от группы сравнения А <0,05 ◇- отличия от МС <0,05

Рисунок 2 - Спектральные показатели variability ритма сердца у пациентов в фоновой записи

Группы с различными компонентами метаболического синдрома (АГ или гипергликемия) не отличались между собой по показателям variability ритма сердца и кардиоваскулярным тестам. Вегетативные нарушения зависели от выраженности инсулинорезистентности, что в нашей работе подтверждается достоверными статистическими связями индекса НОМА-IR с показателями RMSSD и pNN50%.

Другие факторы, патогенетические связанные с инсулинорезистентностью, также нашли свое отражение во взаимосвязях, характеризующих снижение вегетативной реактивности при ожирении: показатель рNN50% снижался с повышением уровня мочевой кислоты ( $r=-0,66$ ;  $p=0,04$ ), Индекс вагосимпатического равновесия смещался в сторону преобладания симпатических влияний с увеличением ИЛ-6 ( $r=0,9$ ;  $p=0,03$ ). Коэффициент Вальсальвы имел тенденцию к снижению при повышении тощачковой гликемии ( $r=-0,45$  ;  $p=0,09$ ). Коэффициент 30/15 снижался с повышением постпрандиальной гликемии ( $r=-0,85$  ;  $p=0,01$ ). При выполнении теста с глубоким управляемым дыханием изменение ЧСС возрастало с увеличением уровня адипонектина ( $r=0,43$  ;  $p=0,04$ ).

Таким образом, главным патогенетическим фактором возникновения вегетативных нарушений при осложненном ожирении является инсулинорезистентность.

При исследовании эндотелиальной дисфункции было выявлено превышение признанных маркеров: VEGF, ЭТ-1 и МАУ в группе с ожирением по сравнению с группой сравнения А (табл.3).

Таблица 3 - Концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции в группах Me (25%-75%)

Показатель	Группа ожирения	Группа сравнения А	р
Микроальбумин мкг/мл	24,6±15,3	9,41±2,7	0,001
Фактор Виллебранда, %	110 (90-1210)	104 (95-120)	0,16
VEGF пг/мл	180 (96,2-288,0)	75 (0-96)	0,001
ЭТ-1 фмоль/мл	0,6 (0,3-3.2)	0,3 (0,1-0,4)	0,007

Уровни биохимических маркеров ЭД в основных исследуемых группах не различались, также сохранялись взаимосвязи между маркерами ЭД и показателями липидного спектра, инсулинорезистентности (рис.3).

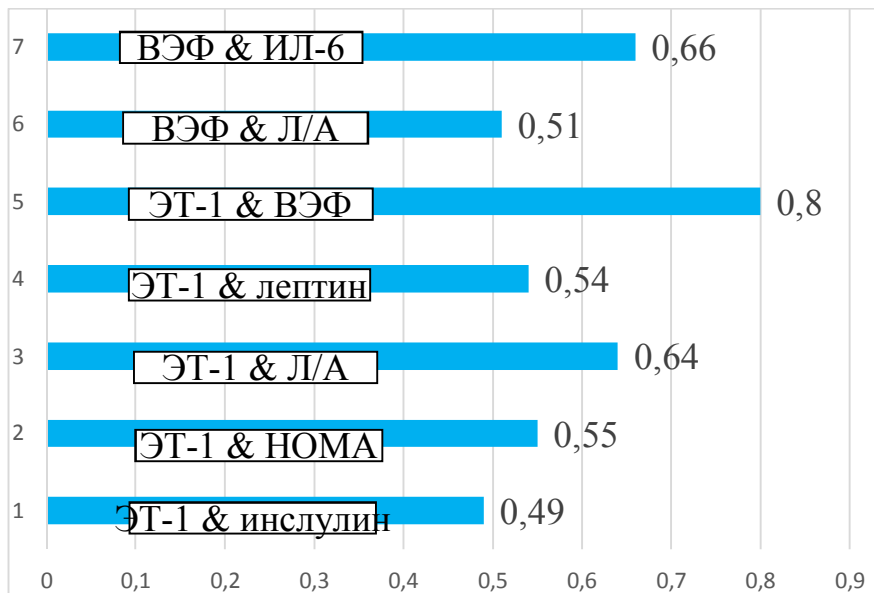


Рисунок 3. Корреляционные взаимоотношения маркеров ЭД и показателей инсулинорезистентности.

При проведении вейвлет-анализа колебаний кожной температуры с проведением холодной пробы получены данные, указывающие на отсутствие восстановления амплитуд колебаний у пациентов с ожирением, что свидетельствовало о нарушении вазодилатации. Наиболее грубые изменения наблюдались при СД 2 типа (рис.4).

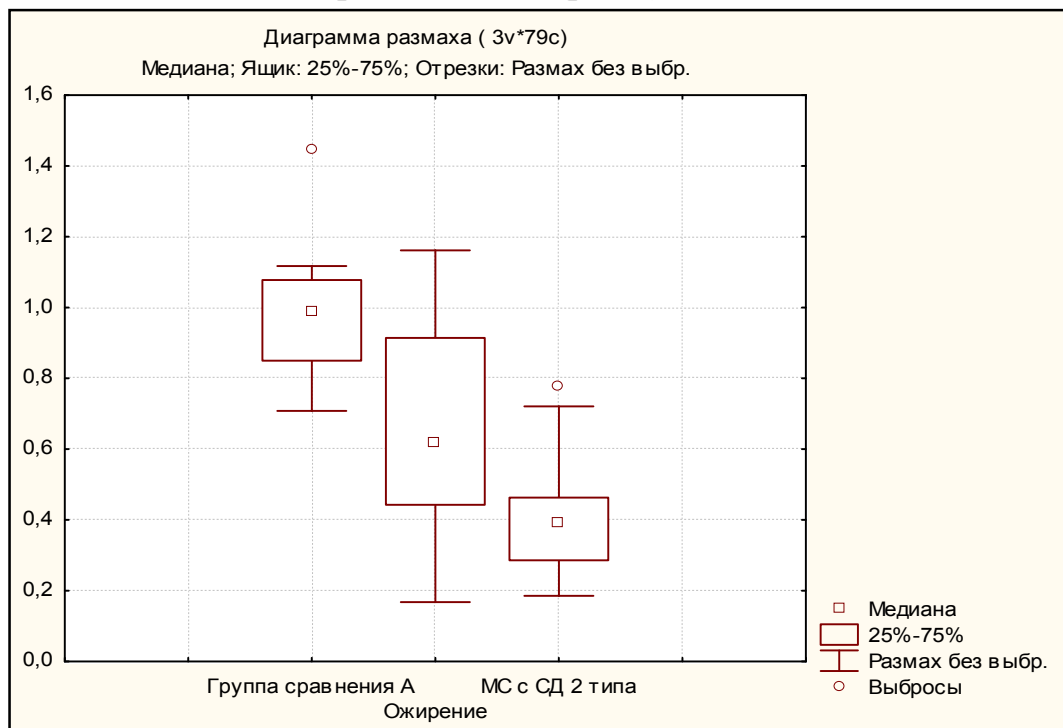


Рисунок 4. Индексы вазодилатации при ожирении и в группах сравнения



Как и биохимические маркеры ЭД, индексы вазоконстрикции и вазодилатации были связаны с выраженностью инсулинорезистентности, нарушением гликемии и показателями липидного спектра.

Увеличение индекса вазоконстрикции IVC по мере повышения значений лептина ( $r=0,9$ ;  $p=0,03$ ), инсулина ( $r=0,52$ ;  $p=0,02$ ), НОМА-IR ( $r=0,58$ ;  $p=0,008$ ), ИЛ-6 ( $r=0,59$ ;  $p=0,05$ ), гликемии ( $r=0,94$ ;  $p=0,05$ ), АДс ( $r=0,51$ ;  $p=0,09$ ) свидетельствует о многофакторном влиянии на сосудистую реактивность, наиболее выраженную при МС. Отсутствие восстановления после проведения пробы по индексам вазодилатации (IPV-1, IPV-2) также было связано с повышением гликемии, уровня АДс, ЭТ-1, показателям липидного спектра, активности фактора Виллебранда, VEGF, мочевой кислоты, НОМА (рис.5).

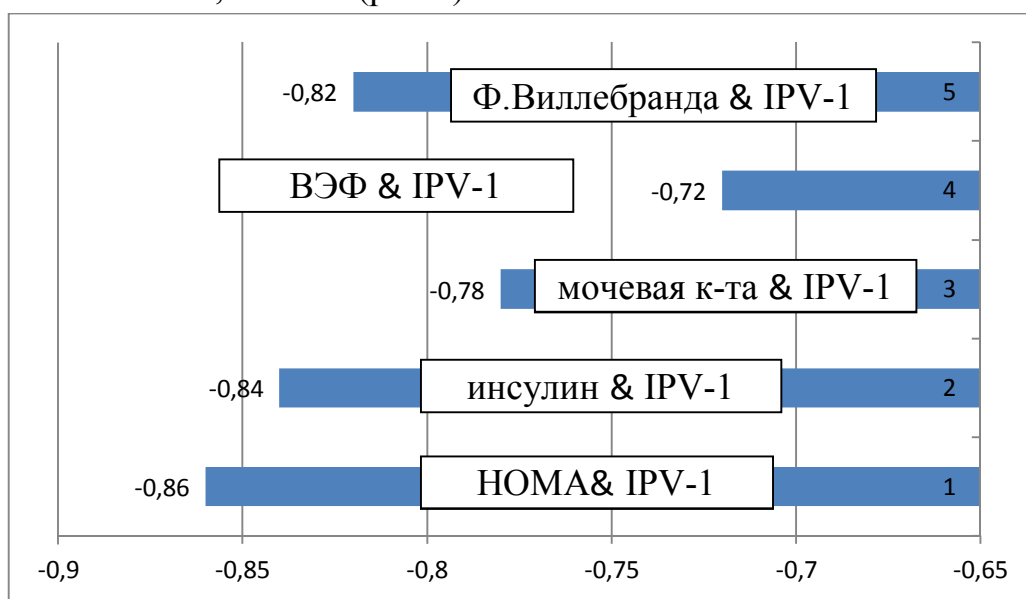


Рисунок 5. Взаимосвязи биохимических и инструментальных маркеров ЭД

Практически отсутствуют исследования, посвященные сопоставлению эндотелиальной и вегетативной дисфункции при ожирении. В основной группе получена обратная связь между уровнем МАУ и К30/15 ( $r=-0,48$ ;  $p=0,02$ ) и изменением ЧСС при проведении пробы с глубоким управляемым дыханием ( $r=-0,51$ ;  $p=0,01$ ). Фактор Виллебранда обратно коррелировал с К 30/15 ( $r=0,-31$ ;  $p=0,02$ ). Эти связи показывают, что повышение маркеров дисфункции эндотелия связано со снижением реактивности парасимпатического отдела ВНС.

Аналогично биохимическим маркерам ЭД индексы вазоконстрикции и постхолодовой вазодилатации коррелировали с временными показателями ритмограммы IPV -1 и CV%, IPV -2 и SDNN, IPV -2 и CV% и коэффициентами при проведении кардиоваскулярных тестов: IPV -1 и К30/15

IPV -2 и приросту АДд в пробе с изометрической нагрузкой, коэффициентом LF/HF.

Следовательно, как биохимические, так и инструментальные показатели дисфункции эндотелия демонстрируют связь вегетативных нарушений при осложненном ожирении с параметрами микроциркуляции и их обоюдную зависимость от степени инсулинорезистентности.

Лечебный комплекс для группы 3 состоял из мероприятий, поддерживающих рациональное питание и физическую нагрузку, прием лизиноприла и метформина. Через 6 месяцев после проведенного лечения группа в среднем достоверно улучшила исходные показатели, но целевых значений АД достигли 89 % пациентов, нормогликемии 84 %, а уменьшить массу тела на 5% и более смогли лишь 38%.

Уровень биохимических маркеров ЭД не изменился после 6 месяцев лечения. Однако, при проведении методики ВАКТ на фоне голодовой пробы отмечена положительная динамика во всех диапазонах колебаний кожной температуры у пациентов, достигших целевых значений изучаемых показателей (рис.6).

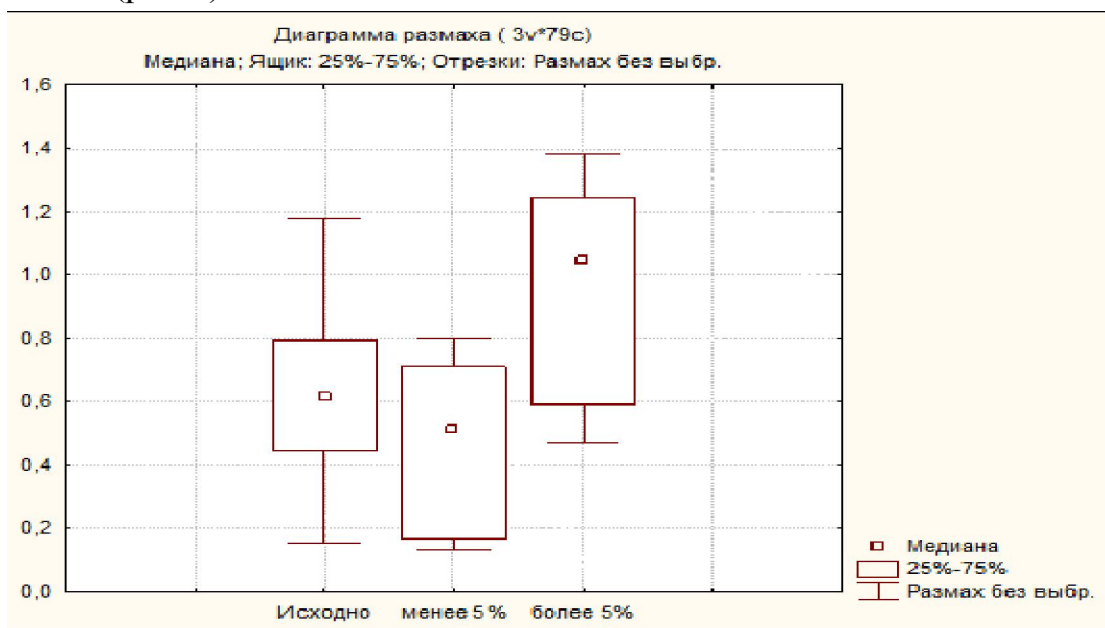


Рисунок 6. Индексы вазодилатации в динамике через 6 месяцев после лечения

Таким образом, улучшение функции эндотелия возможно лишь при достижении целевых значений АД, гликемии и снижения массы тела. Методика ВАКТ более чувствительна к изменениям сосудистого тонуса, чем стандартные биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции.

## **Выводы:**

1. Различные формы осложненного ожирения характеризуются наличием субклинического воспаления, инсулино- и лептинорезистентности, проявляющиеся повышением ИЛ-6, индекса НОМА, лептина, индекса свободного лептина, индекса лептин/адипонектин, снижением растворимых рецепторов к лептину, а степень изменения этих показателей определяется уровнем АД, массой тела, гликемией и гиперлипидемией.

2. Эндотелиальная дисфункция при осложненном ожирении проявляется повышением биохимических маркеров: васкулоэндотелиального фактора роста, микроальбумина, эндотелина-1, коррелирующая с недостаточностью вазодилаторных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Усугубление дисфункции эндотелия связано с увеличением артериального давления гипергликемии, дислипидемии, лептина, инсулина и ИЛ-6.

3. Для пациентов с осложненным ожирением характерно снижение вариабельности ритма сердца в фоновом состоянии и при проведении кардио-васкулярных тестов, коррелирующее со степенью инсулинорезистентности. Выраженность вегетативных и эндотелиальных нарушений взаимосвязана.

4. На фоне комплексного терапевтического воздействия улучшение эндотелиальной дисфункции установлено у пациентов, достигших целевых значений АД, гликемии и 5 % снижения массы тела от исходного уровня.

## **Практические рекомендации**

1. Пациенты с различными формами осложненного ожирения имеют эндотелиальную и вегетативную дисфункцию, что требует проведение анализа вариабельности ритма сердца. Снижение вариабельности ритма сердца у пациентов с осложненным ожирением включает их в группу риска по развитию аритмий.
2. Методика вейвлет-анализа колебаний кожной температуры подтвердила возможность применения для диагностики и мониторинга функции эндотелия и может использоваться в качестве скринингового теста.
3. Кардиометаболические параметры осложненного ожирения напрямую связаны с гормональной активностью жировой ткани, которая в свою очередь участвует в прогрессировании эндотелиальной и вегетативной дисфункции.
4. Для улучшения функции эндотелия при лечении осложненного ожирения необходимо достижение целевых уровней АД, гликемии и 5% снижения массы тела от исходного уровня.

## Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Продолжить наблюдение за группой комплексного лечения для уточнения стойкости восстановления вазодилатации.
2. Оценить функциональное состояние эндотелия и его взаимосвязь с нарушением variability ритма сердца на популяции пациентов с ожирением, ассоциированным с другими метаболическими характеристиками и со «здоровым» ожирением.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ

1. Вегетативная регуляция и эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом. Смирнова Е.Н., **Лоран Е.А.**, Шулькина С.Г. Клин. мед. 2017. 96 (6). С. 549–552.
2. Особенности эндотелиальной и вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом. Смирнова Е.Н., **Лоран Е.А.**, Шулькина С.Г., Подтаев С.Ю. Забайкальский медицинский вестник. 2015. № 4. С 1-7
3. Значение фактора роста эндотелия сосудов при эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом. Шулькина С.Г., **Лоран Е.А.**, Смирнова Е.Н., Турунцева О.Н. Пермский медицинский журнал. 2014. Т.31. № 2. С. 79-85.
4. Исследование функции эндотелия с помощью холодовой пробы у пациентов с метаболическим синдромом. Смирнова Е.Н., **Лоран Е.А.**, Шулькина С.Г., Подтаев С.Ю. Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. С.1113.
5. Возможности ранней диагностики нейропатии с использованием количественного сенсорного тестирования и кардиоинтервалография у пациентов с метаболическим синдромом. Аникеева О. Ю., **Лоран Е.А.**, Смирнова Е.Н. Уральский медицинский журнал. 2013. № 7 (112). С. 97-104.
6. Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом 2 типа при проведении контралатеральной холодовой пробы. Смирнова Е.Н., Подтаев С.Ю., Мизева И.А., **Жукова Е.А.** Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. Т. 11. № 1. С. 30-34.
7. Исследование низкоамплитудных колебаний кожной температуры при проведении непрямой холодовой пробы. Попов А.В., Подтаев С.Ю., Фрик П.Г., Ершова А.И., **Жукова Е.А.** Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011. Т. 10. № 1. С. 89-94.
8. Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом 2-го типа при проведении контралатеральной холодовой пробы. Смирнова Е.Н., Подтаев С.Ю., **Лоран Е.А.**, Мизева И.А. Сибирский медицинский журнал (г.Томск). 2011. Т. 26. № 4-2. С. 82-86.

### Работы, опубликованные в других изданиях

9. Wavelet-analysis of skin temperature oscillations during local heating for revealing endothelial dysfunction. Podtaev S., Stepanov R., Smirnova E., Loran E. *Microvascular Research*. 2015. Т. 97. С. 109-114. (WoS, SCOPUS)
10. Assessment of endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance during a cold pressor test. Smirnova E., **Loran E.**, Podtaev S., Miseva I. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013. Т. 10. № 6. С. 489-497. (WoS, SCOPUS)
11. Вегетативная регуляция и эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом. Смирнова Е.Н., **Лоран Е.А.**, Шулькина С.Г. *Журнал МедиАль*. 2015. № 3 (17). С.113-116.
12. Вазкулоэндотелиальный фактор роста как маркер эндотелиальной дисфункции у больных метаболическим синдромом. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., **Лоран Е.А.** *Журнал МедиАль*. 2015. № 3 (17). С.121-124.
13. Исследование низкоамплитудных колебаний кожной температуры у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным язвенно-некротическими изменениями стопы. Паршаков А.А., Сандаков П.Я., Попов А.В., Подтаев С.Ю., **Лоран Е.А.**, Мизева И.А. *Здоровье семьи -21 век*. 2012. № 1. С.14.
14. Исследование низкоамплитудных колебаний кожной температуры, как метод оценки нейрогенного механизма вазорегуляции у больных сахарным диабетом 2-го типа. А.А. Паршаков, П.Я. Сандаков, А.В. Попов, **Е.А. Лоран**. *Материалы науч. сессии Перм. гос. мед. академии*. – Пермь, 2012. – С. 70–73.
15. Wavelet analysis of skin temperature oscillations during contralateral hand-cooling test . Podtaev S., Popov A., Ershova A., Zhukova E.. 3rd Eurosummer school biorheology and symposium on micro and nanomechanics and mechanobiology of cells, tissues and systems.- Borovets, Bulgaria, august 29-september 2, 2009. - P.65.
16. Skin temperature fluctuations at contralateral cooling test in type 2 diabetic patients Podtaev S., Smirnova E., Popov A., Ershova A., Zhukova E. 9th World congress for microcirculation. Paris, France, 26-28 september 2010. – P. 77
17. Выявление эндотелиальной дисфункции у пациентов с нарушением углеводного обмена при проведении контрлатеральной холодной пробы. Смирнова Е.Н., Подтаев С.Ю., Мизева И.А., **Лоран Е.А.** XVIII зимняя школа по механике сплошных сред. Пермь 2013. С 318.
18. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом. Смирнова Е.Н., **Лоран Е.А.**, Шулькина С.Г., Подтаев С.Ю. XIX зимняя школа по механике сплошных сред. Пермь 2015. С 295.
19. Изменение эндотелиальной функции – как раннее проявление гипергликемии/ Смирнова Е.Н., **Жукова Е.А.**, Подтаев С.Ю., Мизева И.А., Анисеева О.Ю. *Материалы I научно-практической конференции эндокринологов Уральского федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии» Екатеринбург, 2011. С. 64-65.*
20. Возможность восстановления эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом. Смирнова Е.Н., **Лоран Е.А.**, Шулькина С.Г., Подтаев С.Ю. *Материалы 2-ой международной научно-практической конференции «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия» Смоленск 16-17 ноября 2016.*

21. Эндотелиальная дисфункция и вегетативная при метаболическом синдроме. Смирнова Е.Н., **Лоран Е.А.**, Шулькина С.Г. В книге: Достижения персонализированной медицины сегодня- результат практического здравоохранения завтра сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». 2016. С. 273.
22. Гендерные особенности содержания адипокинов у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., **Лоран Е.А.** В книге: Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». 2016. С. 246.
23. Нарушение регуляции микрососудистого тонуса у пациентов с метаболическим синдромом. Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н., **Лоран Е.А.**, Подтаев С.Ю. В книге: Сахарный диабет в XXI веке- время объединения усилий Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская Ассоциация Эндокринологов». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2015. С. 262.

### ***Патенты***

1. Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом. Подтаев С.Ю., Попов А.В., Ершова А.И., Морозов М.К., **Жукова Е.А.** Патент на изобретение RUS 2405418 29.06.2009.
2. Устройство для проведения холодовой пробы. Попов А.В., Ершова А.И., **Жукова Е.А.**, Сандаков Я.П, Попов А.Н. Патент на полезную модель RUS 87906 29.06.2009.
3. Устройство для термостатирования пальца кисти при исследовании микроциркуляции крови. Подтаев С.Ю., Попов А.В., Ершова А.И., Морозов М.К., **Жукова Е.А.** . Патент на полезную модель RUS 87906 29.06.2009

### ***Принятые сокращения***

**АГ** - артериальная гипертония;  
**АД** - артериальное давление;  
**АОП** – активная ортостатическая проба;  
**ВРС** – вариабельность ритма сердца;  
**ВНС** – вегетативная нервная система;  
**ДАД** - диастолическое артериальное давление;  
**ИЛ-6** – интерлейкин – 6;  
**ИМТ** - индекс массы тела;  
**ИР** – инсулинорезистентность;  
**КВальс.** – коэффициент Вальсальвы;  
**К30/15** – коэффициент 30/15;  
**Л/А** – лептин/адипонектин;  
**МАУ**- микроальбуминурия;  
**МС** – метаболический синдром;

**НТГ** – нарушение толерантности к глюкозе;  
**ОТ** – окружность талии;  
**РААС** - ренин-ангиотензин-альдостероновая система;  
**САД** - систолическое артериальное давление;  
**СД** - сахарный диабет;  
**ТГ** – триглицериды;  
**ХС** –холестерин ;  
**ХС ЛПНП** – холестерин липопротеиды низкой плотности;  
**ХС ЛПВП** - холестерин липопротеиды высокой плотности;  
**ФВ** – фактор Виллебранда; **ФЗ** – фоновая запись;  
**ЭД** – эндотелиальная дисфункция;  
**ЭТ-1** – эндотелин -1;  
**CV** – коэффициент вариации;  
**НвА1с** – гликированный гемоглобин;  
**HF** - мощность в диапазоне высоких частот;  
**LF** – мощность в диапазоне низких частот;  
**IVC** - индекс вазоконстрикции ;  
**IPV -1**- индекс постхолодовой вазодилатации -1;  
**IPV -2** - индекс постхолодовой вазодилатации -2;  
**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;  
**TP** – общая мощность спектра;  
**VEGF** – васкулоэндотелиальный фактор роста;  
**VLF** – мощность в диапазоне очень низких частот