

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Пермь 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет имени
академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Смирнова Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры госпитальной терапии
имени В.Г. Вогралика
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет»
Минздрава России

Боровкова Наталья Юрьевна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской терапии
и эндокринологии ФГБОУ ВО «Уральский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

Дмитриев Анатолий Николаевич

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой внутренних болезней
педиатрического и стоматологического факультетов
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия»
Минздрава России

Кушнарченко Наталья Николаевна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2018 г. в часов на заседании диссертационного совета Д208.067.03 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, и на сайтах <http://www.psmu.ru>, <http://vak.ed.gov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Баландина Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Высокая распространенность ожирения представляет серьезную медико-социальную проблему. По данным исследования ЭССЕ-РФ (2013) в России избыточная масса тела и ожирение встречаются у 59,2 и 24,1 % населения соответственно (Муромцева Г.А., 2014). Исследования последних лет доказали, что риски развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа связаны не столько с объемом жировой массы, сколько с ее гормонально-метаболической активностью, что послужило основанием формирования концепции метаболического здоровья, которая легла в основу современной классификации ожирения (Драпкина О.М., 2017). Однако остаются дискуссионными дефиниции его фенотипов (Романцова Т.И., 2015; Шавшин Д.А., 2015; Haskins I.N., 2018). Ожирение также является одним из значимых факторов риска развития хронической болезни почек (ХБП), в то же время нет единого мнения о вкладе разных фенотипов ожирения в развитие ренальных нарушений (Чесникова А.И., 2016; Денека И.Э., 2017; Hinnouho G.M., 2013; Chang Hee Jung, 2015). В пилотных исследованиях доказана возможность использования маркеров раннего почечного повреждения для выявления ренальной дисфункции у больных ССЗ и сахарным диабетом (Боровкова Н.Ю., 2014; Потешкина Н.Г., 2015; Кушнарченко Н.Н., 2018). Единичны данные о взаимосвязи маркеров доклинического повреждения почек с параметрами, характеризующими гормонально-метаболическую составляющую ожирения (Satoh-Asahara, 2011).

Согласно опубликованным данным, развитие хронического субклинического воспаления у больных ожирением способствует прогрессированию метаболических нарушений и формированию артериальной гипертензии (АГ) (Пальцев М.А., 2013; Сумеркина В.А., 2015; Kang Y.E., 2016). Остается неясным вклад носительства полиморфизма генов цитокинов, эндотелиальной дисфункции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и адренергических рецепторов в развитие фенотипа ожирения и их связь со спонтанной продукцией гормонально-метаболических параметров и ренальными маркерами.

Несмотря на множество программ профилактики и лечения ожирения, успехи в достижении снижения и удержании массы тела нельзя

признать удовлетворительными (Драпкина О.М., 2016; Дмитриев А.Н., 2014; Меликян И.А., 2017). Существует необходимость дифференцированного подхода к вопросам терапии и профилактики разных фенотипов ожирения с учетом патогенетических механизмов развития заболевания.

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

Степень разработанности темы диссертации

В ходе эпидемиологических исследований показана высокая распространенность сочетания АГ и ХБП у больных ожирением (Ощепкова Е.В., 2015). Маркеры раннего почечного повреждения изучались у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца (Климонтов В.В., 2015; Gharishvandi F., 2015). Опубликованы единичные сведения о диагностической значимости маркеров доклинической тубулярной дисфункции у больных АГ в формировании ХБП (Козловская Л.В., 2013; Жежа В.В., 2017; Peralta С.А., 2012). Исследования, направленные на определение вклада различных фенотипов ожирения в становление ренальных нарушений, проводились в основном в азиатской популяции (Chen S., 2014; Chang A.R., 2018). Отсутствуют сведения о роли метаболически здорового фенотипа ожирения в развитии доклинической ренальной дисфункции.

Определение генетической предрасположенности к развитию ожирения является перспективным направлением современной медицины (Махрова И.А., 2011; Батурин 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 и требует продолжения генетических исследований (Барбина А.А., 2014; Кононенков В.И., 2012; Daghestani M., 2018).

Доказан нефропротективный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в терапии больных АГ

(Чазова И.Е., 2011; Кожанова И.Н., 2015; Тарловская Е.И., 2016), при этом в настоящее время нет единого мнения о влиянии иАПФ на регресс тубулярных нарушений.

Опубликованные данные свидетельствуют, что редукция массы тела у больных ожирением способствует уменьшению проявлений клубочковой дисфункции и альбуминурии (АУ) (Cohen J.B., 2015; Park S., 2018), однако не определено влияние потери веса на выраженность канальцевых нарушений.

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

Задачи исследования

1. Дать характеристику клинико-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), альдостерон синтазы (CYP11B2) (C-344T), адренергических рецепторов 1-го (ADRB1) (Gly389Arg) и 2-го типов (ADRB2) (Arg16Gly) с риском развития разных фенотипов ожирения и АГ в сравнении с практически здоровыми жителями г. Перми. Провести анализ ассоциаций полиморфизма исследуемых генов с ренальным статусом у больных ожирением в сочетании с АГ.

5. Оценить эффективность терапевтического вмешательства у больных ожирением и артериальной гипертензией в динамике.

Научная новизна исследования

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 хроническим субклиническим воспалением. Для больных АГ без ожирения прогрессирование ренальной дисфункции сопряжено с повышением уровня АД и эндотелиальной дисфункцией.

У пациентов 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 мочевого экскреции васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF).

Определен ранний маркер канальцевого повреждения у больных ожирением вне зависимости от фенотипа – мочевого цистатин С, экскреция

которого сопряжена с особенностями композитного состава тела, прогрессированием инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункцией.

Установлены дополнительные маркеры доклинического тубулярного повреждения у пациентов 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 АГ без ожирения.

С применением метода регрессионного анализа разработан математический модуль для оценки формирования ранней ренальной дисфункции у больных 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, кардиометаболическими факторами, функционального состояния почек и почечного повреждения.

Доказана связь снижения массы тела у пациентов 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 ожирением. Внедрен в практическую деятельность способ прогнозирования эффективности снижения массы тела у больных ожирением по индексу свободного лептина (патент № 2646819 от 7 марта 2018 года). Предложены прогностические маркеры эффективной терапии ожирения у пациентов с метаболическими нарушениями (пороговые значения сывороточного уровня резистина, CRP-hs, TNF, VEGF и доли активной клеточной массы).

Теоретическая и практическая значимость исследования

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 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 IL-6 (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. Предиктором эффективного снижения массы тела у больных 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 материалы исследования

При выполнении работы использовались клинические, лабораторные, инструментальные, генетические и статистические методы исследования. Объекты исследования – пациенты с метаболически здоровым, метаболически осложненным ожирением, ассоциированным с АГ, больные АГ без ожирения. Группа контроля – здоровые реципиенты 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 вариабельности 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 (IL-6 (C174G), TNF- α (G308A)), эндотелиальную дисфункцию VEGFA (G634C), активацию РААС – CYP11B2 (C-344T), AGTRI (A1166C) и адренергических рецепторов – ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly).

5. Комплексное терапевтическое воздействие у пациентов 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 в практику

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.

Связь 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 ГРАНТами РФФИ 10-04-96103-р_урал_a, РНФ 14-15-00809.

Соответствие паспорту специальности

Областью исследования представленной научной работы является изучение патогенеза формирования фенотипа ожирения и доклинической почечной 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.

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 (Шелудько В.С., 2001) на персональной ЭВМ. Для расчета пороговых значений и диагностики эффективности показателей, имеющих предикторную ценность, проводились 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 (Гетеборг, Швеция, 2016); на российском симпозиуме «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Ижевск, 2016), на 24th European Congress on Obesity (Порто, 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.

Личное участие автора в получении результатов

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 изложена на 285 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы, методы, дизайн исследования

За период с 2012 по 2016 год обследованы 300 человек, которые обратились на амбулаторный прием с целью снижения массы тела. При отборе пациентов учитывались критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 25 до 55 лет, наличие ожирения (ИМТ более 30 кг/м²; окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин), наличие АГ I–II стадии, 1–2-й 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), подписанного информированного согласия.

Критериями невключения в исследование служили: вторичные формы ожирения и АГ, АГ III стадии, СД, аутоиммунные заболевания, бронхиальная астма, онкологические заболевания, неврологическая патология, психические расстройства, сердечно-сосудистая патология (ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения ритма сердца), окклюзивная болезнь периферических артерий, тяжелые нарушения функции печени (увеличение трансаминаз более двух референсных значений), беременность, лактация,

постоянный прием антигипертензивных препаратов, статинов, аллергические реакции на прием иАПФ, отказ от исследования.

Согласно критериям включения и исключения произведен отбор 170 пациентов. За метаболически осложненное ожирение принимали наличие абдоминального ожирения, ИМТ более 30 кг/м² в сочетании с АГ и ≥ 2 кардиометаболическими отклонениями. Метаболически здоровым фенотипом ожирения считали наличие ожирения без АГ, дислипидемии, гипергликемии. Сравнивали полученные в ходе исследования результаты с показателями контрольной группы, сформированной из 100 практически здоровых лиц в возрасте 25–55 лет без ожирения и избыточного веса. Различий по возрасту, половому составу, длительности АГ и ожирения не установлено. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика групп

Характеристика	Осложненное ожирение (n = 90)	Метаболически здоровое ожирение (n = 50)	АГ без ожирения (n = 30)
Возраст, лет	46,4 ± 9,3	44,8 ± 7,7	43,7 ± 9,5
Женщины, n (%)	55 (61)	35 (70)	15 (50)
Длительность АГ, лет	4,3 ± 2,2	–	3,8 ± 1,4
Длительность ожирения, лет	10,0 ± 5,2	8,7 ± 3,4	–
Ожирение 1-й степени	30 (33)	29 (58)	–
Ожирение 2-й степени	35 (38)	13 (26)	–
Ожирение 3-й степени	25 (27,7)	8 (16)	–

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Все пациенты обследованы согласно медико-экономическим стандартам. У всех участников исследования изучены полиморфные маркеры генов, определяющих хроническое воспаление (IL-6 (C174G), TNF- α (G308A)), эндотелиальную дисфункцию VEGFA (G634C), активацию РААС (РААС) – CYP11B2 (C-344T), AGTRI (A1166C) и адренергических рецепторов – ADRB1 (Gly389Arg) и ADRB2 (Arg16Gly).

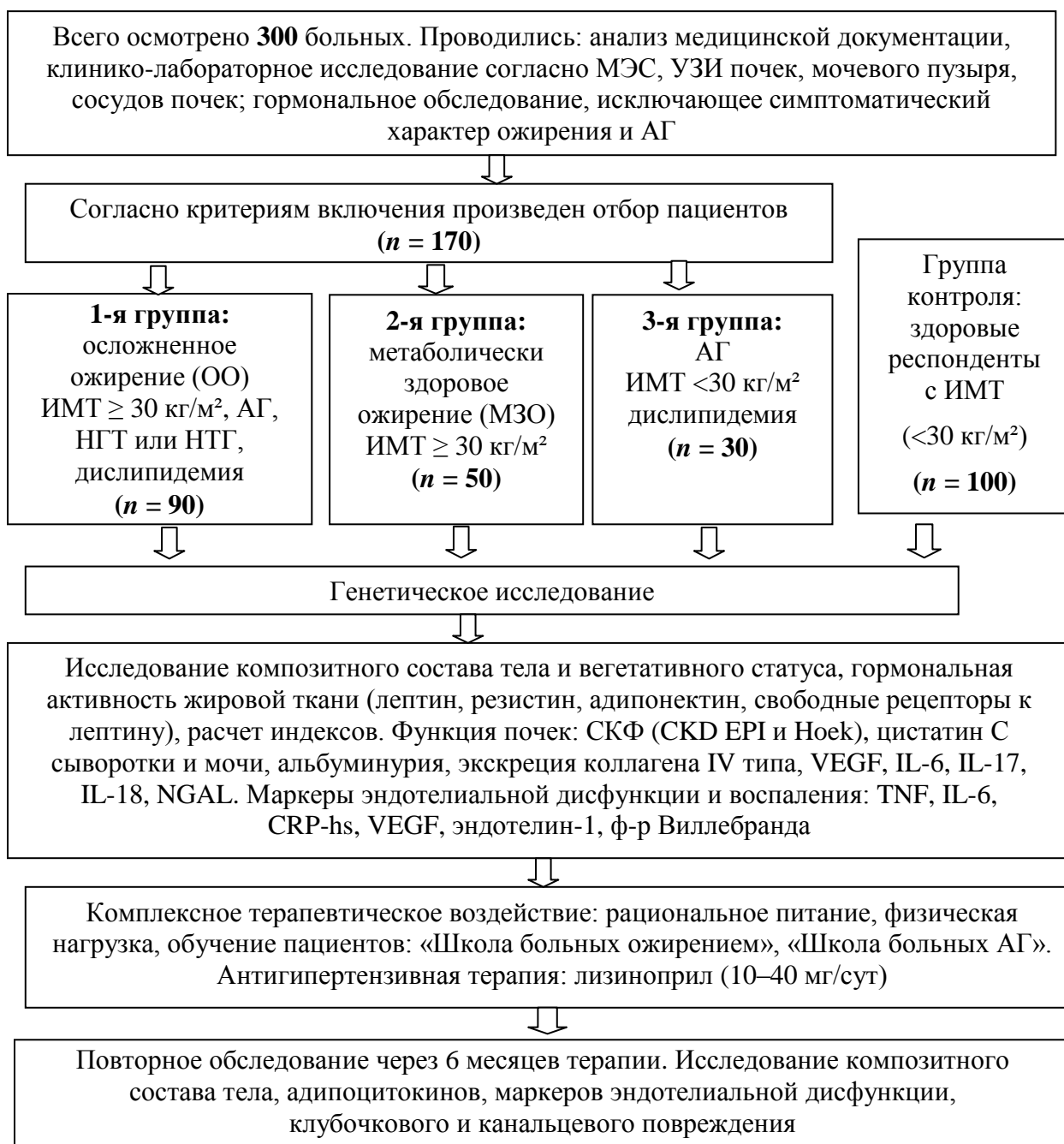


Рис. 1. Дизайн исследования

Метаболическую активность жировой ткани оценивали по уровню лептина, растворимых рецепторов к лептину (sLR), адипонектину, резистину, индексу свободного лептина (FLI), индексу «лептин/адипонектин» (Л/А). Степень инсулинорезистентности рассчитывали по индексу НОМА-IR, уровню инсулина. Также определяли маркеры хронического субклинического воспаления (IL-6, TNF- α , CRP-hs) и эндотелиальной дисфункции VEGF, эндотелин-1 (ЭТ-1), активность фактора Виллебранда (ФВ).

Функциональное состояние почек оценивали по расчетным формулам: СКД EPI и Ноек (по уровню цистатина С сыворотки), определяли маркеры ранней клубочковой дисфункции: альбуминурию (АУ), мочевую экскрецию VEGF и коллаген IV типа. Также проводили исследование маркеров ранней канальцевой дисфункции: мочевую экскрецию IL-6, IL-17, IL-18, NGAL и цистатина С.

Композитный состав тела изучали с использованием биоимпедансного анализа анализатором состава тела и баланса водных секторов организма ABC-01 «Медасс». Вариабельность ритма сердца определялась на приборе «Поли-Спектр Ритм 2012» и обрабатывалась при помощи программного обеспечения «Поли-Спектр.NET». Исходный тонус анализировали согласно спектральному и временному анализам вариабельности ритма сердца (BPC) при 5-минутной фоновой записи. Для выявления признаков автономной нейропатии использовались стандартные методики (Рекомендации рабочей группы Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии, 1999).

Основной жалобой пациентов была избыточная масса тела, в связи с чем в первую очередь в лечении реализовывалась программа снижения веса, включающая четыре занятия в «Школе больного ожирением». Целью обучения являлось формирование новых привычек питания и адаптация к «здоровому» образу жизни, рекомендовалось дробное питание, 4–6 раз в сутки, с умеренным ограничением энергетической ценности (1200–1800 ккал/сут), согласно индивидуальному расчету калорийности. Физическая активность считалась достаточной при объеме не менее 150 минут умеренной активности в неделю или не менее 75 минут интенсивной физической активности. На протяжении всего срока наблюдения пациенты вели «Дневник снижения веса», который регулярно анализировался врачом каждые 2–4 недели.

Пациентам с АГ на старте антигипертензивной терапии был назначен лизиноприл в дозе 10–40 мг в сутки. При необходимости для достижения целевых значений уровня АД индивидуально терапию усиливали комбинацией с амлодипином в дозировке 5 мг/сут. Однако через 6 месяцев наблюдения пациенты принимали только лизиноприл, средняя доза которого составила $20,8 \pm 7,8$ мг/сут; они не получали препараты для снижения веса, бета-блокаторы, диуретики, статины.

Через 6 месяцев терапии всем пациентам проведено повторное обследование, которое включало оценку композитного состава тела, общеклиническое лабораторное обследование, исследование адипоцитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции, клубочкового и канальцевого повреждения.

Статистический анализ материала проведен с применением пакета программ Statistica-6, SPSS 13.0, пакета Microsoft Excel 2010, авторских электронных таблиц Stat-2000 (Шелудько В.С., 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. Сравнительный анализ двух независимых выборок проведен с помощью *t*-критерия Стьюдента и *U*-теста Манна – Уитни; при сравнительном анализе трех независимых выборок и более использован критерий Краскела – Уоллиса; сравнительный анализ двух зависимых групп осуществлен с использованием критерия Уилкоксона. Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05 ($p < 0,05$). 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. Статистический анализ распределения частот аллелей и генотипов проводили с помощью таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат (χ^2). Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди – Вайнберга. Для расчета пороговых значений и диагностики эффективности показателей, имеющих предикторную ценность, проводились ROC-анализ и расчет отношения шансов (*OR*). Предсказательную ценность каждого параметра оценивали по ROC-кривой (Area Under Curve – AUC). Вид зависимости одного признака от нескольких других независимых признаков определяли с помощью множественного регрессионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнительном анализе параметров композитного состава тела в группах с ожирением наибольшие значения жировой массы ($42,8 \pm 6,8$ и $35 \pm 4,2$ кг) и общей жидкости ($40,2 \pm 5,0$ и $36,0 \pm 2,8$ кг) при сниженной доле

активной клеточной массы (АКМ) ($53,0 \pm 3,2$ и $56,1 \pm 3,4$ %) выявлены у пациентов с осложненным ожирением ($p < 0,05$).

Вне зависимости от фенотипа ожирения установлены корреляции: между уровнем диастолического артериального давления (ДАД) и объемом общей ($r_1 = 0,42$; $r_2 = 0,52$) и внеклеточной жидкости ($r_1 = 0,50$; $r_2 = 0,60$); уровнем ДАД и мочевого экскрецией цистатина С ($r_1 = 0,51$; $r_2 = 0,61$) ($p < 0,01$).

Снижение доли АКМ в группах с ожирением ассоциировалось с увеличением уровня резистина ($r_1 = -0,56$; $r_2 = -0,31$). Дополнительно в 1-й группе установлена отрицательная связь доли АКМ с уровнем провоспалительных агентов – TNF- α ($r_1 = -0,63$), CRP-hs ($r_1 = -0,63$) и ЭТ-1 ($r_1 = -0,30$) ($p < 0,05$).

В группах с ожирением, вне зависимости от фенотипа, объем жировой массы был связан с уровнем лептина ($r_1 = 0,52$; $r_2 = 0,42$) и индексом свободного лептина (FLI) ($r_1 = 0,75$; $r_2 = 0,46$) ($p < 0,05$). В 1-й группе дополнительно установлена положительная корреляция объема жировой массы с показателями систолического артериального давления (САД) ($r_1 = 0,70$) и ДАД ($r_1 = 0,65$), с уровнем мочевого кислоты ($r_1 = 0,57$), ХС ЛПНП ($r_1 = 0,52$), цистатина С в моче ($r_1 = 0,75$) и индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR) ($r_1 = 0,65$) ($p < 0,01$).

Анализ исходного вегетативного статуса показал, что пациенты 1-й, 2-й и 3-й групп сопоставимы с группой контроля по частоте встречаемости эйтонии, ваготонии и симпатикотонии. Параметры фоновой записи ритмограммы у пациентов 2-й группы не отличались от таковых в группе контроля. Снижение общей мощности спектра (TP^2) и мощности высокочастотных волн (HF ms^2) в сравнении с группой контроля выявлены в 1-й и 3-й группах. Обращает на себя внимание тот факт, что 1-я группа характеризовалась снижением мощности во всех частотных диапазонах по сравнению с практически здоровыми лицами (рис. 2).

При проведении кардиоваскулярных тестов сравнительный анализ показал, что пациенты 1-й и 3-й групп демонстрировали недостаточную реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (в пробе с глубоким управляемым дыханием и в активной ортостатической пробе (АОП)) и недостаточную реактивность симпатического отдела (низкий прирост LF/HF в АОП). У больных 2-й группы показатели кардиоваскулярных тестов не отличались от таковых в группе контроля.

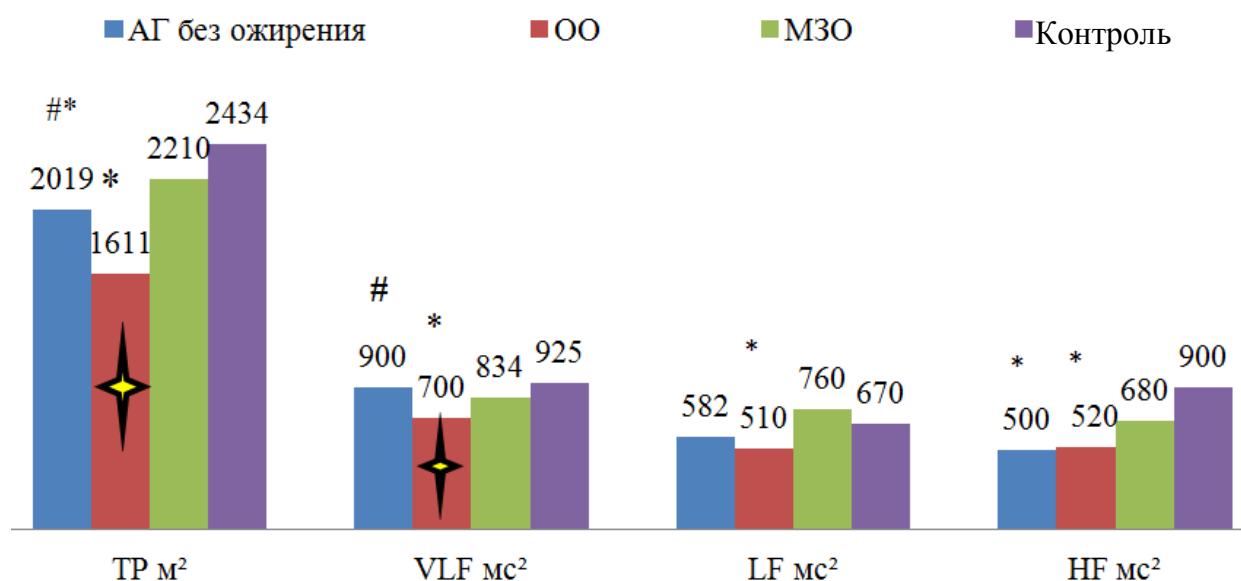


Рис. 2. Спектральные показатели variability ритма сердца у пациентов в фоновой записи: ✦ – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; * – достоверность различий с группой контроля; # – достоверность различий между 1-й и 3-й группами; $p < 0,05$

Важно отметить, что в 1-й группе снижение общей variability (SDNN) ассоциировалось с увеличением уровня глюкозы ($r = -0,31$), ТГ ($r = -0,32$), НОМА-IR ($r = -0,32$) и резистина ($r = -0,33$) ($p < 0,05$). Также в группе с осложненным ожирением выявлено уменьшение парасимпатического влияния (RMSSD и pNN50 %) по мере снижения чувствительности к инсулину ($r = -0,40$ и $r = -0,30$) и повышение значений мочевой кислоты ($r = -0,41$ и $r = -0,36$) ($p < 0,05$). Во 2-й группе снижение парасимпатического влияния (pNN50%) ассоциировалось со снижением чувствительности к инсулину ($r = -0,31$), а повышение мощности LF и увеличение индекса LF/HF было сопряжено с ростом значений лептина ($r = 0,41$ и $r = 0,46$). Отметим, что данная достоверная тенденция выявлена только у женщин. У мужчин по мере увеличения уровня лептина снижалась мощность HF ($r = -0,29$), при этом индекс вагосимпатического равновесия был связан с резистином как у женщин ($r = 0,44$), так и у мужчин ($r = 0,31$) ($p < 0,05$).

Пациенты группы с осложненным ожирением характеризовались высокой активностью жировой ткани, что проявлялось значительным повышением лептина, резистина, инсулина, индексов лептино- и инсулинорезистентности и снижением адипонектина (табл. 2).

**Показатели гормональной активности жировой ткани
и индексы в группах**

Показатель	Значение медианы [25; 75 % перцентиль]				<i>p</i>
	1-я группа (<i>n</i> = 90)	2-я группа (<i>n</i> = 50)	3-я группа (<i>n</i> = 30)	4-я группа (<i>n</i> = 50)	
Kreskas – Wallis test <i>H</i> (2, <i>N</i> = 220); Mann – Whitney <i>U</i> -test					
Инсулин, мкМЕ/мл	19 [12; 22]	12 [11; 18]	10 [7–12]	9 [7–12]	<i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,04 <i>p</i> _{1-3;1-4} = 0,01
НОМА-IR	4,3 [2,9; 5,4]	2,5 [2,0; 2,8]	2,1 [1,7; 2,3]	1,2 [0,7; 2,0]	<i>p</i> = 0,001 <i>p</i> _{1-2;1-3} = 0,01 <i>p</i> _{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]	<i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,01 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,03 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,01 <i>p</i> _{1-4; 3-4} = 0,001
Адипонектин, нг/мл	18,7 [15,8–19,0]	20,5 [16,3–20,7]	17,0 [16,8–20,5]	21,7 [17,3–27,7]	<i>p</i> _{1-4;3-4} = 0,04
Лептин, нг/мл	46,5 [29; 64]	36 [29; 43]	13,4 [8,4; 13,4]	8,7 [1,5; 12,9]	<i>p</i> = 0,00001 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,001 <i>p</i> _{1-3;1-4;2-3;2-4} = = 0,00001 <i>p</i> ₃₋₄ = 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]	<i>p</i> = 0,001 <i>p</i> _{1-3;2-3} = 0,01 <i>p</i> _{1-4;2-4} = 0,001
FLI, ед.	413,3[241;542]	248,5 [192;417]	78,1 [64;95]	40,6 [25;56]	<i>p</i> = 0,001 <i>p</i> _{1-2;3-4} = 0,01 <i>p</i> _{1-3;1-4;2-3;2-4} = = 0,0001

Примечание: в таблице указаны только достоверные межгрупповые различия.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с метаболически здоровым ожирением с сохраненной чувствительностью к инсулину значения резистина и лептина превышали контрольные при отсутствии различий с уровнем адипонектина (рис. 3).

В ходе исследования установлено, что данные маркеров субклинического воспаления (CRP-hs, IL-6, TNF-α) и эндотелиальной дисфункции (VEGF, эндотелин-1, фактор Виллебранда) в группах с

ожирением превышали показатели группы контроля, но имели межгрупповые отличия (табл. 3).

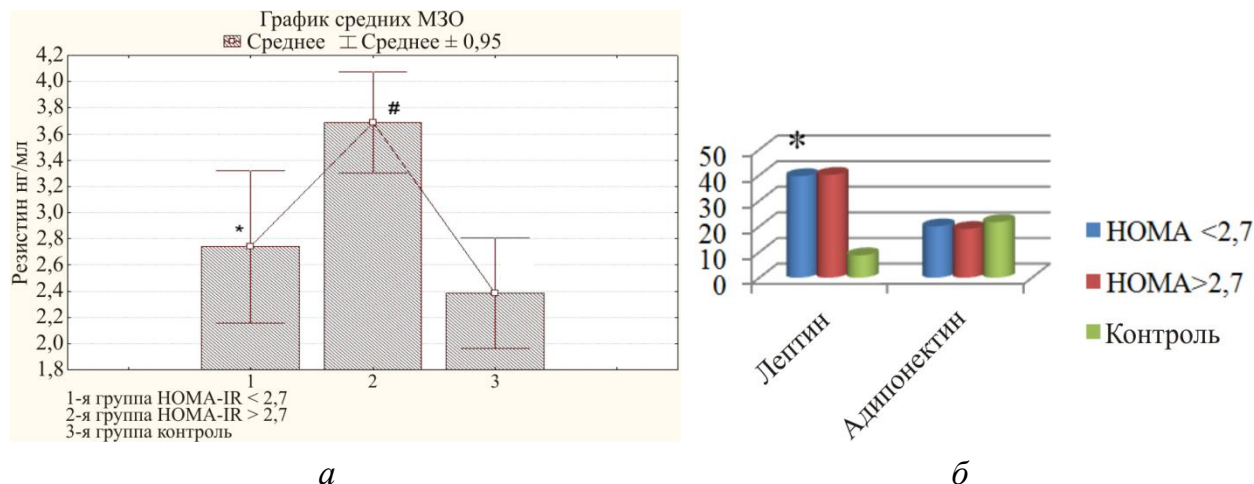


Рис. 3. Сравнительная характеристика уровня адипокинов в подгруппах МЗО с разной чувствительностью к инсулину:

а – резистина; *б* – лептина, адипонектина;

* – $p < 0,05$; # – $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля

Таблица 3

Показатели маркеров хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции в группах (Me [25–75 %])

Показатель	1-я группа (n = 90)	2-я группа (n = 50)	3-я группа (n = 30)	4-я группа (n = 50)	<i>p</i>
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]	$p = 0,02$ $p_{1-2; 1-3} = 0,01$ $p_{1-4} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,03$ $p_{3-4} = 0,01$
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]	$p = 0,01$ $p_{1-2; 1-3} = 0,01$ $p_{1-4} = 0,0001$ $p_{2-4; 3-4} = 0,001$
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]	$p = 0,03$ $p_{1-2; 1-3} = 0,02$ $p_{1-4} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,01$ $p_{3-4} = 0,02$
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]	$p = 0,001$ $p_{1-2; 1-3} = 0,0001$ $p_{1-4} = 0,00001$ $p_{2-4; 3-4} = 0,01$

Показатель	1-я группа (n = 90)	2-я группа (n = 50)	3-я группа (n = 30)	4-я группа (n = 50)	p
ФВ, %	123 [115; 125]	115 [95; 125]	115 [110; 120]	104 [95–120]	$p_{1-4} = 0,04$ $p_{2-4;3-4} = 0,4$
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]	$p_{1-2;1-4} = 0,001$ $p_{2-3;3-4} = 0,04$

Примечание: в таблице указаны только достоверные межгрупповые различия.

Следует отметить, что у пациентов с метаболически здоровым ожирением с сохраненной чувствительностью к инсулину сывороточные уровни IL-6 и VEGF также превышали значения группы контроля (рис. 4).

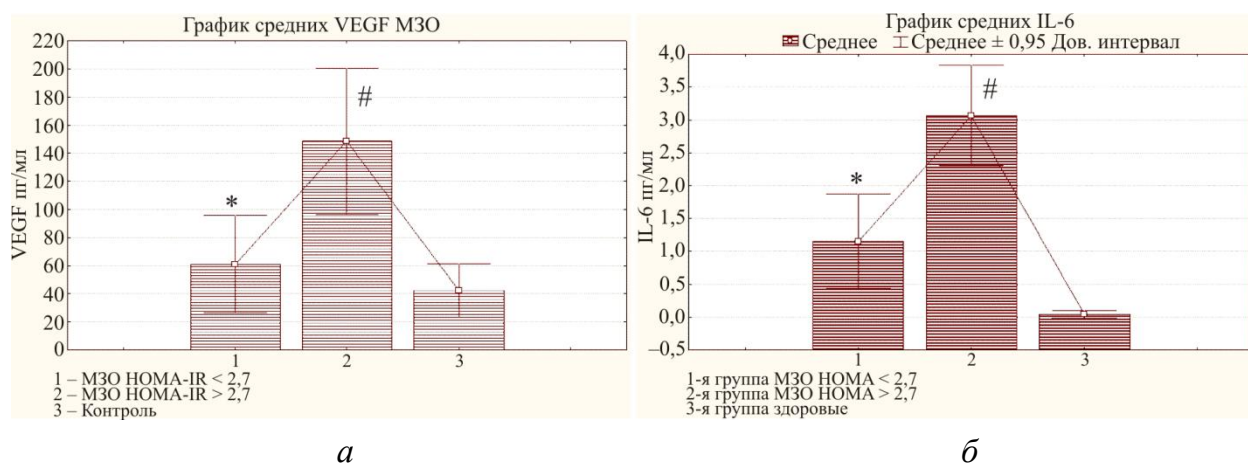


Рис. 4. Сравнительная характеристика уровня VEGF (а) и IL-6 (б) в подгруппах МЗО с разной чувствительностью к инсулину:

* – $p < 0,05$; # – $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля

Проведенный корреляционный анализ выявил, что вне зависимости от фенотипа ожирения показатели адипоцитокиновой активности жировой ткани ассоциировались со степенью абдоминального ожирения, уровнем АД, глюкозой крови и чувствительностью к инсулину. В частности, FLI и резистин имели положительную связь с уровнем ДАД ($r_1 = 0,48$, $r_2 = 0,48$ и $r_1 = 0,42$, $r_2 = 0,69$), САД ($r_1 = 0,66$, $r_2 = 0,43$ и $r_1 = 0,42$, $r_2 = 0,69$), глюкозы ($r_1 = 0,68$, $r_2 = 0,68$ и $r_1 = 0,51$, $r_2 = 0,61$) и НОМА-IR ($r_1 = 0,48$, $r_2 = 0,42$ и $r_1 = 0,52$, $r_2 = 0,62$) ($p < 0,05$). Аналогичное корреляционное взаимодействие установлено с IL-6, CRP-hs и TNF- α . Кроме того, у больных 1-й группы выявлены дополнительные связи адипоцитокинов с показателями липидного спектра и мочевой кислотой: так, ХС ЛПВП имели отрицательную связь с

резистином ($r = -0,50$), FLI ($r = -0,35$), IL-6 ($r = -0,60$), CRP-hs ($r = -0,61$) и TNF- α ($r = -0,41$), тогда как с уровнем ТГ и ХС ЛПНП получены прямые корреляции ($p < 0,05$). Следует отметить, что во 2-й группе ассоциаций с общим лептином и уровнем цитокинов не установлено, тогда как FLI и резистин имели положительную связь с IL-6 ($r = 0,39$ и $r = 0,60$), CRP-hs ($r = 0,6$ и $r = 0,33$) и TNF- α ($r = 0,30$ и $r = 0,70$) ($p < 0,05$).

Важно подчеркнуть, что у пациентов с ожирением, вне зависимости от фенотипа, сывороточный уровень VEGF нарастал по мере увеличения абдоминального ожирения ($r_1 = 0,30$ и $r_2 = 0,28$), прогрессирования лептино- и инсулинорезистентности ($r_1 = 0,54$, $r_2 = 0,30$ и $r_1 = 0,63$, $r_2 = 0,36$), повышения резистина ($r_1 = 0,50$ и $r_2 = 0,70$) и IL-6 ($r_1 = 0,50$ и $r_2 = 0,60$) ($p < 0,05$). Дополнительно в 1-й группе выявлена положительная связь ЭТ-1 и ФВ с гормонально-метаболическими показателями ($p < 0,05$).

Результаты нашей работы доказывают, что вне зависимости от фенотипа лептинорезистентность и уровень резистина формируют метаболические нарушения у пациентов с ожирением посредством цитокиновой активации и эндотелиальной дисфункции. Повышенные значения VEGF и его связь с резистином, IL-6 и ХС ЛПВП у лиц с МЗО и нормальной чувствительностью к инсулину может говорить как об инициации процессов, направленных на формирование кардиометаболических нарушений, так и о возможной компенсаторной реакции, направленной на поддержание оптимального метаболизма.

В ходе исследования установлено, что у женщин показатели лептина и лептинорезистентности превышали таковые у мужчин при низком уровне растворимых рецепторов к лептину. Не выявлено гендерных различий уровня резистина и адипонектина в группах (табл. 4).

Таблица 4

**Гендерные особенности значений адипокинов
в группах с ожирением**

Показатель, единица измерения	Значение медианы [25; 75 %];				<i>p</i>
	ОО (<i>n</i> = 90)		МЗО (<i>n</i> = 50)		
	женщины (<i>n</i> = 55)	мужчины (<i>n</i> = 35)	женщины (<i>n</i> = 33)	мужчины (<i>n</i> = 17)	
	1	2	3	4	
Лептин, нг/мл	55,2 [43,6; 66,7]	29,7 [25,0; 33,7]	40,0 [36,0; 48,6]	12,0 [8,1; 15,4]	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$

Показатель, единица измерения	Значение медианы [25; 75 %];				<i>p</i>
	ОО (<i>n</i> = 90)		МЗО (<i>n</i> = 50)		
	женщины (<i>n</i> = 55)	мужчины (<i>n</i> = 35)	женщины (<i>n</i> = 33)	мужчины (<i>n</i> = 17)	
	1	2	3	4	
sLR, нг/мл	11,7 [9,9; 13,7]	15,0 [9,4–18,3]	12,6 [10,6; 19,7]	18,2 [14,4; 23,0]	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{3-4} = 0,001$
FLI, ед.	486,0 [326,0; 585,0]	234 [173,0; 291,0]	335,5 [250,0; 416,0]	70,1 [33,3; 91]	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,00001$
Адипонектин, нг/мл	17,9 [16,8–20,5]	17,0 [16,8–17,5]	18,7 [15,8–19,0]	17,4 [16,1–18,8]	$p_{1-2} = 0,6$ $p_{3-4} = 0,9$
Резистин, нг/мл	4,6 [3,1; 6,1]	5,0 [3,5; 7,0]	4,0 [2,8; 4,6]	3,9 [3,6; 4,3]	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{3-4} = 0,2$

У женщин повышение уровня САД и ДАД ассоциировалось с увеличением значений лептина ($r = 0,51$ и $r = 0,52$), резистина ($r = 0,32$ и $r = 0,31$) и FLI ($r = 0,52$ и $r = 0,51$), тогда как у мужчин – только с резистином ($r = 0,31$ и $r = 0,34$) ($p < 0,05$).

Проведен анализ факторов, которые могли бы прогнозировать переход метаболически здорового ожирения в метаболически осложненное ожирение. Установлено, что прогностическую роль в развитии осложненного ожирения играет пороговое значение уровня резистина более 3,4 нг/мл при чувствительности и специфичности 80,4 и 95,24 % соответственно (рис. 5).

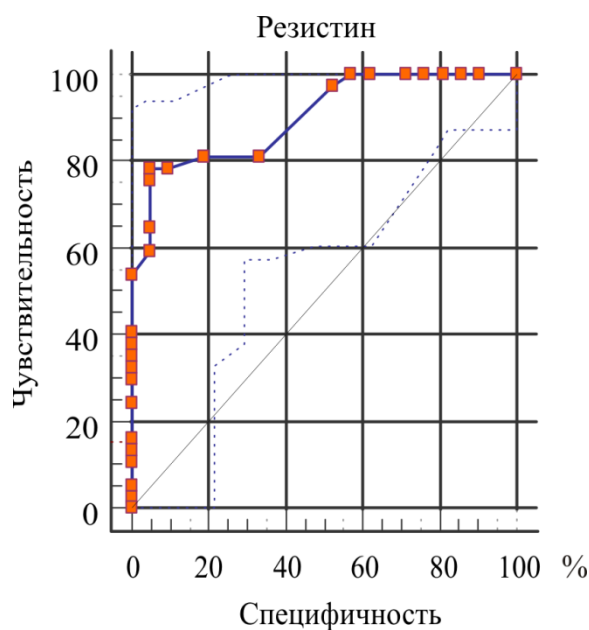


Рис. 5. Прогностическая значимость резистина в развитии осложненного ожирения (ROC-анализ)

Согласно поставленным задачам, в группах произведена оценка функционального состояния почек по расчетным формулам: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) СКД ЕРІ (по уровню креатинина) и СКФ Ноек (по уровню цистатина С сыворотки крови). Сравнительный анализ не выявил различий расчетной СКФ по формуле СКД ЕРІ между основными группами и контрольной, они находились в диапазоне оптимальных значений, тогда как расчет по формуле Ноек позволил установить незначительное снижение СКФ в 1-й и 3-й группах (рис. 6).

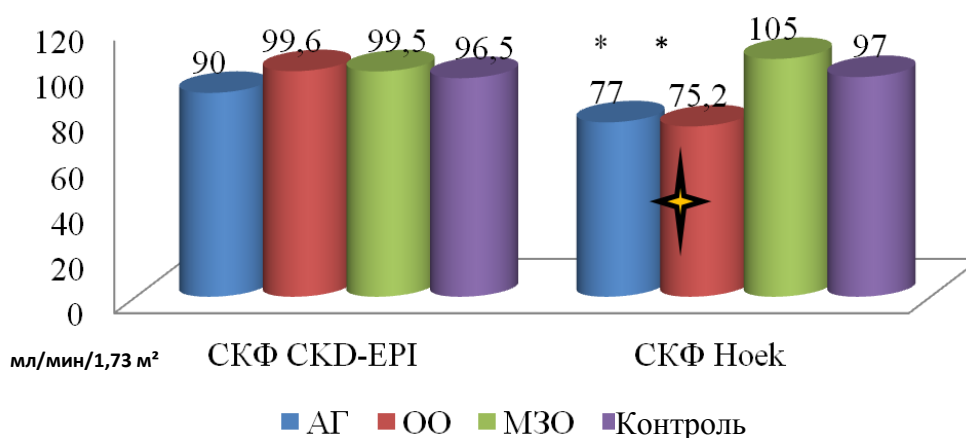


Рис. 6. Сравнительный анализ средней СКФ в группах по различным формулам в группах: ✨ – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; * – достоверность различий с группой контроля; $p < 0,05$

Расчет СКФ по формуле Ноек позволил установить больший процент больных с умеренным снижением СКФ в группах с АГ ($p = 0,01$) и большую долю лиц с гиперfiltrацией во 2-й группе (рис. 7, 8).

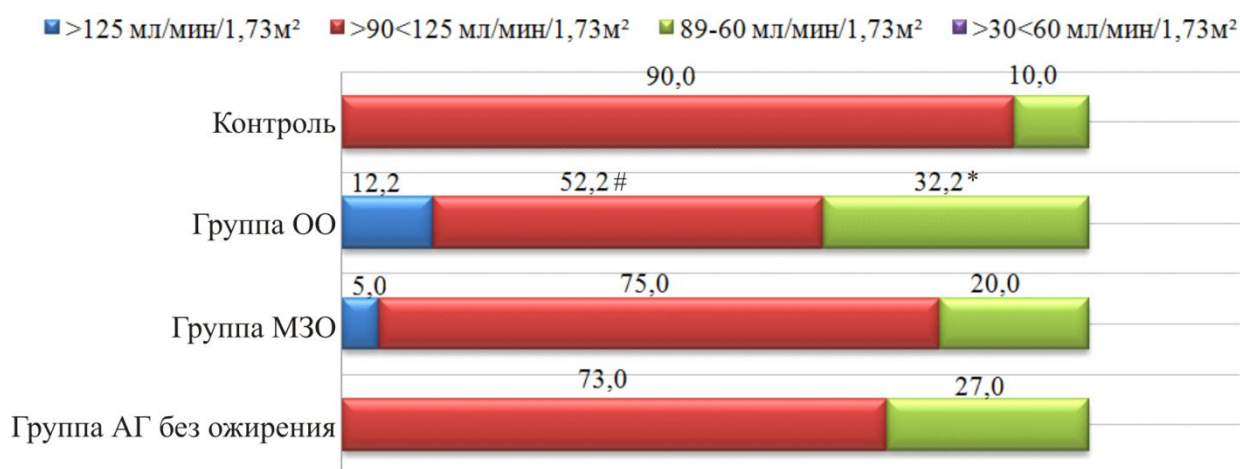


Рис. 7. Сравнительный анализ (%) СКФ по формуле СКД ЕРІ в группах: # – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; * – достоверность различий с группой контроля; $p < 0,05$



Рис. 8. Распределение (%) СКФ по формуле Ноек:

– достоверность различий между 1-й и 2-й группами;

* – достоверность различий с группой контроля; $p < 0,05$

Таким образом, можно сделать вывод, что расчет СКФ по формуле Ноек позволяет в большей степени дифференцировать отклонения от оптимальной СКФ у пациентов с ожирением и АГ.

Выявлены достоверные взаимосвязи снижения СКФ с увеличением гормонально-метаболических показателей, маркеров системного воспаления и дисфункцией эндотелия – в 1-й и 3-й группах. Следует отметить, что в группе МЗО повышение СКФ ассоциировалось с увеличением значений лептина и адипонектина, однако по мере снижения чувствительности к инсулину и повышения ДАД СКФ снижалась (табл. 5).

Таблица 5

Взаимосвязь СКФ и альбуминурии (АУ) с метаболическими параметрами, адипоцитокинами, маркерами дисфункции эндотелия

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена					
	1-я группа (ОО) ($n = 90$)		2-я группа (МЗО) ($n = 50$)		3-я группа (АГ) ($n = 30$)	
	СКФ СКД ЕПІ	АУ	СКФ СКД ЕПІ	АУ	СКФ СКД ЕПІ	АУ
ОТ, см	$r = -0,45^*$	$r = 0,33^*$	$r = 0,34^*$	$r = 0,24$	$r = 0,30^*$	$r = 0,29$
САД, мм рт. ст.	$r = -0,29^*$	$r = 0,55^*$	$r = 0,14$	$r = 0,14$	$r = -0,30$	$r = 0,30^*$
ДАД, мм рт. ст.	$r = -0,32^*$	$r = 0,70^*$	$r = 0,18$	$r = 0,24$	$r = -0,45^*$	$r = 0,60^*$

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена					
	1-я группа (ОО) (n = 90)		2-я группа (МЗО) (n = 50)		3-я группа (АГ) (n = 30)	
	СКФ СКД ЕРІ	АУ	СКФ СКД ЕРІ	АУ	СКФ СКД ЕРІ	АУ
Глюкоза, ммоль/л	$r = -0,39^*$	$r = 0,39^*$	$r = 0,28$	$r = 0,29^*$	$r = -0,36^*$	$r = 0,26$
НОМА-IR	$r = -0,40^*$	$r = 0,45^*$	$r = -0,20^*$	$r = 0,35^*$	$r = -0,40$	$r = 0,10$
ТГ, ммоль/л	$r = -0,40^*$	$r = 0,43^*$	$r = -0,48^*$	$r = 0,18$	$r = -0,32^*$	$r = 0,32^*$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$r = -0,28^*$	$r = 0,30^*$	$r = 0,28$	$r = 0,32^*$	$r = -0,28^*$	$r = 0,28$
Резистин, нг/мл	$r = -0,45^*$	$r = 0,45^*$	$r = -0,25$	$r = 0,25$	$r = -0,35^*$	$r = 0,35^*$
Лептин, нг/мл	$r = -0,44^*$	$r = 0,33^*$	$r = 0,34^*$	$r = 0,34^*$	$r = 0,25$	$r = 0,30^*$
Адипонектин, нг/мл	$r = 0,14$	$r = -0,50^*$	$r = 0,40^*$	$r = 0,10$	$r = 0,20$	$r = 0,20$
FLI, ед.	$r = -0,30^*$	$r = 0,35^*$	$r = 0,39^*$	$r = 0,29$	$r = 0,29$	$r = 0,29$
TNF- α , пг/мл	$r = -0,30^*$	$r = 0,30^*$	$r = -0,32^*$	$r = 0,20$	$r = -0,32^*$	$r = 0,27$
CRP-hs, мг/л	$r = -0,43^*$	$r = 0,32^*$	$r = -0,33^*$	$r = 0,13$	$r = -0,35^*$	$r = 0,52^*$
IL-6 пг/мл	$r = -0,32^*$	$r = -0,45^*$	$r = 0,10$	$r = 0,21$	$r = -0,33^*$	$r = 0,28$
VEGF, пг/мл	$r = -0,30^*$	$r = 0,44^*$	$r = 0,29^*$	$r = 0,54^*$	$r = 0,16$	$r = 0,28$
АУ, мг/мл	$r = -0,61^*$	–	$r = 0,11$	–	$r = -0,40^*$	–
ФВ, %	$r = -0,34^*$	$r = 0,11$	$r = 0,09$	$r = 0,01$	$r = -0,19$	$r = 0,19$

Примечание: * – достоверность связи, $p < 0,05$.

Согласно национальным рекомендациям, АУ до 30 мг/л является вариантом нормы (А1), тогда как высокому уровню АУ соответствуют значения 30–299 мг/л (А2). Альбуминурия более 30 мг/мл установлена у 24 % больных 1-й группы и у 13 % пациентов 3-й группы при отсутствии таковых во 2-й и группе контроля. В группах с ожирением по мере нарастания инсулино- и лептинорезистентности и повышения уровня мочевой кислоты установлено увеличение АУ, в группах с АГ получена положительная связь с уровнем АД, резистином и маркерами эндотелиальной дисфункции, в группе с ОО установлены дополнительные ассоциации с цитокинами (см. табл. 5).

Сравнительный анализ маркеров раннего клубочкового и канальцевого повреждения в группах показал превышение всех показателей в группе ОО относительно других групп. Следует отметить, что в группе МЗО уровни цистатина С крови, мочевой экскреции коллагена IV типа, маркеров тубулярного повреждения – NGAL и LI-18 мочи не отличались от показателей здоровых лиц (табл. 6).

Таблица 6

Показатели функционального состояния почек, маркеры ранней клубочковой и канальцевой дисфункции в группах (Me [25–75 %])

Показатель	1-я группа (n = 90)	2-я группа (n = 50)	3-я группа (n = 30)	4-я группа (n = 50)	p
Mann – Whitney U-test					
Цистатин С, нг/мл	1112 [757,0; 1400,0]	870 [700,0; 1000,0]	990 [700,0; 1110,0]	846 [700,0; 928,0]	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-4} = 0,02$
Альбуми- нурия, мг/мл	28 [20; 31,0]	14 [5,3; 25,0]	24 [15,0; 26,0]	10 [5,3; 14,3]	$p_{1-2;1-4} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,02$ $p_{2-4} = 0,04$ $p_{3-4} = 0,01$
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]	$p_{1-2;1-4} =$ $= 0,00001$ $p_{2-4} = 0,01$ $p_{1-3;3-4} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,04$
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]	$p_{1-3;1-2} = 0,04$ $p_{1-4} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,01$
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]	$p_{1-2;1-4} = 0,03$ $p_{3-4} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,04$
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]	$p_{1-2;1-3;1-4} = 0,01$
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]	$p_{1-2;1-3;1-4} = 0,03$ $p_{3-2;3-4} = 0,04$
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]	$p_{1-2;1-4} = 0,03$ $p_{3-2;3-4} = 0,03$

Примечание: в таблице указаны только достоверные межгрупповые различия.

Обращает на себя внимание тот факт, что во 2-й группе у больных с сохраненной чувствительностью к инсулину уровень мочевого VEGF,

маркера клубочковой дисфункции, превышал показатели группы контроля, тогда как мочевая экскреция цистатина С превышала контрольные только в подгруппе со сниженной чувствительностью к инсулину (рис. 9).

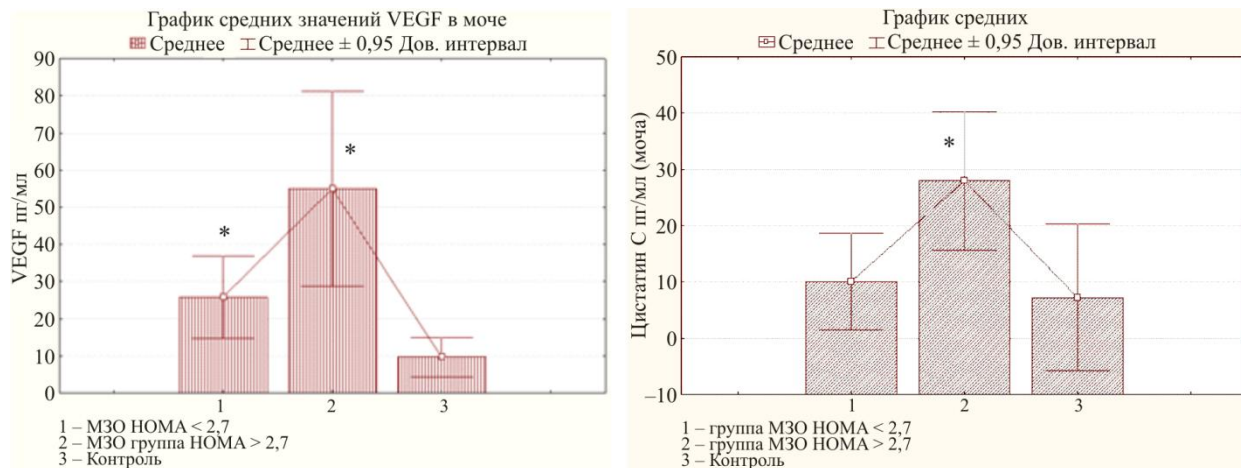


Рис. 9. Сравнительный анализ значений мочевого VEGF и цистатина С в подгруппах МЗО с разной чувствительностью к инсулину:
* – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля

Повышение мочевого экскреции VEGF в группах с ожирением ассоциировалось с увеличением инсулинорезистентности ($r_1 = 0,45$, $r_2 = 0,51$), лептинорезистентности ($r_1 = 0,50$ и $r_2 = 0,45$), повышением уровня IL-6 ($r_1 = 0,32$, $r_2 = 0,39$) и ЭТ-1 ($r_1 = 0,30$, $r_2 = 0,50$); дополнительно в 1-й группе установлены связи с резистином ($r = 0,35$), TNF- α ($r = 0,30$), CRP-hs ($r = 0,35$) и ЭТ-1 ($r = 0,30$).

В ходе исследования установлено, что при равных значениях АУ больных АГ в 1-й группе определялась более высокая экскреция коллагена IV типа (маркера нефросклероза) (3,0 [0,06; 1,9] и 0,5 [0,03; 1,5] мкг/ммоль креатинина; $p = 0,01$), при этом в 3-й группе показатель превышал значения 2-й и группы контроля ($p < 0,05$). Сравнительный анализ не выявил различий экскреции коллагена IV типа между 2-й и контрольной группами (0,3 [0,06; 1,9] и 0,2 [0,03; 1,5] мкг/ммоль креатинина; $p < 0,05$).

В 1-й группе увеличение мочевого экскреции коллагена IV типа положительно коррелировало с уровнем АУ ($r = 0,60$), IL-6 ($r = 0,52$), CRP-hs ($r = 0,40$), TNF- α ($r = 0,41$), ФВ ($r = 0,54$), NGAL ($r = 0,40$), мочевыми цистатином С и VEGF ($r = 0,31$ и $r = 0,50$;) и отрицательно – с СКФ ($r = -0,30$) ($p < 0,05$).

У лиц с ожирением повышение мочевого экскреции цистатина С ассоциировалось с увеличением степени абдоминального ожирения ($r_1 = 0,41$, $r_2 = 0,30$), инсулинорезистентности ($r_1 = 0,50$, $r_2 = 0,42$), лептинорезистентности ($r_1 = 0,31$, $r_2 = 0,29$), уровнем резистина ($r_1 = 0,40$, $r_2 = 0,31$), мочевого кислоты ($r_1 = 0,31$, $r_2 = 0,30$) и мочевым VEGF ($r_1 = 0,50$, $r_2 = 0,60$) ($p < 0,05$).

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что у больных ожирением в отсутствии клинических признаков ХБП и при оптимальной СКФ и альбуминурии выявлены признаки ренальной дисфункции. Мочевой уровень цистатина С является ранним индикатором субклинического канальцевого, а мочевая экскреция цистатина С – маркером клубочкового повреждения у больных ожирением. Иницирующим фактором формирования ранних тубулярных и клубочковых нарушений у лиц с метаболически здоровым ожирением является эндотелиальная дисфункция, которая усугубляется по мере прогрессирования инсулино- и лептинорезистентности.

В группах с АГ маркеры тубулярного повреждения (NGAL, IL-6, IL-18) положительно коррелировали с уровнем АД, АУ и маркерами дисфункции эндотелия, в группе ОО дополнительно установлены положительные взаимосвязи с адипоцитокинами, коллагеном IV типа и отрицательная связь с СКФ (табл. 7). В группе МЗО значимых ассоциаций не получено.

Таблица 7

Взаимосвязь маркеров канальцевой дисфункции с изучаемыми параметрами в группах с АГ

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена					
	1-я группа (ОО) ($n = 90$)			3-я группа (АГ) ($n = 30$)		
	NGAL	IL-6	IL-18	NGAL	IL-6	IL-18
САД, мм рт. ст.	$r = 0,45^*$	$r = 0,29^*$	$r = 0,29^*$	$r = 0,39$	$R = 0,29^*$	$r = 0,27^*$
ДАД, мм рт. ст.	$r = 0,50^*$	$r = 0,24$	$r = 0,24$	$r = 0,47$	$r = 0,20$	$r = 0,24$
НОМА-IR	$r = 0,28^*$	$r = 0,29^*$	$r = 0,29^*$	$r = 0,26$	$r = 0,27$	$r = 0,26$
Резистин, нг/мл	$r = 0,37^*$	$r = 0,26$	$r = 0,36^*$	$r = 0,27$	$r = 0,16$	$r = 0,22$
TNF- α , пг/мл	$r = 0,30^*$	$r = 0,30^*$	$r = 0,29^*$	$r = 0,10$	$r = 0,28$	$r = 0,20$
CRP-hs, мг/л	$r = 0,43^*$	$r = 0,27^*$	$r = 0,40^*$	$r = 0,17$	$r = 0,25$	$r = 0,23$
ЭТ-1, фмоль/мл	$r = 0,30^*$	$r = 0,30^*$	$r = 0,28^*$	$r = 0,32^*$	$r = 0,27$	$r = 0,37^*$
ФВ, %	$r = 0,27^*$	$r = 0,13$	$r = 0,32^*$	$r = 0,21$	$r = 0,11$	$r = 0,29^*$

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена					
	1-я группа (ОО) (n = 90)			3-я группа (АГ) (n = 30)		
	NGAL	IL-6	IL-18	NGAL	IL-6	IL-18
VEGF (моча), пг/мл	$r = 0,58^*$	$r = 0,45^*$	$r = 0,25$	$r = 0,28$	$r = 0,25$	$r = 0,24$
Цистатин С (моча), нг/мл	$r = 0,70^*$	$r = 0,42^*$	$r = 0,52^*$	$r = 0,80$	$r = 0,32^*$	$r = 0,70^*$
Коллаген IV типа, мкг/ммоль креат.	$r = 0,40^*$	$r = 0,20$	$r = 0,40^*$	$r = 0,29$	$r = 0,20$	$r = 0,24$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$r = -0,34^*$	$r = 0,20$	$r = -0,30^*$	$r = -0,27$	$r = -0,29$	$r = -0,28$
АУ, мг/мл	$r = 0,35^*$	$r = 0,38^*$	$r = 0,30^*$	$r = 0,30^*$	$r = 0,28^*$	$r = 0,30^*$

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таким образом, можно констатировать, что сочетание ожирения с АГ в большей степени оказывает негативное влияние на клубочковый и канальцевый эпителий посредством адипоцитокиновой активации и эндотелиальной дисфункции, что проявляется наибольшими значениями маркеров канальцевого повреждения и их связью с коллагеном IV типа и сниженным функциональным состоянием почек. В ходе исследования разработана математическая мультифакторная модель для прогнозирования развития осложненного ожирения с ранним нарушением функции почек по пороговым значениям глюкозы ($> 5,5$ ммоль/л), CRP-hs ($> 4,6$ мг/л) и VEGF ($> 56,7$ пг/мл) мочи (рис. 10).

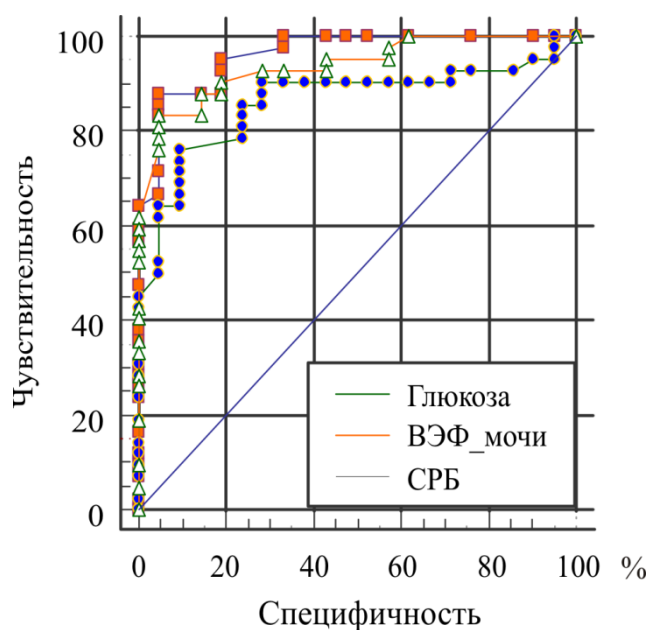


Рис. 10. ROC-анализ для предикторных маркеров

Уравнение множественной регрессии:

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

где Y – прогнозируемое значение прогрессирования ожирения и ренальных нарушений, $-0,8258$ – константа; $0,3636$, $0,0077$ и $0,0556$ – коэффициенты показателей X_1 , X_2 , X_3 ; X_1 – глюкоза крови (ммоль/л), X_2 – CRP-hs (мг/л), X_3 – VEGF (пг/мл).

В результате тестирования модели была получена точка разделения вероятности, равная $1,9$ ($\geq 1,9$ – есть вероятность формирования осложненного ожирения с нарушением функции почек, менее $1,9$ – вероятность развития доклинической ренальной дисфункции низкая). 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 – $85,7$ %, воспроизводимость – $93,3$ %.

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

Согласно поставленным задачам, в группах проведено генетическое исследование, которое выявило следующие особенности: носительство генотипа GG-варианта гена IL-6 (C174G) ассоциировалось с наличием ожирения и АГ ($p = 0,04$; $OR = 2,00$) и чаще регистрировалось у больных с высокой АУ ($p = 0,04$; $OR = 2,50$).

Исследование полиморфизма гена TNF- α (-308GA) установило преобладание носительства генотипа GA у больных с сочетанием АГ и ожирения в сравнении с группой контроля ($p = 0,002$; $OR = 4,03$), тогда как минорная гомозигота AA выявлена только у больных с ОО ($p = 0,01$; $OR = 3,1$), а носительство аллеля A ассоциировалось со снижением СКФ ($p = 0,04$; $OR = 1,06$).

Изучение полиморфизма гена VEGFA (G634C) в группах пациентов с сочетанием АГ и ожирения установило преобладание носительства минорного аллеля C ($p = 0,028$; $OR = 1,89$), также значимо чаще в группах встречался генотип GC ($p = 0,04$; $OR = 1,83$). Обращает на себя внимание тот

факт, что носительство минорной гомозиготы *CC* преобладало у лиц с *ОО* ($p = 0,04$; $OR = 1,87$) и высокой *АУ* ($p = 0,04$; $OR = 1,2$).

Определение полиморфизма гена *AGTRI* (*АП66С*) показало, что во всех когортах преобладало носительство мажорного аллеля *A* в виде генотипа *AA* ($p > 0,05$). Носительство аллеля *C* в виде варианта *AC* значимо чаще встречалось у пациентов с высокой *АУ* ($p = 0,04$; $OR = 1,25$).

Исследование распространенности генотипов и аллелей полиморфизма (*C-344T*) гена *CYP11B2* не выявило статистически значимых различий между группой контроля и 2-й группой. Носительство *ТТ*-генотипа полиморфизма гена *CYP11B2* (*C-344T*) ассоциировалось с развитием *ОО* и *АГ* ($p = 0,04$; $OR = 2,0$).

При изучении комбинаций аллельных вариантов полиморфизма *Gly389Arg* гена *ADRB1* в группе *ОО* отмечено статистически значимое преобладание носительства генотипа *CG* в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$; $OR = 7,0$). Достоверных различий между группой *МЗО* и когортой здоровых не выявлено.

В группах пациентов с ожирением преобладало носительство генотипа *GG* полиморфизма гена *ADRB2* (*Arg16Gly*) в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$; $OR = 3,67$).

Установлены корреляции носительства исследуемых полиморфизмов генов с величиной изучаемых факторов: так, полиморфизм *C174G* гена *IL-6* был связан с уровнем *ХС ЛПНП*, *TNF- α* и *IL-18* в моче; полиморфизм *G308A* гена *TNF- α* ассоциирован с уровнем *АД*, *СКФ*, продукцией лептина, *TNF- α* и *IL-6*; ген *VEGFA-G634C* – с уровнем *САД*, *СКФ*, уровнем инсулина, резистина, *IL-6* в крови, *VEGF* крови и мочи, коллагеном *IV* типа, *АУ* и *НОМА-IR*.

У пациентов с ожирением выявлено носительство полиморфизма генов цитокинов, эндотелиальной дисфункции и адренергических рецепторов, что может являться наследственным фактором формирования определенного фенотипа.

Все пациенты были мотивированы на снижение веса, нормализацию *АД*. В динамике после 6-месячной комплексной терапии в группах у всех больных достигнуты целевые значения *АД*, улучшение метаболических показателей при снижении веса. Однако эффективное снижение массы тела

(> 5 % от исходного значения) во 2-й группе составило 75 %, что было достоверно выше, чем в 1-й – 54 % ($\chi^2 = 4,1$; $p = 0,04$).

В динамике, независимо от фенотипа ожирения, на фоне уменьшения ИМТ, ОТ установлено снижение жировой массы приблизительно на 15 % – в 1-й группе (с $42,9 \pm 6,9$ до $35,7 \pm 6,7$ кг) и во 2-й (с $35,0 \pm 4,1$ до $30,0 \pm 1,2$ кг) ($p = 0,0001$); уменьшение общей жидкости около 5 % в 1-й (с $40,6 \pm 5,1$ до $37,2 \pm 2,6$ кг) и во 2-й группах (с $36,1 \pm 2,7$ до $34,4 \pm 2,1$ кг) ($p = 0,01$); внеклеточной жидкости в 1-й (с $17,1 \pm 2,2$ до $13,5 \pm 0,9$ кг; $p = 0,02$) и во 2-й группах (с $16,0 \pm 2,6$ до $15,0 \pm 1,8$ кг; $p = 0,04$). Отметим, что доля АКМ в ходе лечения не снизилась и составила $53,1 \pm 2,2$ % – в 1-й группе и $56,2 \pm 2,7$ % – во 2-й ($p > 0,05$), что подтверждает увеличение двигательной активности пациентов в группах.

В группах с ожирением через 6 месяцев комплексной терапии зафиксировано уменьшение уровня адипоцитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и степени инсулино- и лептинорезистентности. Кроме того, выявлено, что уровень резистина снизился только во 2-й группе (табл. 8).

Таблица 8

**Динамика адипоцитокинов, метаболических индексов и маркеров
эндотелиальной дисфункции в группах с ожирением**

Параметр	ОО	ОО	МЗО	МЗО	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 88)	(<i>n</i> = 88)	(<i>n</i> = 48)	(<i>n</i> = 48)	
	исходно	динамика	исходно	динамика	
	1	1°	2	2°	
Лептин, нг/мл	46,5 [29; 64]	29 [20,0–37,0]	36,0 [29,0; 43,0]	25,7 [18,5–35,1]	$p_{1-1} = 0,001$ $p_{2-2} = 0,001$
sRL, нг/мл	13,8 [11,8; 14,0]	14,7 [12,4–17,8]	14,2 [12; 20]	16,0 [13,8; 19,5]	$p_{1-1} = 0,001$ $p_{2-2} = 0,001$
Резистин, нг/мл	4,6 [3,6; 6,1]	4,2 [3,0; 5,4]	3,4 [2,5; 3,9]	2,8 [1,9; 3,0]	$p_{1-1} = 0,05$ $p_{2-2} = 0,02$
Адипонек- тин, мкг/мл	18,7 [15,8; 19,0]	19,3 [16,8; 19,1]	20,5 [16,3; 20,7]	21,0 [18,0; 20,7]	$p_{1-1} = 0,06$ $p_{2-2} = 0,07$
FLI	324 [164; 452]	238,2 [116,1–333,2]	250 [200; 340]	148 [100; 310]	$p_{1-1} = 0,001$ $p_{2-2} = 0,001$
НОМА-IR	4,3 [2,9; 5,4]	2,9 [2,0–3,7]	2,6 [2,0; 3,0]	2,0 [1,6; 2,5]	$p_{1-1} = 0,01$ $p_{2-2} = 0,01$
IL-6, пг/мл	3,0 [2,4; 4,0]	2,1 [1,0; 2,7]	2,2 [0,2; 3,0]	1,5 [0,2; 2,0]	$p_{1-1} = 0,01$ $p_{2-2} = 0,01$

Параметр	ОО (n = 88)	ОО (n = 88)	МЗО (n = 48)	МЗО (n = 48)	p
	исходно	динамика	исходно	динамика	
	1	1°	2	2°	
TNF- α	3,6[2,3; 6,0]	2,8 [2,1; 4,6]	3,0 [1,9; 3,6]	1,8 [1,0; 2,5]	$p_{1-1^\circ}=0,01$ $p_{2-2^\circ}=0,01$
CRP-hs	5,2 [3,8; 7,8]	4,0 [2,8; 6,3]	2,8 [2,9; 4,2]	2,0 [1,8; 4,0]	$p_{1-1^\circ}=0,01$ $p_{2-2^\circ}=0,01$
VEGF (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]	$p_{1-1^\circ}= 0,001$ $p_{2-2^\circ}=0,01$
ЭТ-1	0,9 [0,3; 2,3]	0,5 [0,2; 2,1]	0,5 [0,02; 0,7]	0,3 [0,01–0,5]	$p_{1-1^\circ}=0,03$ $p_{2-2^\circ}=0,08$

Вне зависимости от фенотипа ожирения снижение веса в сочетании с оптимизацией метаболического профиля, уменьшением адипоцитокиновой активности и проявлений эндотелиальной дисфункции ассоциировалось с улучшением функции почек и редукцией мочевой экскреции маркеров клубочкового и канальцевого повреждения (табл. 9).

Таблица 9

**Динамика функционального состояния почек, маркеров
клубочковой и канальцевой дисфункции в группах с ожирением**

Параметр	ОО (n = 88)		МЗО (n = 48)		p
	исходно	динамика	исходно	динамика	
	1	1°	2	2°	
СКФ, мл/мин/ 1,7 м ² (СКД EPI)	96,6 [86,0; 110,0]	101 [89,0; 110,0]	99,5 [80,0; 109,0]	108 [89,0; 115,0]	$p_{1-1^\circ}= 0,01$ $p_{2-2^\circ}= 0,01$
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]	$p_{1-1^\circ}= 0,01$ $p_{2-2^\circ}= 0,02$
Цистатин С, нг/мл (кровь)	1112 [757,0;1400,0]	890 [724; 925]	870 [700,0; 1000,0]	775 [690,0; 828,0]	$p_{1-1^\circ}= 0,01$ $p_{2-2^\circ}= 0,01$
АУ, мг/мл	28 [20; 31,0]	16,8 [10; 26]	14 [5,3;25,0]	10 [5,3; 20,0]	$p_{1-1^\circ}= 0,01$ $p_{2-2^\circ}= 0,05$
VEGF (моча)	100,2 [30,1; 150,6]	55,3 [50,0; 90,5]	24,4 [18,0; 68,0]	22,2 [20,0–28,1]	$p_{1-1^\circ}= 0,01$ $p_{2-2^\circ}= 0,02$
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]	$p_{1-1^\circ}= 0,01$ $p_{2-2^\circ}= 0,02$
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]	$p_{1-1^\circ}= 0,04$ $p_{2-2^\circ}= 0,7$

Обратим внимание, что в группе ОО при снижении веса более 15 % от исходного на фоне улучшения функционального состояния почек и снижения мочевого VEGF и АУ выявлено достоверное повышение мочевой экскреции цистатина С и IL-18, что требует дальнейшего изучения и анализа (рис. 11).

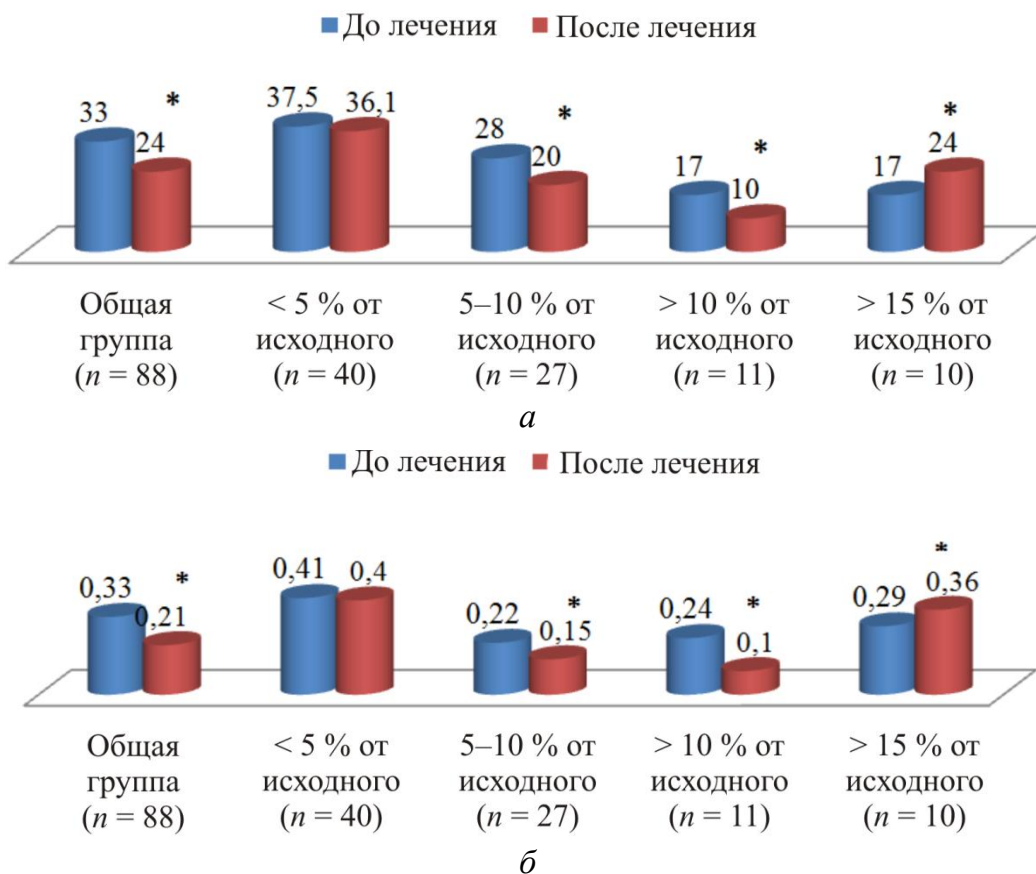


Рис. 11. Динамика уровня мочевой экскреции: *а* – цистатина С; *б* – IL-18

Таким образом, можно предположить, что быстрое снижение массы тела (более 15 % от исходного за 6 месяцев) оказывает негативное влияние на канальцевый эпителий, что требует дифференцированного подхода к терапии ожирения с обязательным контролем тубулярной функции и скорости редукции массы тела.

Сравнительный анализ динамики исходных значений всех изучаемых показателей у пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 5\%$ ($n = 84$) и не достигших этого результата ($n = 57$), проведенный с целью установления критериев эффективного ответа на терапию, показал, что пациенты 1-й группы, не достигшие целевых значений снижения массы тела ($> 5\%$ от исходного значения), изначально характеризовались более высоким уровнем резистина, цитокинов, сниженной СКФ, повышенными значениями

сывороточных и мочевых уровней VEGF и цистатина С, мочевого IL-18, при этом метаболические параметры, уровень АД и альбумина в моче не отличались от таковых у больных, достигших большей степени редукции массы тела. С целью оптимизации терапевтического воздействия нами проведен анализ факторов, которые могли бы прогнозировать эффективное снижение веса (> 5% от исходной массы тела) у больных ожирением. В ходе проведенного ROC-анализа установлено, что наибольшую прогностическую значимость, вне зависимости от фенотипа ожирения, имеет уровень FLI менее 291 ед. (чувствительность и специфичность 97,4 и 88,9 % соответственно; патент № 2646819, G01N 33/48) (рис. 12).

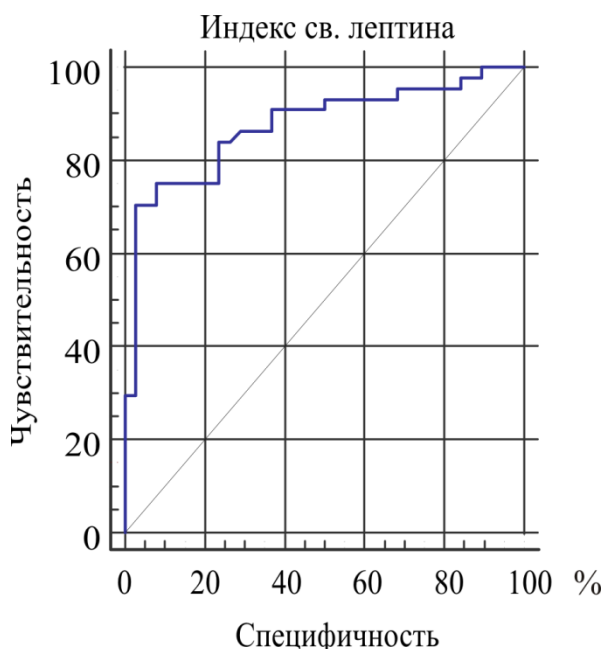


Рис. 12. ROC-анализ для FLI как предиктора эффективного снижения веса

В ходе исследования было установлено, что у больных, не эффективно снижающих вес, исходно были ниже значения доли АКМ и выше значения резистина, TNF, CRP-hs и VEGF крови. С помощью ROC-анализа определены точки разделения для данных показателей в качестве предикторов неэффективного снижения веса (рис. 13).

Так, доля АКМ менее 57,6 %, уровень резистина более 5,6 нг/мл, значения CRP-hs более 3 мг/л, TNF более 3,6 пг/мл и VEGF крови более 309 пг/мл (с чувствительностью 58–92 % и специфичностью 73–100 %) являются неблагоприятными маркерами эффективного снижения веса у больных осложненным ожирением.

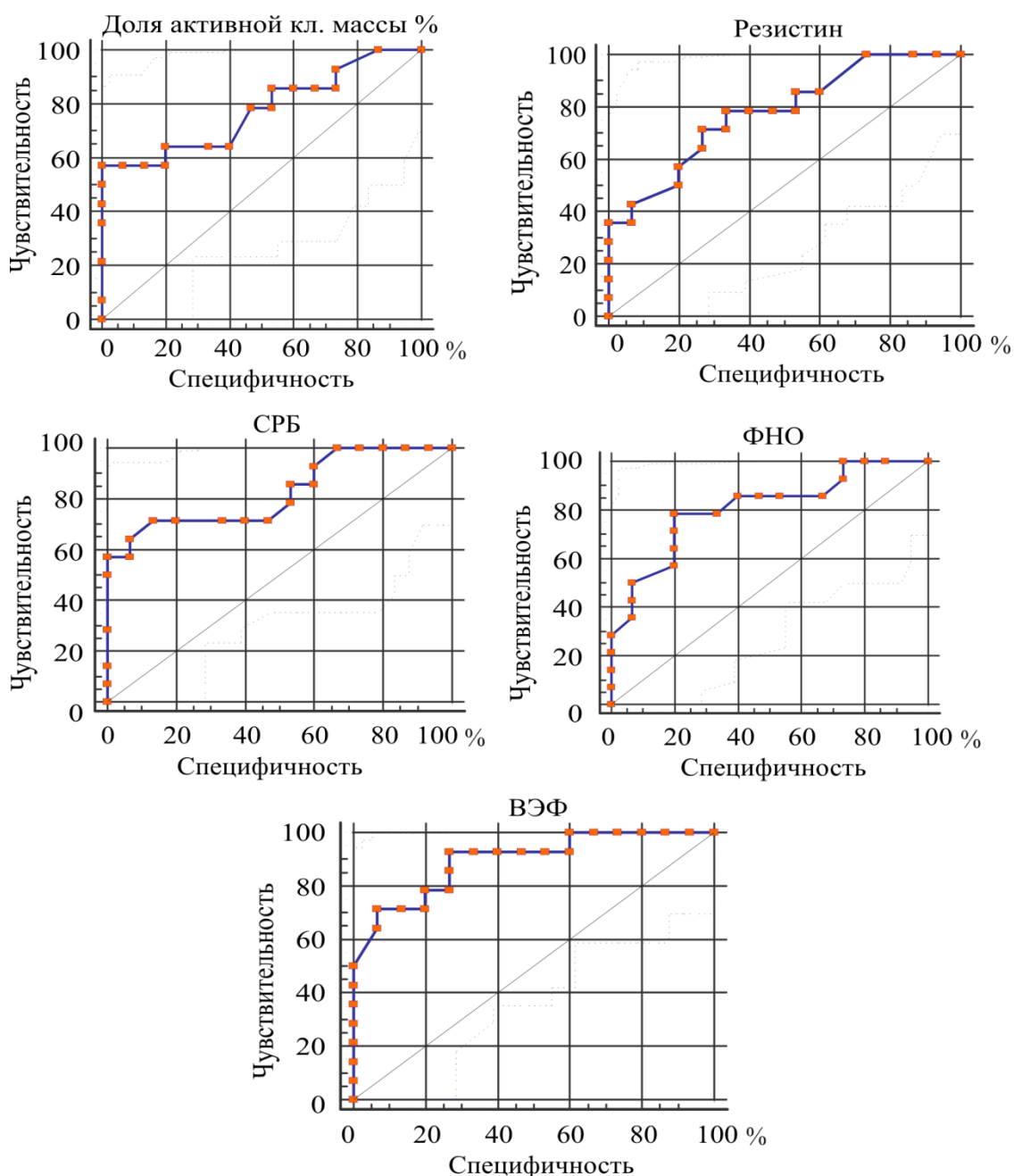


Рис. 13. ROC-кривые для предикторных параметров в группе с осложненным ожирением

На основании научных данных и результатов проведенного исследования сформирована концепция развития фенотипов ожирения и формирования кардиоренального континуума. Взаимосвязь метаболических, гормональных и генетических факторов определяют фенотипические варианты ожирения: метаболически здоровое ожирение с сохраненной чувствительностью к инсулину, метаболически здоровое ожирение с инсулин- и лептинорезистентностью, метаболически осложненное ожирение и метаболические изменения без ожирения. Генетической предпосылкой к

формированию фенотипа ожирения является носительство полиморфизма генов хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и адренергических рецепторов. Генетическая предрасположенность реализуется в фенотип метаболически осложненного ожирения через адипоцитокиновую активацию и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, формирующих основу почечного поражения. Эффективность ответа на терапевтическое вмешательство, направленное на снижение массы тела, зависит от исходной степени воспаления жировой ткани, что определяет необходимость дифференцированного подхода к терапии.

Выводы

1. Величина индекса массы тела не определяет фенотип ожирения. У пациентов с осложненным ожирением доля жировой массы выше, чем при метаболически здоровом ожирении 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 ожирением характерно увеличение процента общей и внеклеточной жидкости, ассоциирующихся с уровнем артериального давления и мочевой экскрецией маркеров канальцевой дисфункции. Пациенты с осложненным ожирением по мере прогрессирования метаболических и гормональных нарушений, эндотелиальной дисфункции, повышения артериального давления демонстрируют снижение вариабельности 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. Стратификация 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 гиперфильтрации. 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 дисфункцией. Применение построенной прогностической модели вероятности формирования почечной дисфункции у пациентов 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 IL-6 (C174G), TNF- α (G308A), VEGFA (G634C), ADRB1 (Gly389Arg) может служить дополнительным критерием прогнозирования 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 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 увеличении 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 персонализированного подбора программы профилактики и лечения следует выявлять уровень резистина для определения степени риска развития осложненного ожирения.

3. Для диагностики ранних нарушений функции почек у больных 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 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. Персонализированный подход профилактики ожирения предполагает генетический анализ. Предикторами развития ожирения следует считать носительство GA-варианта 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 ожирением является значение индекса свободного лептина менее 291 единицы. Для пациентов 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 работ, опубликованных по теме диссертации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ

1. Васкулоэндотелиальный фактор роста и липокалин-2 как маркеры раннего повреждения нефрона у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением / **С.Г. Шулькина**, Е.Н. Смирнова, В.В. Щекотов, А.А. Антипова // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 148–152. (Scopus)

2. **Шулькина, С.Г.** Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом // Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 1. – С. 30–34. (Scopus)

3. **Шулькина, С.Г.** Вегетативная регуляция и эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, Е.А. Лоран, С.Г. Шулькина // Клиническая медицина. – 2017. – №6 (95). – С. 548–552. (Scopus)

4. **Шулькина, С.Г.** Биомаркеры системного воспаления и полиморфизм генов – TNF α -308GA (rs 1800629) и IL-6 -174CG (rs 1800795) в

оценке функционального состояния почек у больных с ожирением / С.Г. Шулькина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 11 (62). – С. 666–671. (Scopus)

5. **Шулькина, С.Г.** Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных с артериальной гипертензией и ожирением / С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23 (6). – С. 552–560. (Scopus)

6. **Шулькина, С.Г.** Нефропротективные эффекты лизиноприла в терапии больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением / С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 2 (14). – С. 218–223. (Scopus)

7. **Шулькина, С.Г.** Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 4. – С. 382–388.

8. **Шулькина, С.Г.** Метаболически здоровое ожирение – фокус на эндотелий и воспаление / С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова // Терапия. – 2018. – № 3. – С. 30–35.

9. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени / И.А. Булатова, А.П. Щекотова, К.Н. Карлышева, **С.Г. Шулькина**, Е.А. Калугина // Пермский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 86–93.

10. Значение фактора роста эндотелия сосудов при эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом / **С.Г. Шулькина**, Е.А. Лоран, Е.Н. Смирнова, О.Н. Турунцева // Пермский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 79–85.

11. **Шулькина, С.Г.** Гендерные особенности уровня лептина, растворимых рецепторов лептина и резистина у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / С.Г. Шулькина // Пермский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 44–49.

12. **Шулькина, С.Г.** Динамика уровня гормонов при снижении массы тела у женщин с ожирением / Н.В. Аникина, Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина // Врач. – 2016. – № 4. – С. 53–55.

13. **Шулькина, С.Г.** Дисфункция эндотелия у женщин с ожирением в раннем постменопаузальном периоде / Е.Н. Смирнова, О.Н. Турунцева, С.Г. Шулькина // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 1 (53). – С. 23–27.

14. Особенности эндотелиальной и вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, Е.А. Лоран, **С.Г. Шулькина**, С.Ю. Подтаев // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С. 1–7.

15. Сравнение расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации у больных с метаболическим синдромом / В.В. Щекотов, **С.Г. Шулькина**, А.А. Антипова, Н.Ю. Коломеец, Е.А. Ноговицина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–3. – С. 615–618.

16. Исследование функции эндотелия с помощью холодовой пробы у пациентов с метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, Е.А. Лоран, **С.Г. Шулькина**, С.Ю. Подтаев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1113.

17. Васкулоэндотелиальный фактор роста как маркер эндотелиальной дисфункции и раннего повреждения почек у больных метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, **С.Г. Шулькина**, В.В. Щекотов, А.А. Антипова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 87–95.

18. **Шулькина, С.Г.** Клиническое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в диагностике функционального состояния почек у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением / С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова, В.Г. Желобов // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 19–24.

19. **Шулькина, С.Г.** Взаимосвязь адипокинов с функциональным состоянием почек у больных с ожирением, ассоциированным с артериальной гипертензией / С.Г. Шулькина // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 25–30.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации
в международных изданиях, входящих в реферативные базы
данных и системы цитирования**

20. Relationship between skin blood flow regulation mechanisms and vascular endothelial growth factor in patients with metabolic syndrome / E. Smirnova,

S. Shulkina, E. Loran, S. Podtaev, N. Antonova // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2017. doi: 10.3233/CH-170247. (WoS, PubMed)

21. Endothelial dysfunction and reduced heart rate variability in patients with metabolic syndrome / E. Smirnova, E. Loran, **S. Shulkina**, S. Podtaev, M. Trushin // *Italian journal of medicine*. – 2018. – № 1. – P. 51–56. (WoS, Scopus)

22. **Shulkina, S.G.** The Functional State of The Kidneys And Endothelial Dysfunction In Patients With Arterial Hypertension / S.G. Shulkina, E.N. Smirnova, M.V. Trushin // *Biomedical and Pharmacology Journal*. – 2016. – № 1 (9). – P. 55–60. (Scopus)

23. **Shulkina, S.G.** Interrelation of Adipokines with Functional State of Kidneys in Patients with Metabolic Syndrome / S.G. Shulkina, E.N. Smirnova, M.V. Trushin // *Biology and Medicine*. – 2016. – № 7 (8). – P. 3–5. (Scopus)

24. **Shulkina, S.** Effect of weight loss on soluble leptin receptor, the free leptin index and vascular endothelial growth factor in patients with metabolic syndrome / S. Shulkina, E. Smirnova // *Obes. Facts*. – 2016. – Vol. 9 (Suppl 1). – P. 92. (Pub. Med.).

25. **Shulkina, S.** Interrelation between urine VEGF and plasma adipokines with kidney function in patients with metabolic syndrome / S. Shulkina, E. Smirnova // *Obes. Facts*. – 2017. – Vol. 10 (Suppl 1). – P. 79. (Pub. Med.).

Список работ, опубликованных по теме диссертации в других изданиях

26. **Шулькина, С.Г.** Васкулоэндотелиальный фактор роста как маркер эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина, Е.А. Лоран // *Медиаль*. – 2015. – № 3 (17). – С. 121–124.

27. **Шулькина, С.Г.** Вегетативная регуляция и эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина, Е.А. Лоран // *Медиаль*. – 2015. – № 3 (17). – С. 113–116.

28. Нарушение регуляции микрососудистого тонуса у пациентов с метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина, Е.А. Лоран, С.Ю. Подтаев // Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса; ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России / ОО «Российская ассоциация эндокринологов»; Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2015. – С. 262.

29. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, **С.Г. Шулькина**, Е.А. Лоран, С.Ю. Подтаев // XIX Зимняя школа по механике сплошных сред. – Пермь, 2015. – С. 295.

30. **Шулькина, С.Г.** Эндотелиальная дисфункция и вегетативная регуляция при метаболическом синдроме / Е.А. Лоран, Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина // Материалы VII Всероссийского конгресса эндокринологов «Достижения персонализированной медицины – результат практического здравоохранения завтра». – М., 2016. – С. 273.

31. **Шулькина, С.Г.** Гендерные особенности содержания адипокинов у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина, Е.А. Лоран // Материалы VII Всероссийского конгресса эндокринологов «Достижения персонализированной медицины – результат практического здравоохранения завтра». – М., 2016. – С. 246.

32. **Шулькина, С.Г.** Изменение уровня резистина и индекс свободного лептина при снижении массы тела у больных с метаболическим синдромом / С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова // Материалы III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». – М., 2017. – С. 260.

33. **Шулькина, С.Г.** Биомаркеры раннего повреждения почек у больных с метаболически осложненным ожирением / С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова // Материалы VIII Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века». – М., 2018. – С. 217.

34. **Шулькина, С.Г.** Васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов и липокалин как маркеры нефропатии у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова, В.В. Щекотов // Материалы X национального конгресса терапевтов. – М., 2015. – С. 185.

35. Маркеры раннего повреждения нефрона у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска / **С.Г. Шулькина**, Е.Н. Смирнова, В.В.Щекотов, А.А. Антипова // Материалы X национального конгресса терапевтов. – М., 2015. – С. 186.

36. **Шулькина, С.Г.** Дисфункция эндотелия у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением / С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова // Материалы XXVI Российского симпозиума с международным участием. – Ижевск, 2016. – С. 219–221.

Шулькина, С.Г. Способ прогнозирования эффективности снижения массы тела у больных с ожирением: патент № 2646819 Российская Федерация, G01N 33/48 / С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» (RU). – №2646819; заявл. 21.03.2017, опубл. 07.03.2018, бюл. № 7. – 5 с.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АКМ – активная клеточная масса
 АОП – активная ортостатическая проба
 АУ – альбуминурия
 ВНС – вегетативная нервная система
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИМТ – индекс массы тела
 МЗО – метаболически здоровое ожирение
 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 ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
 ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
 ФВ – фактор Виллебранда
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЭТ-1 – эндотелин-1
 CRP-hs – высокочувствительный С-реактивный белок
 FLI – индекс свободного лептина
 HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
 HR – частота сердечных сокращений
 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

sLR – свободные рецепторы к лептину

TNF – фактор некроза опухоли

TP – общая мощность спектра

VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста

VLF – мощность в диапазоне очень низких частот

Подписано в печать 14.07.2018. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 2,0. Тираж 100 экз. Заказ № 1371/2018.

Отпечатано в типографии издательства «Книжный формат»
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80.