

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский  
университет имени академика И.П.Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Соловьева Александра Викторовна**

**КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА  
С УЧЕТОМ ВЫРАЖЕННОСТИ ЛОКАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант –  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Ракита Дмитрий Романович

Рязань – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	9
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	18
1.1. Метаболический синдром – современное состояние проблемы.....	18
1.2. Возрастно-половые особенности формирования метаболического синдрома.....	27
1.3. Висцеральное ожирение – маркер метаболического неблагополучия.....	32
1.3.1. Абдоминальное висцеральное жировое депо.....	39
1.3.2. Эпикардальное жировое депо.....	42
1.3.3. Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки.....	50
1.4. Коморбидные состояния при метаболическом синдроме.....	55
1.4.1.Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома.....	58
1.4.2.Состояние респираторной системы при метаболическом синдроме.....	62
1.4.3.Тревожно-депрессивные расстройства и нарушения пищевого поведения при метаболическом синдроме.....	66
1.5. Особенности энергетического обмена при ожирении .....	70
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	72
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	72
2.2. Методы исследования.....	79
2.2.1.Антропометрическое исследование.....	79
2.2.2. Лабораторные исследования.....	79
2.2.3. Инструментальные исследования.....	81
2.2.4. Психометрическое тестирование.....	88
2.2.5.Оценка коморбидности с помощью опросника Чарлсон.....	90
2.2.6.Патологоанатомическое исследование.....	91
2.2.7. Методы статистического анализа.....	94
<b>ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА</b> .....	96

3.1. Возрастно-половые особенности структуры метаболического синдрома.....	96
3.2. Особенности развития метаболического синдрома у женщин.....	107
3.3. Особенности развития метаболического синдрома у мужчин.....	112
<b>ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО В ФОРМИРОВАНИИ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ.....</b>	<b>116</b>
4.1. Клиническое значение интраабдоминальной жировой ткани.....	116
4.2. Клиническое значение эпикардального ожирения.....	121
4.3. Клиническое значение липоматоза межпредсердной перегородки....	124
<b>ГЛАВА 5. КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ.....</b>	<b>132</b>
5.1. Оценка коморбидности .....	132
5.2. Неалкогольная жировая болезнь печени.....	135
5.3. Нарушение функции внешнего дыхания и особенности легочного газообмена.....	141
5.4. Тревожно-депрессивные расстройства .....	148
5.5. Нарушение пищевого поведения .....	151
5.6. Качество жизни и коморбидность .....	154
<b>ГЛАВА 6. ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВНОГО ОБМЕНА И АНАЛИЗ СОСТАВА ТЕЛА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ.....</b>	<b>162</b>
<b>ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>167</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>184</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>186</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>187</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – Артериальная гипертензия

АД – Артериальное давление

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АО – Абдоминальное ожирение

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

Б – Боль

БА – Бронхиальная астма

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГВС – Гипервентиляционный синдром

ГПОД – Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ГЭРБ – Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДАД – Диастолическое артериальное давление

ДМТ – Должная масса тела

ДОА – Деформирующий остеоартроз

ДПК – Двенадцатиперстная кишка

ЖЕЛ – Жизненная ёмкость лёгких

ЖКБ – Желчно-каменная болезнь

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

ЖП - Желчный пузырь

ЖС – Жизнеспособность

ЖТ – Жировая ткань

ЗСЛЖ – Задняя стенка левого желудочка

ИАЖ – Интраабдоминальный жир

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

ИзМТ – Избыточная масса тела

ИК – Индекс коморбидности

ИЛ-6 – Интерлейкин-6

ИМ – Инфаркт миокарда  
ИММ ЛЖ – Индекс массы миокарда левого желудочка  
ИМТ – Индекс массы тела  
ИПФР-1 – Инсулиноподобный фактор роста 1  
ИР – Инсулинорезистентность  
ИТАП-I – Ингибитор тканевого активатора плазминогена I  
КА – Коронарные артерии  
КВР – Косо-вертикальный размер  
КДР – Конечный диастолический размер  
КЖ – Качество жизни  
КИМ – Комплекс интима-медиа  
КСР - Конечный систолический размер  
КТ – Компьютерная томография  
ЛА – Легочная артерия  
ЛГМПП – Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки  
ЛЖ – Левый желудочек  
ЛКА – Левая коронарная артерия  
ЛП – Левое предсердие  
ЛПВП – Липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – Липопротеиды низкой плотности  
ЛТ – Личностная тревожность  
МАУ – Микроальбуминурия  
МЖП – Межжелудочковая перегородка  
МК – Мочевая кислота  
ММЛЖ – Масса миокарда левого желудочка  
МПП – Межпредсердная перегородка  
МРТ – Магнитно-резонансная томография  
МС – Метаболический синдром  
МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография  
НАЖБП – Неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – Неалкогольный стеатогепатит  
НГН – Нарушенная гликемия натощак  
НЖТ – Наджелудочковая тахикардия  
НЖЭС – Наджелудочковая экстрасистола  
НТГ – Нарушенная толерантность к глюкозе  
НУО – Нарушения углеводного обмена  
ОБ – Окружность бедер  
Ож – Ожирение  
ОЗ – Общее здоровье  
ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения  
ОТ – Окружность талии  
ОФВ<sub>1</sub>– Объём форсированного выдоха за 1-ю секунду  
ОХС – Общий холестерин  
ОЯ – Овальная ямка  
ПЖ – Правый желудочек  
ПЗ – Психическое здоровье  
ПИКС – Постинфарктный кардиосклероз  
ПКА – Правая коронарная артерия  
ПКЖ – Подкожный жир  
ПП – Правое предсердие  
ППГВ – Проба с произвольной гипервентиляцией  
РФ – Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием  
РЭ – Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием  
СА – Социальная активность  
САД – Систолическое артериальное давление  
СД – Сахарный диабет  
СЖК – Свободные жирные кислоты  
СКФ – Скорость клубочковой фильтрации  
СН – Стенокардия напряжения  
СОАС – Синдром обструктивного апноэ сна

СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – Сердечно - сосудистые заболевания  
ССС – Сердечно-сосудистые события  
СТ – Ситуационная тревожность  
ТГ – Триглицериды  
ТПП – Тип пищевого поведения  
ПГТТ – Пероральный глюкозотолерантный тест  
ТЭЛА – Тромбоэмболия легочной артерии  
УЗДГ – Ультразвуковое дуплексное сканирование  
УЗИ – Ультразвуковое исследование  
ФА – Физическая активность  
ФВ – Фракция выброса  
ФВД – Функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ – Форсированная жизненная ёмкость лёгких  
ФК – Функциональный класс  
ФНО- $\alpha$  – Фактор некроза опухоли -альфа  
ФП – Фибрилляция предсердий  
ХМ – Холтеровское мониторирование  
ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН – Хроническая сердечная недостаточность  
ХЭ – Холецистэктомия  
ЧДД – Частота дыхательных движений  
ЧСС – Частота сердечных сокращений  
ЩФ – Щелочная фосфатаза  
ЭД – Эндотелиальная дисфункция  
ЭЖ – Эпикардальный жир  
ЭКГ – Электрокардиограмма  
ЭхоКГ – Эхокардиография  
 $\gamma$ -ГТП – Гаммаглутаматтранспептидаза  
HbA<sub>1c</sub> – Гликозилированный гемоглобин

IVRT–Isovolumic relaxation time, время изовольюмической релаксации

RMR –Resting Metabolic Rate, энерготраты покоя

VAI–Visceral adiposity index, индекс висцерального ожирения

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В современном обществе ожирение является одним из модифицируемых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. По последним данным в период с 1980 по 2013 год в мире увеличилась доля людей с индексом массы тела  $>25\text{кг/м}^2$  с 28,8% до 36,9% у мужчин и с 29,8% до 38% у женщин. Ни в одной стране мира не удалось на настоящий момент остановить рост числа взрослых пациентов с ожирением [184], а в последние годы отмечается рост числа детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением в развитых и развивающихся странах [199]. В России более 60% населения имеют избыточную массу тела, а около 26% страдают ожирением [42]. Избыточной массой тела и ожирением обусловлено 44% случаев сахарного диабета (СД) 2 типа, 23% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) и от 7 до 41% случаев некоторых видов рака [56,85]. Риск этих неинфекционных заболеваний повышается с увеличением индекса массы тела (ИМТ).

Работы последних лет демонстрируют, что не все тучные пациенты имеют одинаково неблагоприятный метаболический профиль [272,279,291,360], исследователи стали выделять группу лиц с «метаболически здоровым ожирением» и наоборот, некоторых пациентов с должным индексом массы тела называют «метаболически тучными». Эти новые данные диктуют необходимость поиска новых методов для оценки характера распределения жира в организме, поскольку показано, что именно висцеральные жировые депо (эпикардальное депо, интраабдоминальное депо, липоматоз межпредсердной перегородки, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)) обладают наибольшей гормональной и провоспалительной активностью, повышая кардиоваскулярный риск пациента и ускоряя развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)[128,206,265,311,352].

Ожирение в большинстве случаев ассоциировано с дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ), нарушениями углеводного обмена (НУО) и

другими факторами риска, что и формирует метаболический синдром (МС) при наличии абдоминального характера отложения жира.

Интерес к проблеме ожирения в последние десятилетия обусловлен не только распространенностью последнего, но и обнаружением явления «парадокса ожирения», говорящего о том, что высокий ИМТ ещё не является показателем высокого сердечно-сосудистого риска, а в ряде случаев ожирение улучшает прогноз пациентов [151,240,258,295]. Дальнейшими исследованиями показано, что лица с избыточным весом и ожирением имеют более низкий риск как общей, так и сердечно-сосудистой смертности, однако пациенты с ИМТ  $> 35$  кг/м<sup>2</sup> чаще умирают от кардиальных причин [331].

Абдоминальное ожирение (АО) является общим патогенетическим звеном для таких коморбидных состояний, как кардиоваскулярная патология (АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность), гастроэнтерологические заболевания (НАЖБП, желчно-каменная болезнь и др.), эндокринная патология (СД 2 типа, синдром поликистозных яичников), некоторые формы рака (колоректальный рак, рак молочной железы и др.), синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), патология опорно-двигательного аппарата, депрессивные расстройства. Неслучайно объектом исследования коморбидности в нашей работе стали лица с АО. Среди наиболее актуальных проблем современного здравоохранения выделяется проблема диагностики, терапевтической тактики и медицинского прогноза при полиморбидной патологии [7,13,46,100].

Малоизученным аспектом МС является функциональное состояние респираторной системы. В литературе часто освещаются исследования функции внешнего дыхания (ФВД) изолированно при ожирении, артериальной гипертензии, СД 2 типа. Реже проводится капнографическое исследование при комбинации АГ и ожирения, но его диагностическая значимость возрастает с появлением публикаций о наличии дневной гипокапнии у пациентов с СОАС[123].

Считается, что инсулинорезистентность (ИР) - основа развития всех проявлений МС. Одной из причин развития инсулинорезистентности является абдоминальное ожирение, профилактика и устранение которого может сократить количество больных с МС. Как показывают исследования, не всегда абдоминальное ожирение является ранним компонентом МС [195], последовательность появления артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, дислипидемии так же различна. Различные сочетания компонентов МС имеют не одинаковое значение для метаболического риска больного, а также различную роль в формировании коморбидности. Изучение возрастно-половых особенностей эволюции МС позволит выделить группы риска по развитию МС, по формированию многокомпонентного МС, по развитию коморбидной патологии, следовательно, впоследствии позволит дифференцированно осуществить первичную и вторичную профилактику.

Механизмы развития ожирения различны, современные исследования направлены на изучение роли биологически активных веществ, синтезируемых в большом количестве адипоцитами, на выявление роли наследственности в патогенезе ожирения. Семейная предрасположенность к определенному уровню энергозатрат покоя (RMR- resting metabolic rate) интересует ученых давно, как возможный механизм наследования ожирения. В этой связи уровень энергозатрат покоя находится в центре внимания ученых в последние годы [173,187,271,316,325]. Изучение энергозатрат покоя является важным при составлении индивидуальной программы питания пациента с МС, но эффективность диетотерапии будет не полной, если не выяснить нарушения пищевого поведения лиц с абдоминальным ожирением, которые, как показывают данные литературы [78,109], находятся во взаимосвязи с тревожно-депрессивными расстройствами.

Таким образом, комплексное исследование у пациентов с МС различных висцеральных жировых депо и их роли в формировании коморбидных состояний при МС представляется актуальным. Также, необходимо расширить

представления об эволюции МС у лиц различного пола, возраста для проведения персонафицированной профилактики.

### **Цель исследования**

Изучить возрастно-половые особенности формирования метаболического синдрома и особенности коморбидной патологии при нём в зависимости от выраженности висцеральных депо жировой ткани (интраабдоминального, эпикардального жировых депо, липоматоза межпредсердной перегородки).

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать возрастно-половую вариабельность проявлений МС с целью персонафикации первичной и вторичной профилактики.

2. Изучить гендерные особенности формирования МС, выделив группы риска по многокомпонентному МС и высокой коморбидности.

3. Установить вклад висцерального абдоминального жирового депо в формирование коморбидности при МС.

4. Оценить роль кардиальных висцеральных жировых депо: липоматоза межпредсердной перегородки и эпикардального жира в развитии коморбидной патологии при МС.

5. Изучить структуру НАЖБП при МС и её взаимосвязь с локальными жировыми депо.

6. Провести комплексную оценку функции респираторной системы и выявить её возможные нарушения при МС.

7. Исследовать нарушения пищевого поведения и тревожно-депрессивные расстройства при МС и установить их взаимосвязь с коморбидной патологией.

8. Оценить качество жизни пациентов с МС в зависимости от пола, возраста, структуры МС и коморбидной патологии.

9. Изучить энерготраты покоя у пациентов с МС с помощью метаболического анализатора Fitmate MED.

### **Научная новизна исследования**

Впервые изучены возрастно-половые особенности формирования метаболического синдрома и последовательность появления его компонентов, что дало возможность определить группы риска по развитию МС.

Впервые проведено комплексное изучение различных висцеральных депо жировой ткани (эпикардальное, абдоминальное депо и липоматоз межпредсердной перегородки) и их роли в развитии коморбидной патологии при метаболическом синдроме (НАЖБП, стеатоз поджелудочной железы, нарушение функции внешнего дыхания, ИБС, нарушение сердечного ритма). Впервые изучена липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки как локальное жировое депо. Значимость эпикардального жирового депо и липоматоза межпредсердной перегородки в развитии коронарного атеросклероза и гипертрофии миокарда левого желудочка подтверждена в ходе патологоанатомического исследования. Впервые показан вклад избыточной абдоминальной аккумуляции висцерального жира (по показателю толщины интраабдоминального жира, по Индексу висцерального ожирения (VAI)) у лиц без АО в развитие коморбидности, что позволит выявить «метаболически неблагоприятных» лиц без ожирения.

Впервые показана информативность применения капнометрии в скрининге синдрома обструктивного апноэ сна при метаболическом синдроме.

Впервые показан вклад нарушений пищевого поведения в формирование коморбидности при МС.

Впервые в клинике проведено мониторинг состояния основного обмена пациентов с метаболическим синдромом с использованием метаболического анализатора Fitmate MED.

### **Теоретическая значимость**

Результаты исследования расширяют представления о роли висцеральных жировых отложений в развитии коморбидности при метаболическом синдроме, обосновывают необходимость визуализации висцеральных депо жира не только

у лиц с ожирением, но и у лиц с нормальной массой тела. Показанные возможности капнографии в диагностике синдрома ночного апноэ у лиц с ожирением диктуют необходимость дальнейших исследований нарушений регуляции дыхания при метаболическом синдроме.

### **Практическая значимость**

Выявленные возрастные и гендерные особенности коморбидности при МС акцентируют внимание врачей терапевтического профиля на активный расспрос и обследование пациентов определенных возрастных категорий для раннего обнаружения поражения внутренних органов при абдоминальном ожирении.

Изученные в исследовании этапы формирования метаболического синдрома позволяют наметить план профилактических мер, в частности, мер по предупреждению развития МС и ассоциированных с ним состояний у женщин после беременности и родов, в период менопаузы.

Внедрение в практику функциональной диагностики ультразвуковой визуализации висцеральных депо жировой ткани (липоматоз межпредсердной перегородки, эпикардиальный жир, интраабдоминальный жир) позволит диагностировать на ранней доклинической стадии такие коморбидные состояния при МС, как ИБС, нарушение сердечного ритма, патологию гепато-билиарной системы.

Проведение несложных тестов, в частности для выявления нарушений пищевого поведения и депрессии, позволяет персонифицировать рекомендации по правильному образу жизни и питанию пациентов и провести своевременную коррекцию аффективных расстройств при метаболическом синдроме.

Первый опыт применения метаболического анализатора Fitmate MED в клинической медицине открывает возможности для применения его при мониторинге весснижающей терапии.

### **Методология и методы исследования**

Для решения поставленных задач были использованы клинико-анамнестические, антропометрические, лабораторные, инструментальные методы исследования и психометрическое тестирование больных с МС, коморбидность пациентов оценивалась с помощью индекса коморбидности Чарлсон. В период с 2007 по 2015 гг. проведено одномоментное (поперечное) исследование клинической когорты больных, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. При анализе данных использованы методы статистической обработки с использованием программы Statistica 10.0.

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

1. Анализ структуры метаболического синдрома и последовательности появления его компонентов позволяет выделить группы лиц с наибольшим риском развития многокомпонентного МС и риском развития коморбидной патологии: женщины с послеродовым ожирением, гестозом, бóльшим количеством беременностей, женщины в менопаузе, мужчины с манифестацией ожирения в возрасте до 40 лет.

2. Комплексное исследование трёх депо висцерального жира (эпикардиальное, абдоминальное и липоматоз межпредсердной перегородки) демонстрирует их вклад в развитие коморбидности при МС (НАЖБП, стеатоз поджелудочной железы, нарушения функции внешнего дыхания, ИБС, наджелудочковые аритмии).

3. Индекс коморбидности у пациентов находится в прямой взаимосвязи с длительностью абдоминального ожирения, стажа сахарного диабета и артериальной гипертензии вне зависимости от возраста пациентов.

4. Коморбидная патология, длительность абдоминального ожирения и стаж артериальной гипертензии при метаболическом синдроме оказывают отрицательное влияние на качество жизни, что приводит к повышению тревожности пациента и развитию депрессивных расстройств.

5. Нарушение пищевого поведения у лиц с МС находится во взаимосвязи с тревожно-депрессивными расстройствами и коморбидными заболеваниями пищеварительной системы.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты внедрены в практику работы отделения терапии № 1 ФГБУ «НМХЦ им.Н.И.Пирогова» Минздрава России, отделения неотложной кардиологии с БИТР ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», в лечебно-диагностическую деятельность ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер». Результаты исследований используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней и на кафедре медицинской реабилитации ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов исследования основывается на глубоком анализе фактического материала и статистической обработке полученных результатов с применением стандартных методик современной медицинской статистики. Полученные выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования. Автором проанализирован достаточный объём отечественных и зарубежных источников литературы.

### **Апробация работы**

Основные результаты работы доложены на: IV Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2008); VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2012); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова (Рязань, 2012); XVIII Российском Конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2013); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова

(Рязань, 2013); Ежегодной межрегиональной научной конференции с международным участием Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (Рязань, 2014); III Международном образовательном форуме «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА» (Москва, 2015); 14<sup>th</sup> European Congress of Internal Medicine (Москва, 2015); V Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» (Санкт-Петербург, 2016); Symposium of the International Atherosclerosis Society «Anitschkow Days» (Санкт-Петербург, 2016); II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2016); ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова (Рязань, 2016); на межкафедральном совещании кафедр факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней, госпитальной терапии, терапии ФДПО с курсом семейной медицины, внутренних болезней и поликлинической терапии, пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 10.05.2017).

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 226 страницах печатного текста и включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, шесть глав результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа содержит 34 таблицы и 66 рисунков. Список литературы включает 384 источников, в том числе, 96 отечественных и 288 иностранных.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Метаболический синдром – современное состояние проблемы

Смысл введения термина МС заключается в том, что это понятие объединило комплекс гормональных и метаболических нарушений и заболеваний, значительно ускоряющих развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, занимающих ведущее место среди причин смертности населения [11]. Проблема МС, несомненно, актуальна на сегодняшний день, но не только благодаря распространенности последнего, но и из-за споров вокруг самой концепции МС и терминологии [86,95].

Исторические вехи изучения формирования концепции МС представлены в таблице 1, но безусловным основателем концепции считается G.M.Reaven, предложивший в 1988 году термин «синдром X» для объединения факторов риска, включающих инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, повышенный уровень триглицеридов (ТГ), пониженный уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ожирение и АГ.

**Таблица 1**

#### Этапы развития концепции МС (адаптировано из [53,359])

Годы	События
1	2
1922	Г.Ф.Ланг установил тесную связь АГ с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой
1923	Е.Kylin описал связь гипертензии, гипергликемии и гиперурикемии
1926	А.Л.Мясников, Д.М.Гротель указали на частое сочетание гиперхолестеринемии, гиперурикемии с ожирением и АГ
1936	Н.Himsworth в 1936 г. определил снижение чувствительности тканей к инсулину как одну из основных характеристик СД 2 типа
1940	J.Vague ввел понятие центрального ожирения
1966	J.Samus предположил наличие взаимосвязи между развитием гиперлипидемии, СД 2 типа и подагры, назвав подобный вид нарушений обмена «метаболическим трисиндромом» (trisyndrome metabolique)
1966	T. Welborn et al. сообщили о наличии более высоких концентраций инсулина у больных АГ по сравнению с нормотониками

1	2
1968	Н.Mehnert, Н.Kuhlmann описали взаимосвязь факторов, приводящих к обменным нарушениям при АГ и СД, и ввели понятие «синдром избылиия»
1981	М.Hanefeld, W.Leonardt впервые предложили термин «метаболический синдром»
1988	G.M.Raeven описал «Синдром X» (АГ, гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня ТГ и низкий уровень ЛПВП), основной причиной которого предложил считать ИР
1989	N.Karlan показал, что у большинства пациентов с МС имеется центральное ожирение и предложил термин «смертельный квартет» (ожирение, АГ, СД, гипертриглицеридемия)
1992	S.M.Haffner предложил термин «синдром инсулинорезистентности»
1998	Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) определила МС как группу факторов, включающих АГ, низкий уровень ЛПВП, высокий уровень ТГ, нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа, инсулинорезистентность, повышение отношения окружность талии/окружность бедер, микроальбуминурию
2005	S.Holt выделил понятие «Синдром X,Y,Z», в которое помимо известных проявлений МС, сопровождающихся повышенным риском ССЗ («синдром X»), входили также синдром поликистозных яичников, жировая дистрофия печени («синдром Y») и онкологические заболевания («синдром Z»)

В процессе эволюции концепции МС появлялись всё новые термины, в литературе он стал известен под такими названиями, как: «метаболический трисиндром», «синдром избылиия», «смертельный квартет», «синдром инсулинорезистентности», «смертельный секстет» и др.[10,342]. В своей работе мы будем использовать общепринятый термин «метаболический синдром».

В настоящее время существует несколько классификаций МС (АТР III, IDF, ВОЗ и т.д.) и не утихает дискуссия о том, какую классификацию использовать для выявления МС. Основные разногласия заключаются в различных подходах к оценке АО.

Впервые в международной практике критерии МС были сформулированы Рабочей группой ВОЗ [110]. Выделенные компоненты представлены в сравнительной таблице 2. В 1999 критерии ВОЗ были дополнены показателем микроальбуминурии (МАУ): уровень экскреции альбумина с мочой 20 мкг/мин

или альбумин/креатинин 30 мг/сут. Как видно из таблицы 2, при отсутствии нарушений углеводного обмена рекомендовалось оценить ИР тканей. Важным является и то, что эксперты ВОЗ допускали использование термина МС при наличии СД 2 типа [207].

После появления критериев ВОЗ стали обсуждаться их недостатки [117,239]. Основным недостатком является выбор границ АД – 160/90 ммрт.ст. Что касается МАУ, то результаты проведенного норвежскими авторами исследования [280] показывают, что у лиц с АГ степень выраженности инсулинорезистентности не коррелирует с МАУ. Таким образом, при использовании критериев ВОЗ возможно недостаточное выявление пациентов в ранней фазе МС [192].

В диагностических критериях МС от Европейской группы изучения инсулинорезистентности (EGIR) основным и обязательным критерием стала ИР (таблица 2), что затрудняет использование такого подхода в рутинной клинической практике. Эксперты EGIR исключили пациентов с СД 2 типа из понятия МС.

В 2001 году в III Национальной образовательной программе США по холестерину, посвященной выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (Adult Treatment Panel III - АТР III) были предложены новые диагностические критерии МС (таблица 2)[185]. В качестве основного показателя АО на этот раз использована окружность талии (ОТ), также в критериях указан адекватный уровень АД, но нарушения углеводного обмена диагностируются лишь по уровню тощачковой гликемии, не предполагая проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). И вновь, эксперты АТР III считают возможным использование термина МС у лиц с СД 2 типа [309].

Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ - The American Association of Clinical Endocrinologists) в 2003 году предложила свои диагностические критерии МС (таблица 2) [125]. В свою очередь эксперты ААСЕ рекомендуют не использовать термин МС у пациентов с СД 2 типа.

Таблица 2

## Сравнительная характеристика критериев диагностики МС

Название критериев	ВОЗ 1998	EGIR 1999	АТР III 2001	ААСЕ 2003	IDF 2005	ВНОК 2007, 2009
Инсулинорезистентность(ИР)/ гиперинсулинемия	ИР – верхняя 25% квартиль для N и/или гипергликемия натощак, и/или НТГ, и/или СД 2 типа	гиперинсулинемия - верхняя 25% квартиль для N	-	Высокий риск ОТ $\geq$ 102см муж ОТ $\geq$ 88см жен или ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	ОТ $\geq$ 94см муж ОТ $\geq$ 80см жен	ОТ $>$ 94см муж ОТ $>$ 80см жен
Число признаков	+2 любых	+2 любых	Любые 3	+2 любых	+2 любых	+2 любых
Глюкоза крови натощак, ммоль/л		$\geq$ 6,1	$\geq$ 6,1	$\geq$ 6,1	$\geq$ 5,6 или СД	$\geq$ 6,1 или НТГ
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$\leq$ 0,9 муж $<$ 1,0 жен	$<$ 1,0	$<$ 1,0 муж $<$ 1,3 жен	$<$ 1,0 муж $<$ 1,3 жен	$<$ 1,03 муж $<$ 1,29 жен	$<$ 1,0 муж $<$ 1,2 жен
ТГ, ммоль/л	$\geq$ 1,7	$\geq$ 2,0	$\geq$ 1,69	$\geq$ 1,7	$\geq$ 1,7	$\geq$ 1,7
Ожирение	ОТ/ОБ $>$ 0,9 муж ОТ/ОБ $>$ 0,85 жен ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup>	ОТ $\geq$ 94см муж ОТ $\geq$ 80см жен	ОТ $\geq$ 102см муж ОТ $\geq$ 88см жен			
АД, мм рт.ст.	$\geq$ 140/ $\geq$ 90	$\geq$ 140/ $\geq$ 90	$\geq$ 130/ $\geq$ 85	$\geq$ 130/ $\geq$ 85	$\geq$ 130/ $\geq$ 85	$\geq$ 140/ $\geq$ 90
ЛПНП, ммоль/л						$>$ 3,0

Такая краткая характеристика различных подходов к диагностике МС уже выявляет противоречия и разногласия в перечне комплекса симптомов и в уровне используемых показателей. В связи с этим в 2005 году выходят в свет новые диагностические критерии МС Международной федерации диабета (IDF-International Diabetes Federation) [237]. Впервые эксперты заговорили об этнических различиях в ОТ и отказались от сложного лабораторного подтверждения ИР.

В октябре 2007 года на национальном конгрессе кардиологов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) были приняты и утверждены первые Российские рекомендации по диагностике и лечению МС. Впервые в России были предложены алгоритм и критерии диагностики МС для учреждений различного уровня: от первичного звена (поликлиники, амбулатории) до специализированных клиник и научно-исследовательских институтов и центров с высоким материально-техническим оснащением, а также алгоритм комплексного подхода к лечению МС. Определение метаболического синдрома звучало следующим образом: «Метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию» [74].

Многие авторы высказывают опасение о том, что МС становится весьма расплывчатым понятием, случайным набором риск-факторов (возможно в связи с чем его распространенность растёт) и обосновывают тем самым необходимость формирования более жёстких критериев диагностики, имеющих непрямую связь с сердечно-сосудистым риском [38]. Авторы подчеркивают как ключевой фактор МС именно АО с последующим развитием ИР у лиц с генетической предрасположенностью.

В 2007 году стартует Национальное Исследование риска сердечно-сосудистых осложнений при Артериальной гипертензии и ожирении (НИКА), одной из задач которого становится оптимизация критериев МС, разработка специфичных для России критериев МС. Тогда же российский филиал

Международного института МС впервые предложил в качестве основных критериев МС АО и АГ [34], объясняя выбор в качестве двух основных критериев наиболее часто встречающиеся компоненты.

В продолжение спора вокруг самой концепции МС и адекватности критериев диагностики, Шляхто Е.В. и соавт. [95] обозначают две позиции: одной из них придерживаются эндокринологи, ставя во главу угла ИР, другая концепция ближе кардиологам, т.к. рассматривает МС с позиции увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений. Авторы подчеркивают также, что распространенность МС в различных популяциях варьирует, равно как и чувствительность, и специфичность критериев. Кроме того прогностическое значение различных критериев МС неоднозначно. В рамках исследования НИКА по результатам обследования 1564 работников банковских офисов Санкт-Петербурга, вновь высказано предположение о возможности диагностики МС на основании наличия только двух главных критериев - АО и АГ, указав при этом, что за счет упрощения диагностики число пациентов меняется незначительно, а практически – эти два компонента могут быть без труда установлены при любом первичном осмотре, выявляя большую долю больных с МС [95].

Второй пересмотр (2009) Российских рекомендаций по диагностике и лечению МС был дополнен главами, посвященными вопросам диагностики и лечения МС у детей и подростков, менопаузального МС и СОАС [75].

В 2013 году опубликован Проект рекомендаций по диагностике и лечению МС III пересмотра, а также Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных метаболическим синдромом [37], в которых обращает внимание рекомендация по определению локальных жировых депо: на уровне специализированных стационаров и клиник рекомендуется определение толщины эпикардального жира (ЭЖ) при эхокардиографии (ЭхоКГ); определение же массы абдоминального жира методом компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) рекомендуется только для научных исследований. Учитывая это, ультразвуковая визуализация

других висцеральных жировых депо может стать приемлемой альтернативой более сложным и дорогостоящим методам, не уступая им по информативности.

Таким образом, подводя итог обсуждению диагностических критериев МС, следует отметить, что накопленные данные о роли абдоминального ожирения в повышении сердечно-сосудистого риска и риска развития СД 2 типа (ради профилактики которых собственно и создавалась изначально концепция МС) позволили использовать ОТ важным (или основным) диагностическим критерием МС.

Однако, в литературе последних лет стали всё активнее публиковаться данные о так называемом «парадоксе ожирения» (или «обратной эпидемиологии»). В исследованиях пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) показана обратная связь между ИМТ и смертностью больных [134]. Похожие закономерности представлены в результатах и других исследований [140,148,294]. В обзоре 40 исследований пациентов с ИБС (250 000 пациентов) было показано, что у пациентов с низким и нормальным весом более высокий риск общей сердечно-сосудистой смертности, чем у пациентов с избыточным весом и ожирением [331], хотя при ИМТ  $> 35 \text{ кг/м}^2$  отмечен самый высокий риск смерти от ССЗ. Более детальный анализ соответствующих данных продемонстрировал, что плохой прогноз ассоциируется не столько с величиной ИМТ, сколько с «метаболическим здоровьем» пациентов. Метаанализ 8 исследований ( $n=61\,386$ ) показал, что у «метаболически здоровых» лиц с ожирением относительный риск смерти от всех причин и/или сердечно-сосудистых событий в 1,24 раза выше, чем у «метаболически здоровых» пациентов с нормальным ИМТ. В то же время риск неблагоприятного прогноза среди «метаболически нездоровых» лиц не зависел от величины ИМТ [244].

В зарубежной и отечественной литературе появляются различные объяснения парадокса ожирения, в частности в монографии Чумаковой Г.А. и Веселовской Н.Г. [92] указывается на высокие запасы метаболических и энергетических резервов жировой ткани, что играет роль защитного механизма от эндотоксинов и провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН на фоне

ожирения; также в жировой ткани рецепторы к цитокинам плотно расположены и отчасти нейтрализуют провоспалительные цитокины при ХСН.

Но большинство авторов склонны полагать, что происхождение «парадокса ожирения» обусловлено несостоятельностью такого показателя, как ИМТ в оценке риска пациентов, ИМТ не учитывает распределение жира между подкожным и висцеральным жировыми депо, обладающими различной гормональной активностью.

Акцент на роли висцерального ожирения в генезе ССЗ и нарушений углеводного обмена сформировал концепцию о «МС в узком смысле слова». Говоря о МС в узком смысле слова, следует отметить, что здесь МС рассматривается как производное висцерального ожирения [212] в отличие от «МС в широком смысле слова», при котором несколько метаболических факторов риска могут сочетаться у пациента случайно и иметь разные этиопатогенетические механизмы.

Другой обозначившийся в недавнем прошлом вопрос – это различие метаболического профиля лиц с ожирением [356], что предполагает существование метаболически здоровых лиц с ожирением, равно как и лиц с нормальным ИМТ, но с неблагоприятным метаболическим профилем. Так, E. Succuro et al. в 2008 году впервые разделили пациентов на 2 группы по данному признаку: метаболически здоровые с ожирением с благоприятным профилем риска ССЗ, и как выяснили дальнейшие исследования этот тип встречается у 2-28% женщин и менее 3% мужчин [291], и пациенты с нормальной массой тела по ИМТ, но «метаболически тучные». Различия между подгруппами лиц с ожирением, представленные в исследовании A.D.Karelis et al. [272], отражены в таблице 3.

Основываясь на данных A.D.Karelis et al., опубликованная в конце 2016 года Концепция новых Национальных клинических рекомендаций по ожирению [39] предлагает сохранить оценку ИМТ по ВОЗ, дополнив его оценкой фенотипа ожирения и кардиометаболическим риском. ААСЕ, говоря об ожирении как о

хроническом заболевании, также признала факт наличия «метаболически здорового» ожирения [354]

Таблица 3

**Характеристика различных типов ожирения (адаптировано из[272])**

характеристика	Метаболически здоровые без ожирения	Общее ожирение	Метаболически здоровые с ожирением	Метаболически тучные с нормальной массой тела
Висцеральный жир	↓	↑	↓	↑
ИМТ	↓	↑	↑	↓
жировая масса	↓	↑	↑	↑
тощая масса тела	↑	-	-	↓
чувствительность к инсулину	↑	↓	↑	↓
печеночный жир	↓	-	-	↑
ТГ	↓	↑	↓	↑
ЛПВП	-	↓	↑	-

Исследованиями R.P.Wildman et al. [360] обнаружено, что 31,7% взрослых старше 20 лет с ожирением были метаболически здоровы, а 23,5% взрослых с нормальным весом были метаболически нездоровыми. В связи с этим ими выделено 6 фенотипов: метаболически ненормальными считались лица с нормальным ИМТ, избыточной массой тела и ожирением при наличии  $\geq 2$  кардиометаболических факторов риска (АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст. или гипотензивная терапия, уровень ТГ натощак  $\geq 150$  мг/дл, снижение ЛПВП  $< 40$  мг/дл у мужчин и  $< 50$  мг/дл у женщин либо липидснижающая терапия, повышение тощаковой гликемии или гипогликемическая терапия, инсулинорезистентность (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR  $> 5,13$ ), повышение уровня С-реактивного белка  $> 0,1$  мг/л). Напротив, метаболически здоровыми считались лица с любым ИМТ при наличии  $< 2$ -х кардиометаболических факторов риска. По сути выделенные кардиометаболические факторы риска и есть дополнительные диагностические критерии МС (по критериям ВНОК).

Изучению этих фенотипов в настоящее время придается большое значение в отечественных и зарубежных исследованиях, так в 2016 журнале «European Journal of Epidemiology» опубликована статья «Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population» по материалам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) [279], в которой показано, что в случайной выборке из 21121 мужчин и женщин в возрасте 25-65 лет 41,5% лиц с ожирением (определенным по ИМТ) были метаболически здоровыми и 34,4% лиц без ожирения были метаболически нездоровыми.

В исследовании здоровой бразильской популяции показано, что оба фенотипа: «метаболически здоровые с ожирением» и «метаболически нездоровые без ожирения» ассоциированы с повышенным уровнем СРБ и стеатозом печени [293].

Таким образом, измерение ИМТ недостаточно для прогнозирования сердечно-сосудистого риска пациента, в тоже время методика измерения ОТ не стандартизована, а результат отражает выраженность не только гормонально активного абдоминального висцерального жирового депо, но и степень развития подкожной жировой клетчатки, забрюшинного жира. Назрела необходимость количественной оценки наиболее важных для сердечно-сосудистого риска пациента локальных жировых депо. Именно степень их выраженности может разделить пациентов с нормальной массой тела на разные профили метаболического риска, равно как и при ожирении локальные жировые депо могут быть развиты в различной степени.

## **1.2. Возрастно-половые особенности формирования метаболического синдрома**

Ежегодно количество пациентов с ожирением катастрофически нарастает во всем мире. Метаболический синдром давно перешел из сферы интересов эндокринологов и кардиологов в общемедицинскую проблему. Кроме общепризнанных критериев МС активно изучаются и другие его компоненты:

синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая болезнь печени, гиперурикемия. Немалое влияние на качество жизни больных оказывают депрессивные расстройства и дегенеративно-дистрофические заболевания суставов.

Общеизвестна зависимость частоты ожирения от возраста. Она минимальна у детей и подростков. С наибольшей частотой МС отмечается среди лиц старшего и среднего возраста. По данным R.Ceska у пациентов в возрасте 60 лет и старше МС выявляется в 50 % случаев [132]. Как у мужчин, так и у женщин с возрастом наблюдается рост заболеваемости ожирением, достигающий пика к 45–55 годам. По другим данным в пожилом и старческом возрасте частота ожирения снижается [335], однако большинство ученых склонны объяснять этот факт не обратным развитием жировых накоплений, а уменьшением мышечной массы при сохраненной жировой или более ранней гибелью полных людей от сопутствующих заболеваний [211]. Однако при старении количество метаболических нарушений возрастает. Проанализировав 19129 пациентов с ожирением от 45 до 75 лет с целью изучения динамики развития метаболического синдрома, V.Roos et al. установили, что по мере старения увеличивается распространенность МС и количество его компонентов [278]. Кроме того, в пожилом и старческом возрасте патологию во многом определяет мультиморбидность, затрудняющая лечение и реабилитацию пациентов. Сроки начала и хронизации заболеваний, формирующих синдром полиморбидности, могут приходиться и на молодой возраст, а результаты суммарного накопления и период яркой клинической демонстрации проявляются в пожилом возрасте.

Эпидемиологические исследования последних лет проявляют интерес к последовательности появления различных компонентов МС для выработки эффективной превентивной стратегии. По мнению ряда исследователей, в развитии компонентов МС отмечается определенная последовательность. Так, для лиц в возрасте до 50 лет характерным является нарушение углеводного обмена и ремоделирование миокарда левого желудочка, а у пациентов старше 50 лет на первый план выступают дислипидемия, абдоминальный тип ожирения и АГ [90].

Вместе с тем явный СД 2 типа очень редко бывает первым проявлением МС и чаще возникает после 50 лет, когда другие компоненты МС уже четко представлены [52]. Согласно многочисленным исследованиям, в нашей стране одним из доминирующих компонентов МС является АГ, и на сегодняшний день АГ многими авторами рассматривается именно в рамках проявления МС.

Не всегда АО является ранним компонентом МС, последовательность появления АГ, НУО, дислипидемии также различна. Согласно популяционному исследованию тайваньских ученых, нарушения липидного спектра появляются раньше всех компонентов МС у лиц обоих полов [195]. Так, тайваньскими исследователями установлены гендерные различия в последовательности развития МС: у женщин в юношеском возрасте появляется АО, ↓ЛПВП, в среднем – АГ и ↑ТГ, а позже СД 2 типа, у юношей МС дебютирует АО, ↑ТГ и ↓ЛПВП, в среднем возрасте появляется АГ, позже – СД 2 типа [366].

Исследования показывают, что факторами риска перехода предстadium диабета в явный сахарный диабет являются как раз компоненты МС: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, нарушенная толерантность к глюкозе, отягощенная наследственность, поликистозные яичники [18].

В последние годы появились работы, отражающие гендерные различия пациентов с МС. Имеются указания на некоторые половые различия по компонентам МС: у женщин нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) встречается чаще, а нарушенная гликемия натощак (НГН) гликемия реже, чем у мужчин, кроме того изолированная постпрандиальная гипергликемия у женщин является независимым предиктором ССЗ [119]. По данным японских ученых МС у женщин ассоциирован с более высоким риском ишемического инсульта по сравнению с мужчинами [337]. Сообщается о более высокой смертности от инфаркта миокарда у женщин с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с мужчинами, так же как и о более высоком риске ХСН у женщин с диабетом и ожирением [35]. Знание гендерных различий при метаболическом синдроме могут помочь разработать гендер-специфичную стратегию профилактики и лечения,

которая будет иметь положительное влияние на общее состояние здоровья населения [318,330].

Dallongeville J. et al. обнаружили, что вклад некоторых метаболических нарушений в формирование МС у мужчин и женщин различен, так у женщин женщин больший вклад в формирование МС вносят повышенный вес, ОТ, уровень ЛПВП, у мужчин больший вклад в МС вносят САД, ДАД, аполипопротеин В [355]. Эти данные поддерживают концепцию о необходимости в различных диагностических критериях МС у мужчин и у женщин.

Обсуждая тему МС у женщин, нельзя не оценивать репродуктивную функцию: наличие повторных беременностей, количество родов, абортов, выкидышей, наличие патологий беременности. Все вышеуказанные данные оказывают влияние на формирование МС. Показано, что большое количество беременностей и родов повышает риск развития МС независимо от наличия ожирения до беременности и увеличения массы тела во время беременности [285,292]. Наоборот, более длительное грудное вскармливание ассоциировано с низким риском МС [166,292]. Наличие гестационного диабета или НТГ при беременности являются факторами риска развития МС в течение трех месяцев после родов [201]. Авторы полагают, что гестационная гипергликемия является проявлением латентного МС. Такого же мнения придерживаются H.Nakkarainen et al., которые, наблюдая в среднем в течение 7,3 лет после родов за 774 женщинами с различными результатами ПГТТ при беременности, пришли к выводу, что даже незначительные нарушения толерантности к глюкозе могут прогрессировать в МС [362].

Недавние исследования показали, что повышение артериального давления во время беременности предшествует развитию СД 2 типа и артериальной гипертензии в дальнейшем [159,221], наличие преэклампсии в анамнезе следует рассматривать как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [306,343,361]. Данные взаимосвязи также объясняют ролью физиологической инсулинорезистентности в патогенезе повышения АД при беременности [344], что требует, однако, дальнейшего изучения. Отдельно следует упомянуть

исследование Wu P. с соавторами, которые провели метаанализ 21 исследования из MEDLINE и EMBASE, в которые было включено 2,8 млн женщин, и показали, что наличие преэклампсии повышает риск развития СД 2 типа в 2 раза [307], что позволяет отнести женщин с преэклампсией в анамнезе в группу высокого риска по развитию СД 2 типа.

Исследование Драенковой О.В. [22], посвященное изучению влияния избыточной прибавки массы тела при беременности на состояние сердечно-сосудистой системы, убедительно показало, что в отдаленном периоде после родов (5 лет и более) женщины с избыточной прибавкой массы при беременности имеют высокий риск формирования избыточной массы тела (ИЗМТ) и ожирения (Ож), НУО, дислипидемии, а послеродовый МС в указанные сроки развивается у женщин с прибавкой массы тела при беременности более 16 кг.

Следующим периодом гормональной перестройки в организме женщины является менопауза. Показано, что менопауза является независимым предиктором развития МС [183]. По данным ряда исследований быстрая прибавка массы тела наблюдается после менопаузы у 60% женщин [58,281,346], что позволило выделить отдельно менопаузальный метаболический синдром. Активный подход к выявлению факторов риска ССЗ в этот период очень важен для их профилактики, в осуществлении которой большая роль отводится гинекологам, которые должны быть в курсе современных рекомендаций по контролю уровня АД и своевременно направлять женщину к кардиологу, как подчеркивается в Консенсусе российских кардиологов и гинекологов: «Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе» [36]. Формирование АО при менопаузальном МС объясняют изменением баланса энергии, регуляции жировых клеток, повышенной глюкокортикостероидной стимуляцией, влиянием факторов роста, относительной гиперандрогенией [55]. В период менопаузы в связи с дефицитом эстрогенов меняется распределение жировой ткани с периферического на центральный тип, снижается чувствительность тканей к инсулину [330,378]. Подсчитано, что раннее прекращение менструаций вне зависимости от причин (естественная или хирургическая менопауза) приводит к

7-кратному повышению риска ИБС после 60 лет в течение каждого последующих 10 лет [36]. По данным отечественных исследователей степень тяжести ранних проявлений климактерического синдрома зависит и от величины индекса массы тела [16]. Также заслуживают внимания исследования иранских ученых, согласно которым фактором риска развития МС у женщин является депрессия [203].

Таким образом, имеются индивидуальные факторы риска и особенности развития МС, присущие женскому организму, связанные с периодами гормональной перестройки. Лица мужского пола имеют свои особенности в последовательности появления компонентов МС. Знание возрастно-половых особенностей факторов риска, этапов развития, последовательности появления компонентов МС позволит осуществлять дифференцированную профилактику.

### **1.3. Висцеральное ожирение – маркер метаболического неблагополучия**

Взгляды на роль жировой ткани в генезе коморбидных заболеваний в последние годы изменились в основном благодаря изучению её эндокринной функции. Являясь гормонально активным, висцеральный жир осуществляет различные функции в организме (таблица 4): секретирует эстрогены (ароматаза адипоцитов способствует синтезу эстрогенов из надпочечниковых андрогенов), простагландины, ангиотензиноген, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), лептин, адипонектин, резистин, инсулиноподобный фактор роста 1 (ИПФР-1), ингибитор тканевого активатора плазминогена I (ИТАП-I), фибриноген [353]. В результате действия биологически активных веществ, синтезируемых жировыми депо, у пациента с ожирением развиваются ССЗ и нарушения метаболических процессов в организме.

В своих работах ещё в 1947 году J.Vague выделил 2 типа ожирения в зависимости от топографии жировой ткани: андроидный и гиноидный, впоследствии показав, что андроидный тип ожирения с преимущественной абдоминальной аккумуляцией жира ассоциируется с более частым развитием СД 2 типа, АГ и ССЗ. В дальнейшем данные Гёттербергского исследования подтвердили, что отношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ)

является независимым фактором риска инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также смертности от них и отношение ОТ/ОБ имеет более тесную связь с этими заболеваниями по сравнению с ИМТ [163].

**Таблица 4**

**Патофизиологическая роль биологически активных веществ жировой ткани (адаптировано из [8])**

<b>Вещества</b>	<b>Процессы</b>	<b>Заболевания и факторы риска, сопутствующие ожирению</b>
Ангиотензиноген, ангиотензин II	Регуляция АД	АГ
Интерлейкины	Воспаление, иммунный ответ, дифференцировка клеток	Онкологические заболевания, дегенеративно-дистрофические заболевания суставов
ИТАП-I	Гемостаз, атеросклероз	ИБС, тромбозы
ИПФР-1	Апоптоз, рост и пролиферация клеток, ангиогенез	Онкологические заболевания, осложнения СД
Лептин	Регуляция аппетита, инсулинорезистентность	Ожирение, СД 2 типа
Простагландины	Воспаление, гемостаз, фертильность	Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов, тромбозы
Свободные жирные кислоты	Липолиз, атеросклероз, инсулинорезистентность	Ожирение, ИБС, СД 2 типа
ФНО- $\alpha$	Апоптоз клеток, инсулинорезистентность, атеросклероз, липогенез	Онкологические заболевания, СД 2 типа, ИБС, нарушение фертильности
эстрогены	Половое развитие	Нарушение менструального цикла и фертильности, онкологические заболевания

Учитывая высокую гормональную активность висцеральной жировой ткани, Amato M.C. и соавт. [374] предложили индекс висцерального ожирения –VAI (Visceral adiposity index) - эмпирическую математическую модель, основанную на простых антропометрических (ОТ, ИМТ) и функциональных показателях (уровень ЛПВП и ТГ); впоследствии им была показана положительная корреляционная связь индекса VAI с периферической утилизацией глюкозы в эугликемическом гиперинсулинемическом клэмп тесте и с кардио- и цереброваскулярными событиями. Авторы подчеркивают, что не следует рассматривать VAI как показатель чувствительности к инсулину, он является маркером дисфункции жировой ткани, которая связана с ИР. В своих дальнейших работах итальянские исследователи получили значительную корреляцию VAI с рядом адипоцитокинов жировой ткани (резистин, лептин, адипонектин, ФНО- $\alpha$ , СРБ и др.) у пациентов с СД 2 типа [111] и индекс VAI был предложен для раннего выявления кардиометаболического риска, до формирования явного МС.

С внедрением визуализационных методов КТ и МРТ в клиническую практику абдоминальный тип ожирения был разделён на 2 подтипа: висцеральный и подкожный. Распределение подкожного жира (ПКЖ) и висцерального жира вариабельно у различных индивидуумов и зависит от таких факторов, как возраст, питание, пол, и энергетический гомеостаз жировой ткани [377]. Впоследствии выяснилось, что именно висцеральная абдоминальная жировая ткань связана с неблагоприятным метаболическим профилем пациентов [155], была выявлена корреляция между площадью висцеральной жировой ткани (определяемой при КТ и МРТ) с показателем ОТ. В.М. Бондаренко и др. также показана корреляция антропометрических и ультразвуковых методов оценки висцерального жира с эталонным определением площади висцерального жира при КТ [41]. T.Han et al. [210] установили, что при ОТ мужчин 94-101 см и женщин 80-87 см имеется повышенный риск, а при ещё больших значениях ОТ – высокий риск развития СД 2 типа и ССЗ. Исследованиями Y.Matsuzawa показано, что 40% пациентов с ИБС имеют висцеральное ожирение при нормальном ИМТ [264].

На сегодняшний день доказано, что именно масса ВЖ коррелирует с развитием ИР, в то время как общая масса жира или ПКЖ не показывает такой корреляции [98,372,377]. Выявлено, что адипоциты ВЖ являются липолитически более активными, чем подкожные адипоциты, и, тем самым, способствуют повышению уровня свободных жирных кислот (СЖК) [209,377]. Это явление было выявлено, в частности, у больных СД и ожирением, и коррелировало положительно с уровнем лептина и отрицательно с уровнем адипонектина в мезентериальном депо жира по сравнению с подкожным и сальниковым депо [219].

Различные типы жировой ткани имеют различный метаболический риск вследствие генетически запрограммированных различий в липолизе, в продукции и высвобождении адипокинов и цитокинов, тем самым влияя на функцию других тканей.

Основное жировое депо в организме представлено белой жировой тканью (ЖТ). Зрелые белые адипоциты требуют большого количества аденозинтрифосфорной кислоты для поддержания разнообразных функций. Одна из главных задач жировой ткани заключается в образовании глицерин-3-фосфата и ацетил-КоА для эстерификации в ТГ (липогенез), процессы происходят в митохондриальном матриксе, а также в цитозоле, что требует достаточной популяции митохондрий [99,229], митохондрии белой ЖТ также считаются важными для регулирования липолиза, процесса деградации ТГ в СЖК и глицерин. Таким образом, митохондрии белых жировых клеток участвуют в процессах липогенеза и липолиза [283].

В зависимости от анатомического положения в организме, жировая ткань демонстрирует различия в метаболической активности из-за разницы в количестве митохондрий. Например, адипоциты придатка яичка крысы имеют больше митохондрий, чем адипоциты паховой области [317]. Более высокое количество митохондрий на 1 мг ткани в висцеральной ЖТ, чем в подкожном жире (ПКЖ) наблюдается у людей с ожирением. Связь между митохондриальной дисфункцией и СД 2 типа определяется снижением мощности окислительного

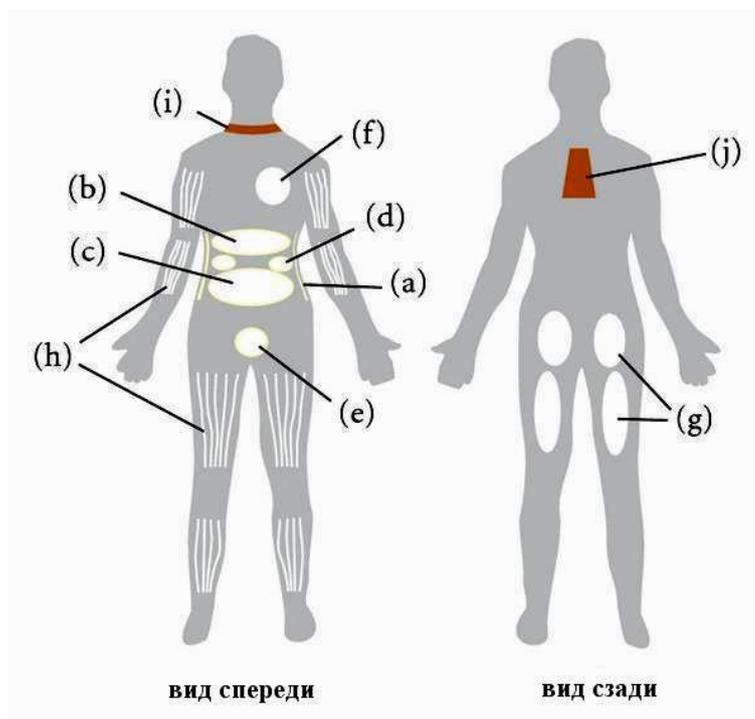
фосфорилирования у пожилых пациентов [282] и у тучных пациентов. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), вызванный накоплением липидов в печени, связан с дисфункцией митохондрий вследствие увеличения перекисного окисления липидов, изменений ультраструктуры митохондрий, низкой активности окислительного фосфорилирования.

Несмотря на то, что бурая жировая ткань в основном встречается у новорожденных, исследования показали её присутствие и у взрослых [139,193]. Бурая жировая ткань имеет иное происхождение в отличие от белой жировой ткани [304]. Зрелая бурая жировая ткань содержит большее количество митохондрий и меньшее количество жировых капель. Липолиз в бурой жировой ткани происходит в период холодных температур и активации симпатической нервной системы [118]. СЖК окисляются в митохондриях бурых адипоцитов с целью генерации тепла, вместо того, чтобы окисляться в органах, таких как печень и скелетные мышцы [266]. Этот процесс имеет важное значение в организме новорожденного человека и грызунов, но по-видимому, почти потерян у взрослых людей.

Основные депо белой ЖТ заключены в абдоминальной подкожно-жировой клетчатке и висцеральном жире, который окружает внутренние органы и может быть разделен на сальниковый, брыжеечный (мезентериальный), ретроперитонеальный (окружающий почки), жир половых желез (прилежащий к матке и яичникам у женщин и к яичку и придатку яичка у мужчин) и эпикардальный жир (рисунок 1). Сальниковые депо расположены около желудка и селезенки и могут распространяться в абдоминальную полость, в то время как более глубокие мезентериальные скопления прилежат к тонкой кишке. Глютеофemorальная ЖТ относится к подкожным депо и степень её отложений оценивается по окружности бедер, голени и бедра. Кроме того белая жировая ткань также располагается межмышечно. Бурая жировая ткань локализуется в надключичной и подлопаточной области (рисунок 1).

Следует вновь подчеркнуть, что распределение жира между этими депо является более важным, чем общая масса жировой ткани, для риска развития

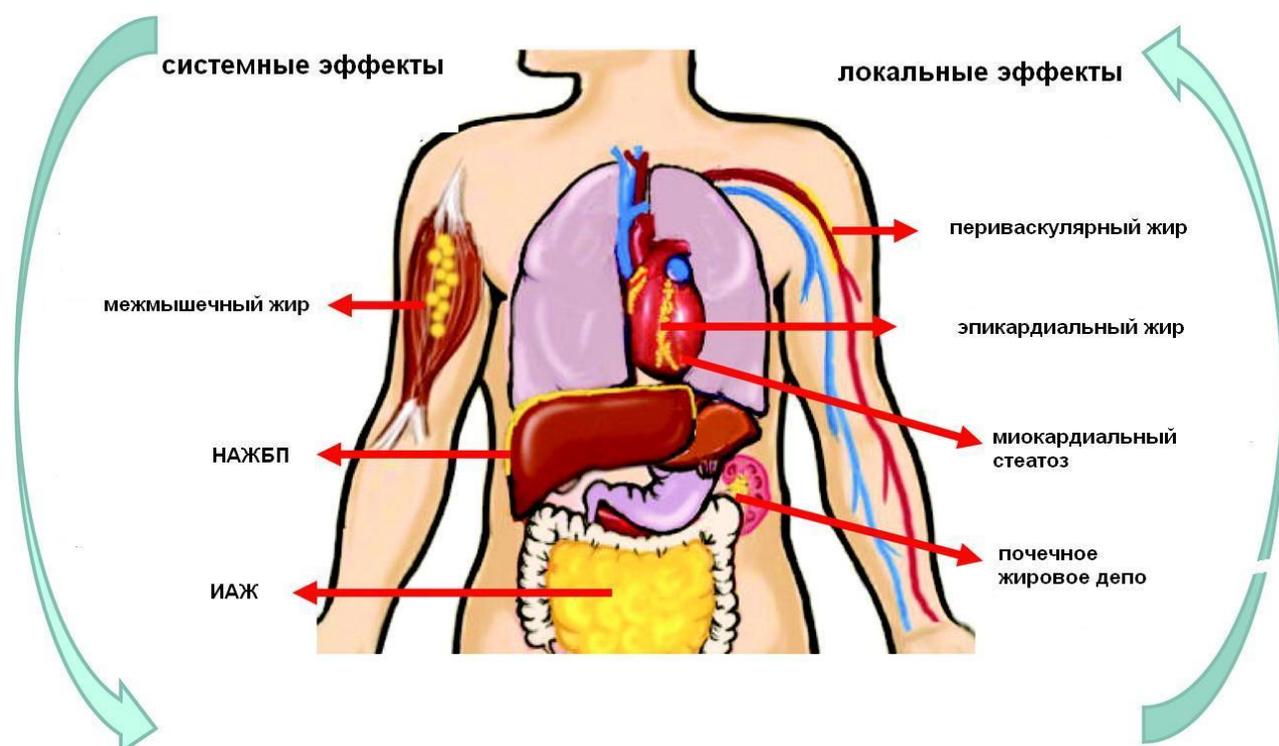
заболеваний, ассоциированных с ожирением. Наиболее доказан метаболический риск для висцеральных депо жира, в частности для сальниковой и брыжеечной локализации.



**Рисунок 1. Основные депо белой и бурой жировой ткани в организме (адаптировано из [162]).** Обозначения: (a) – подкожный жир, (b) – сальниковый, (c) – брыжеечный, (d) – ретроперитонеальный, (e) – жировая ткань половых желез (прилежит к матке, яичникам, яичкам, придаткам яичек), (f) – эпикардальный, (g) – глутеофemorальный подкожный жир, (h) – межмышечный, (i) – надключичный, (j) - подлопаточный

Нормально функционирующая жировая ткань с её способностью нейтрализовывать и запасать питательные перегрузки необходима для защиты организма от периферической ИР. Для развития метаболических заболеваний очень важными являются 2 тесно связанных процесса: воспаление жировой ткани и гипертрофия жировой ткани. Воспаление жировой ткани вследствие накопления Т-лимфоцитов и макрофагов способствует ИР у тучных лиц. Это воспаление приводит к нарушению баланса адипокинов и неконтролируемому высвобождению СЖК и воспалительных цитокинов [206]. В результате этого метаболизм липопротеинов и чувствительность к инсулину в других органах будут изменены. При ожирении увеличивается размер адипоцитов (гипертрофия)

и они в конечном итоге не в состоянии хранить избыток липидов даже при их повышенной пролиферации (гиперплазия адипоцитов). Это перенаправляет жирные кислоты в печень, способствуя дислипидемии в виде повышения СЖК, ТГ, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижения ЛПВП. Кроме того, большие адипоциты характеризуются усиленным липолизом, расщеплением накопленных ТГ липазами. Это ведет к образованию СЖК и глицерина, что еще больше увеличивает плазменные уровни СЖК и активирует синтез ТГ в печени [174]. В зарубежных публикациях показано, что увеличенные адипоциты у мужчин с ожирением имели сниженную скорость высвобождения СЖК в кровотоки, что приводило к нормальным концентрациям СЖК. Тем не менее, способность жировой ткани к накоплению жиров после приема пищи была сильно нарушена, что потенциально может приводить к эктопическим отложениям липидов [268]. По мнению Britton К.А. и Fox С.С. [128] эктопические депо жировой ткани обладают неодинаковыми метаболическими эффектами: одни обладают преимущественно местными эффектами на органы, вызывая ССЗ, другие – системными эффектами (рисунок 2).



**Рисунок 2. Потенциальные системные и локальные эффекты эктопических жировых депо (адаптировано из [128])**

Таким образом, при обсуждении проблемы МС и его основного компонента АО становится очевидным, что наибольшее диагностическое значение и прогностическую роль имеют не традиционные антропометрические параметры ОТ и ИМТ, а визуализация конкретных висцеральных депо жировой ткани с формированием групп риска коморбидной патологии для своевременных превентивных мероприятий.

### **1.3.1. Абдоминальное висцеральное жировое депо**

Абдоминальное жировое депо может быть оценено с помощью антропометрических измерений, наиболее простым из которых является параметр ОТ, заключение о наличии АО делается, если  $ОТ > 80$  см у женщин и  $> 94$  см у мужчин. Индекс  $ОТ/ОБ$  также отражает абдоминальную аккумуляцию жира: у мужчин  $> 0,90$ , у женщин  $> 0,85$  свидетельствует об АО.

В качестве маркера АО также был предложен сагиттальный абдоминальный диаметр: при его значении  $> 25$  см вне зависимости от пола, было показано, что данный параметр наиболее точно из предложенных ранее антропометрических методов отражает количество внутрибрюшного жира и высоко коррелирует с наиболее точным методом КТ [246,301].

На современном этапе наиболее точными методами диагностики количества висцероабдоминальной жировой ткани являются КТ и МРТ [62]. Метод КТ, основанный на четкой разнице в X-излучении, получаемом от костной и жировой ткани, а также ткани, свободной от жира, хорошо отграничивает жировую ткань от других тканей и выявляет различие между подкожным и висцеральным жиром, что визуализируется на срезах абдоминальной области. Топография жировой ткани в абдоминальной области методом МРТ впервые изучалась в диссертационном исследовании А.А.Плохой [67], определялась площадь висцеральной жировой ткани, которая была больше у лиц мужского пола и коррелировала достоверно у пациентов обоих полов с уровнем лептина, ТГ, ЛПВП и общего холестерина (ОХС). Автором также выявлено, что не все лица с

АО по результатам антропометрии имеют висцеральное ожирение по результатам МРТ, т.е. среди таких лиц оказываются метаболически здоровые с ожирением.

Следует отметить, что методы КТ и МРТ, используемые для количественной оценки интра- и ретроперитонеальной жировой клетчатки, являются дорогостоящими, трудоемкими и имеют ограниченную доступность в клинической практике. Для них характерна и достаточно длительная временная экспозиция, во время которой пациент должен быть обездвижен, что не всегда является возможным в детском возрасте, а в определенных случаях требует применения наркоза. Это создает предпосылки для поиска новых, более доступных и безопасных методов точной и объективной оценки топографического количественного содержания жировой ткани в организме в первую очередь висцероабдоминальной, как наиболее метаболически активной и высоко сопряженной с ранним формированием ассоциированных с ИР осложнений. Ультразвуковое исследование (УЗИ) - это безопасный, сравнительно недорогой и широко доступный метод визуализации интраабдоминального жира (ИАЖ)[188,367,368], что делает его пригодным для крупномасштабных исследований.

Так, Armellini впервые применил УЗИ для определения толщины подкожного и ИАЖ [357,365], в исследовании женщин с ожирением им показана корреляционная связь результатов с показателями КТ-измерения. Показано преимущество УЗИ-динамики толщины ИАЖ в период потери массы тела [345]. Последующие исследования показали высокую информативность УЗ-определения толщины ИАЖ по сравнению с традиционным измерением ОТ для выявления лиц с МС [367,369,375].

Исследованиями С.С. Leite показано, что ультразвуковое измерение толщины ИАЖ позволяет лучше предсказать риск ССЗ, чем антропометрические измерения; им получены отрезные значения толщины ИАЖ 7 см и 9 см, соответствующие среднему и высокому рискам ИБС у мужчин, у женщин соответствующие показатели риска ИБС составили 7 см и 8 см [238]. Stolk и соавт. рассматривали толщину ИАЖ у мужчин  $9,5 \pm 2,5$  см и у женщин  $8,2 \pm 2,5$  см в

качестве маркера МС [369]. По другим данным висцеральное ожирение определяют при толщине внутрибрюшного жира более 47,6 мм у мужчин и более 35,5 мм у женщин [375]. По данным Суслиевой Н.М. и соавт. чувствительность УЗИ при использовании теста «толщина ИАЖ более 102 мм» в диагностике висцерального ожирения составила 52,4%, специфичность— 96% [14].

В свою очередь, толщина преперитонеального жира определяется как расстояние между задней поверхностью белой линии живота и передней поверхностью печени. Японские исследователи выявили, что максимальная толщина преперитонеального висцерального жира является независимым предиктором ИБС и сильно коррелирует с количеством атеросклеротически пораженных коронарных артерий [103]. Suzuki и соавт. показали, что индекс преперитонеальный жир/подкожный жир, определенный ультразвуковым методом, является индикатором висцерального депо жира и коррелирует с нарушениями углеводного и липидного обмена [104].

По мнению HungChi-Sheng et al., ретроперитонеальный жир так же, как и перитонеальный необходимо учитывать при оценке кардио-метаболических рисков пациента [269].

Ассоциация толщины ИАЖ с развитием нарушений углеводного обмена у женщин с кистозно-измененными яичниками без ожирения также получена в работе В. Yildirim et al. [382].

В исследовании N.Sabir et al. [145] жировой гепатоз коррелировал с антропометрическими показателями и с толщиной ИАЖ. Следовательно, увеличение ИАЖ является надежным предиктором поражения печени у больных с МС.

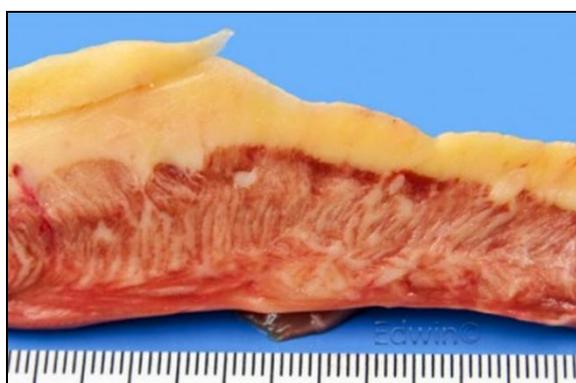
Японские ученые продемонстрировали [352], что накопление ИАЖ влияет на развитие ИБС у мужчин независимо от наличия ожирения. Следовательно, даже у лиц с нормальной массой тела визуализация увеличения отложений абдоминального висцерального жира позволит выделить группу риска по развитию атеросклероза среди внешне метаболически благополучных лиц.

Избыточное накопление интраабдоминального висцерального жира у лиц с нормальным ИМТ показано и в недавнем исследовании Т.Б. Баклаевой [6].

### 1.3.2. Эпикардальное жировое депо

Эпикардальная жировая ткань – особая форма висцеральной жировой ткани, откладывающаяся вокруг сердца и обнаруживающаяся в определённых количествах вокруг субэпикардальных коронарных артерий. ЭЖ ткань имеет общее эмбриональное происхождение с абдоминальной жировой тканью. Не затрагивая анатомического описания, необходимо сказать о возрастающих доказательствах физиологической и метаболической важности ЭЖ, особенно в ассоциации с профилем кардиоваскулярного риска и патогенезом ИБС. В ранних исследованиях, проведённых на трупах, масса эпикардального жира коррелировала с массой сердца, а атеросклеротические бляшки коронарных артерий (КА) имели тенденцию быть более выпуклыми на той артериальной стенке, которая контактировала с отложениями ЭЖ [167]. ЭЖ ткань показала корреляции с МС, ИР, ИБС и субклиническим атеросклерозом [176,241].

Эпикардальная жировая ткань играет огромную роль в развитии именно ССЗ, поскольку между миокардом и эпикардальным жиром отсутствует фасция, что позволяет биологически активным веществам из жировой ткани проникать прямо в коронарный кровоток. Кроме того, ЭЖ имеет высокую скорость поглощения СЖК относительно других зон депонирования жира. Волокна жировой ткани проникают в толщу миокарда, что представлено на рисунке 3.



**Рисунок 3. Выраженное утолщение субэпикардальной жировой клетчатки, которая проникает в толщу мышечной стенки желудочка**

Таким образом, между ЭЖ и миокардом существует анатомическая, функциональная связи и интенсивный обмен веществ между этими структурами.

Необходимо учитывать, что существует перикардиальный жир, который покрывает около 80% поверхности сердца и, в отличие от эпикардиального, имеет мезенхимальное происхождение (рисунок 4). Кроме того эпи- и перикардиальные жиры имеют различное кровоснабжение - перикардиальный жир кровоснабжается за счет а.pericardiacophrenica, а эпикардиальный, как и миокард, за счет коронарных артерий.



**Рисунок 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки без контрастирования [179].** *Обозначения:* красным цветом выделена эпикардиальная жировая ткань, желтым цветом - перикардиальная жировая ткань.

Исследования показали, что ЭЖ ткань поставляет СЖК для образования энергии в миокарде и синтезирует цитокины. Данные, полученные из исследований на животных, дают основания предполагать, что скорость синтеза жирных кислот значительно выше в ЭЖ, чем в других жировых депо организма [262,263]. В дополнение к этому необходимо отметить, что ЭЖ ткань пациентов со значительным поражением коронарных артерий оказалась источником некоторых медиаторов воспаления и проявляла высокую воспалительную реактивность, независимую от индекса массы тела и наличия сахарного диабета [218]. Ряд свойств отличают эпикардиальное от других жировых депо, в

частности, меньший размер адипоцитов; различный состав жирных кислот, высокое содержание белка; высокая скорость синтеза жирных кислот, инсулин-индуцированного липогенеза и разрушения жирных кислот; низкий уровень утилизации глюкозы, низкий уровень экспрессии липопротеинлипазы и медленная регрессия во время потери веса [314].

Таким образом, ЭЖ в физиологических условиях играет роль буфера: является локальным источником энергии, активно секретируя СЖК в период повышенной потребности в них миокарда, а также абсорбирует СЖК и защищает сердце от их высокой концентрации. В связи с чем повышенный объем ЭЖ может подавлять токсическое влияние избытка СЖК, мешающих генерации импульсов и распространению сократительных циклов сердца. С другой стороны, нельзя не учитывать значение ЭЖ как важного источника биологически активных адипокинов, участвующих в регуляции метаболических процессов, способствующих развитию АГ, ремоделированию сердца, воспалению, атеротромбогенезу, ИР [217,232].

Эндокринная функция ЭЖ заключается в секреции адипонектина и адреномедулина. Толщина ЭЖ по данным эхокардиографии отрицательно коррелирует с уровнем этих циркулирующих адипокинов [168].

Адипонектин – это белок, в эксперименте тормозящий дифференцировку преадипоцитов [107]. Адипонектин в мышечной ткани увеличивает окисление жиров, снижает внутриклеточное накопление липидов, улучшает чувствительность мышц к инсулину; в печени – уменьшает поступление жирных кислот и стимулирует их окисление; в сосудах – демонстрирует противовоспалительные и антиатерогенные свойства; в сердце – влияет на ремоделирование миокарда после ишемического повреждения (рисунок 5).

Вышеизложенное свидетельствует о том, что высокий уровень адипонектина связан с низким риском развития ИМ и ИБС, а его низкий уровень приводит к развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД), концентрической гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

Адренomedуллин также имеет кардиопротективное значение, являясь мощным вазодилататором с антиоксидантными свойствами. Он продуцируется в подкожной клетчатке, висцеральной ЖТ и эпикардиальной ЖТ.

В ЭЖ обнаружена повышенная экспрессия резистина – гормона, обратного по своей функции адипонектину [341]: резистин снижает чувствительность периферических тканей к инсулину, повышает уровни провоспалительных маркеров, содействует развитию ЭД сосудов.



**Рисунок 5. Функции адипонектина**

ЭЖ продуцирует широкий круг воспалительных медиаторов: хемокинов (моноцитарный хемотаксический протеин-1) и цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ). В ЭЖ могут присутствовать воспалительные клеточные инфильтраты [218]. Взаимосвязь эпикардиального ожирения с атеросклерозом вызывает повышенный интерес исследователей [223]. Воспалительные адипокины из ЭЖ попадают в стенку КА и вызывают в них изменения, приводящие к развитию атеросклероза [186], у больных ИБС усиливает сосудистое воспаление и провоцирует состояние

нестабильности бляшки. G. Iacobellis и соавт. показали, что экспрессия адипонектина примерно на 40% ниже в эпикардиальной ЖТ пациентов, страдающих ИБС [106], причем это не зависело от ИМТ и возраста пациента. Показано, что у пациентов, подвергнутых аортокоронарному шунтированию, уровень маркеров воспаления в эпикардиальной ЖТ повышается [232].

В последние годы именно эпикардиальное жировое депо наиболее широко изучается отечественными исследователями [25,26,76]. Г.А. Чумаковой и др. установлено, что увеличение толщины ЭЖ у пациентов с ИБС взаимосвязано с более тяжелым поражением КА, более выраженными метаболическими нарушениями атерогенной направленности и гиперкоагуляционной активностью [93,96]. Эти данные были подтверждены другими исследованиями: эпикардиальное ожирение ассоциировалось со стенозами КА по данным компьютерной томографии и субклиническим атеросклеротическим поражением сонных артерий [287,303]. Толщина ЭЖ по данным эхокардиографии рассматривается как предиктор коронарного резерва у женщин с ангиографически «чистыми» КА [319,321]. S.Eroglu et al. установили, что толщина ЭЖ >7 мм наиболее заметно сопряжена с наличием атеросклероза, как субклинического, так и клинически выраженного [177]. ROC-анализ другого исследования показал, что толщина ЭЖ 5,8 мм с чувствительностью 83% и специфичностью 64% предсказывает атеросклеротические бляшки высокого риска в коронарных артериях [270]. По данным L.E.Sade et al. хорошую чувствительность и специфичность в снижении коронарного кровотока у женщин показало отрезное значение толщины ЭЖ >4,5 мм [321].

Толщина ЭЖ >3,0 мм рассматривалась как независимый предиктор наличия ИБС у корейских мужчин и женщин [323]. Дружилов М.А. в исследовании нормотензивных пациентов определил пороговые значения толщины ЭЖ для лиц 31-45 лет с АО – 4,8 мм, без АО – 3,5 мм, для пациентов 46-55 лет с АО – 5,8 мм, без АО – 4,4 мм [26]. В обзоре J.V.Spearman et al. [311] объединены результаты 9 исследований (10252 пациента), в которых с помощью КТ показана ассоциация объема ЭЖ с кальцинозом коронарных артерий.

G.Iacobellis, H.J.Willens в обзорной статье указывают минимальную толщину ЭЖ – 1 мм и максимальную – до 23 мм [224].

Поскольку ЭЖ играет активную роль в метаболизме миокарда, увеличение ее активности и объема ведет к нарушению работы митохондрий. Митохондриальная дисфункция и нарушение метаболизма кардиомиоцитов содействуют нарушению систолической функции сердца у лиц с ожирением. При эпикардиальном ожирении достаточно быстро может развиваться фиброз миокарда, что ускоряет апоптозкардиомиоцитов. Ангиотензин II, в избытке секретируемый ЭЖ, повышает развитие фиброза. Диастолическая функция сердца нарушается за счет формирования жирового панциря при эпикардиальном ожирении [181], а также за счет фиброза [93,227]. Фиброз может предшествовать развитию гипертрофии миокарда ЛЖ, которая служит одним из пусковых моментов нарушения диастолической функции сердца. Установлено, что объем ЭЖ возрастает пропорционально массе миокарда ЛЖ и нарушению диастолической дисфункции [222,226,320].

ЭЖ вносит свой вклад и в развитие фиброза предсердий, т. к. в норме небольшое количество эпикардиальной ЖТ покрывает ушки предсердий, а также их поверхность. J.Shirani et al. выявили, что избыточное депонирование жира в межпредсердной перегородке повышает распространенность фибрилляции предсердий (ФП) [339]. К электромеханическим изменениям предсердий может приводить и заметная жировая инфильтрация миокарда желудочков [340].

Идет накопление доказательств, свидетельствующих о связи эпикардиального ожирения с абдоминальным жиром. Все больший интерес вызывает факт, что толщина ЭЖ может выступать в качестве нового маркера сердечно-сосудистого риска и учитываться при стратификации риска [168].

Так как ЭЖ отражает степень висцерального ожирения, его эхокардиографическое измерение может быть терапевтической целью у больных, снижающих массу тела с помощью диеты, физических нагрузок или хирургического вмешательства. Имеются данные зарубежных исследований, показавших снижение толщины ЭЖ после снижения массы тела посредством

низкокалорийной диеты, программы умеренных физических тренировок и хирургии [108,171,350]. При этом сокращение объема ЭЖ происходило быстрее, чем уменьшение ИМТ, ОТ и массы тела. Обсуждается возможность использования параметра толщины ЭЖ (по данным ЭхоКГ) в качестве новой цели в процессе медикаментозного лечения, проводимого для снижения массы тела [226]. В ретроспективном когортном исследовании показан положительный эффект аторвастатина на толщину ЭЖ [170].

В последние годы в литературе можно встретить и новые расчетные показатели, продемонстрировавшие корреляции с выраженностью коронарного атеросклероза [313]: объем ЭЖ, отношение объема ЭЖ к площади поверхности тела и к ИМТ.

В исследовании корейских авторов показано влияние эпикардального жира на 30-дневный прогноз при остром коронарном синдроме, ухудшение прогноза авторы связывают непосредственно с продукцией ЭЖ провоспалительных и протромбогенных цитокинов [169].

В исследовании Dimerlik et al. с помощью 64-мультисрезовой КТ определяли не только ЭЖ, но и толщину перикоронарного жира, которые явились предикторами стенозирующего коронарного атеросклероза [175].

При исследовании перфузии миокарда с помощью метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (СПЕКТ) Khawaja и соавт. установлено, что дефекты перфузии миокарда в зоне активной ишемии ассоциированы с локальным повышением объема ЭЖ по сравнению с зонами нормальной перфузии миокарда или зоной рубца [231].

Сравнительная характеристика методов визуализации ЭЖ показывает и преимущества ЭхоКГ в диагностике эпикардального ожирения (таблица 5).

Толщина ЭЖ, измеренная над областью правого желудочка (ПЖ) либо вокруг всего сердца, в высокой степени связана с окружностью талии, диастолическим артериальным давлением (ДАД), массой левого желудочка, высоким уровнем инсулина, способностью тканей организма захватывать глюкозу и тяжестью ИБС, оцененной с помощью коронарной ангиографии [168,180,225,320].

**Возможности методов визуализации эпикардального жира**

(адаптировано из [178])

Метод	Разрешение	Измеряемый параметр ЭЖ	Воспроизводимость	Ограничения	Преимущества
ЭхоКГ	+	Толщина	Хорошая	Различное качество изображения (например, при ожирении) Невозможность расчета V и S	Нет ионизирующего излучения, низкая стоимость, неинвазивный, легко доступный
КТ	++	Толщина Объем (V) Общая площадь (S)	Высокая	Ионизирующее излучение	Высокое разрешение, можно оценить атеросклероз коронаров
МРТ	+++ золотой стандарт	Толщина Объем Общая площадь (S)	Высокая	Доступность, высокая стоимость	Высокое разрешение, нет ионизирующего излучения

Все вышеуказанные данные дают основания полагать, что ЭЖ играет определённую роль в развитии коронарного атеросклероза как посредством ассоциации с традиционными коронарными факторами риска, так и через прямые эндокринные и паракринные эффекты. Эта гипотеза была предложена достаточно давно и основана на результатах исследований, показавших отсутствие атеросклеротического поражения интрамиокардиальных (но не эпикардиальных) коронарных артерий у людей [194,329]. Сегменты коронарных артерий с недостаточным развитием окружающей их эпикардиальной ЖТ либо отделённые от неё мостиком миокардиальной ткани кажутся защищёнными от развития атеросклероза. Такой естественный селективный механизм защиты интрамуральных коронарных артерий может быть связан с отсутствием жировой ткани в миокарде по сравнению с эпикардом. И не так давно постулировалась гипотеза клеточного взаимодействия «извне – внутрь», согласно которой

воспалительные медиаторы за пределами коронарных артерий, как, например, при локализации воспалительного процесса в перикарде и адвентиции, могут вносить вклад в атеросклеротическое поражение интимы сосудов [133,218].

В последние годы изучается не только роль ЭЖ в генезе ССЗ, но и рассматривается возможность использования ультразвукового исследования толщины ЭЖ в диагностике МС. Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных метаболическим синдромом [37], уже подчеркивает важность определения эпикардального депо жировой ткани для стратификации риска пациента с МС. По данным литературы медианные значения эхокардиографической толщины ЭЖ 9,5 мм у мужчин (чувствительность 85%, специфичность 63%) и 7,5 мм у женщин (чувствительность 82%, специфичность 62%) обладают максимальной чувствительностью и специфичностью в диагностике МС [364]. Согласно ROC-анализу другого исследования толщина ЭЖ 7 мм является предиктором МС с чувствительностью 72,5% и специфичностью 70% [156].

### **1.3.3. Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки**

Липоматоз межпредсердной перегородки или липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки (ЛГМПП) – это доброкачественное заболевание, протекающее, как правило, бессимптомно, обычно наблюдается у пожилых и тучных лиц, может быть ассоциировано с метаболическими расстройствами. Клинический интерес к ЛГМПП вызван возможной ассоциацией с наджелудочковыми аритмиями, внезапной смертью больных.

Истинная распространенность ЛГМПП не известна, по данным W.T.Pochis et al. [300], распространенность составляет от 2% до 8% при проведении трансторакальной и трансэзофагеальной ЭхоКГ соответственно. В других исследованиях [135,326] при аутопсии ЛГМПП была выявлена в 1% случаев. С.М.Neyer et al. включили в исследование 1292 пациента, которым была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), выявившая в

2,2 % случаев ЛГМПП (по данным МСКТ толщина МПП колебалась от 2 до 6,2 см) [251].

В большинстве случаев ЛГМПП бессимптомна, выявляется случайно при проведении ЭхоКГ, МСКТ или при аутопсии. Некоторые авторы указывают на более частую встречаемость ЛГМПП у лиц женского пола [130,135].

Возвращаясь к оценке ЭЖ, следует отметить тот факт, что в зависимости от подхода к количественной оценке ЭЖ ткани с помощью различных методов лучевой диагностики исследователи порой получали противоположные результаты: в одном исследовании ЭЖ ткань, измеренная при помощи компьютерной томографии, ассоциировалась у худых пациентов (но не у лиц с ожирением) с ИБС, определяемой при коронароангиографии [299]; в другом исследовании с использованием трансторакальной ЭхоКГ никакой связи между ЭЖ тканью и присутствием, протяжённостью или тяжестью ИБС найдено не было [349]. Противоречивость подобных результатов можно объяснить неравномерностью распределения ЭЖ вокруг сердца, поэтому применение двухмерной ЭхоКГ для оценки толщины эпикардального жира в какой-либо определённой точке не может быть подходящей суррогатной величиной для оценки общего количества ЭЖ ткани.

Субэпикардальный жир, помимо всего прочего, является главной детерминантой толщины межпредсердной перегородки (МПП). Данные аутопсийных исследований позволяют предположить, что задняя порция МПП является, главным образом, экстракардиальной структурой, образуясь путём выпячивания предсердной крыши, и содержит субэпикардальный жир [135,158,253]. Также было продемонстрировано, что жировая ткань МПП сливается с ЭЖТ, которая в таких случаях обычно излишне выражена [158]. Но овальная ямка никогда не содержит жировой ткани [339]. В отличие от ЭЖ, МПП является более отчётливой и локализованной структурой в отношении визуализации и может быть более точно измерена при помощи ЭхоКГ, представляя, таким образом, приемлемую суррогатную величину для оценки общего количества жировой ткани сердца. В одном исследовании 55 сердец при

аутопсии имели достаточно эпикардального жира, чтобы плавать в воде, при этом толщина МПП вследствие её липоматоза составила 20 мм [328].

С момента первоописания ЛГМПП в 1964 г. [310] клиническая значимость липоматозной гипертрофии МПП всё больше и больше становится очевидной. Прижизненная диагностика ЛГМПП была осуществлена спустя 15 лет с использованием КТ, в настоящее время обнаруживается всё чаще в связи с прогрессом в методах визуализации.

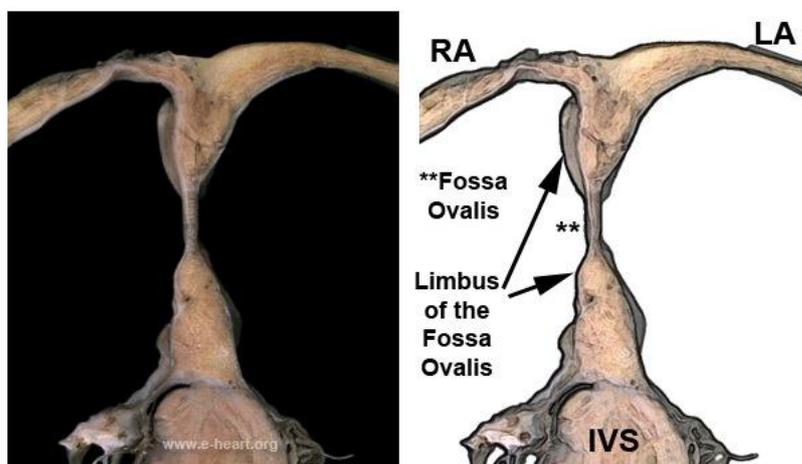
С того времени были описаны возможные ассоциации толщины МПП с ожирением [130,251,339], более старшим возрастом [251], предсердными аритмиями [220,247,250,251,339], симптомами обструкции [249,267] и внезапной смертью [135]. Одно из исследований с использованием аутопсийного материала показало более выраженное атеросклеротическое поражение коронарных артерий у лиц с отложениями жировой ткани в МПП [339], что в последующем было подтверждено прижизненным исследованием [108]. Роль интрапредсердного жира в генезе фибрилляции предсердий находит подтверждение в недавних публикациях [233,247].

Межпредсердная перегородка, гипертрофированная вследствие её липоматоза, имеет характерную гантелевидную форму (dumbbell shape) при визуализации каким-либо методом, в том числе с помощью двухмерной ЭхоКГ.

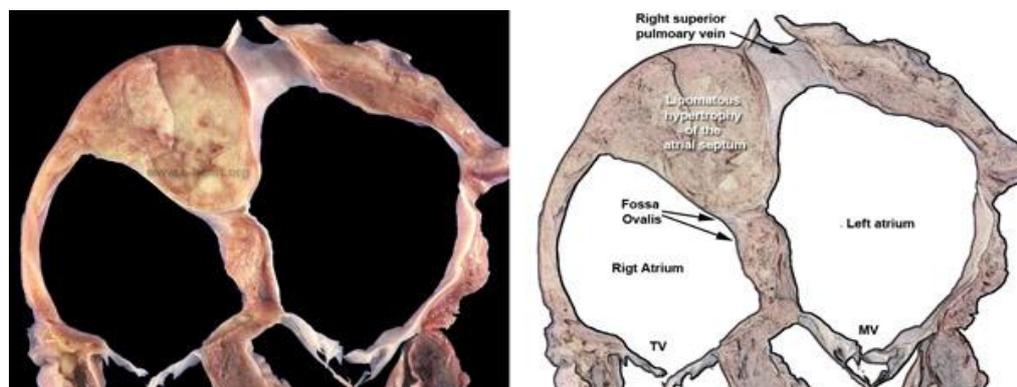
На рисунках 6 и 7 представлена анатомия МПП в норме и при ЛГМПП.

Наибольшую сложность представляет определение той толщины МПП, при которой последнюю можно считать гипертрофированной. Общепринятых диагностических критериев для этого в настоящий момент не существует. В одном исследовании с помощью компьютерной томографии показано, что жировая ткань МПП имеет в норме толщину 0-9,6 мм кпереди от овальной ямки и 0-9,9 мм – кзади [129]. В исследовании J.D.Gay по изучению липоматозной гипертрофии МПП включались лица с толщиной МПП не менее 1,0 см [135]. Во многих зарубежных исследованиях представлены клинические случаи с экстремально большой толщиной МПП, что вызывает симптомы обструкции и требует хирургического вмешательства, такие авторы считают, что липоматоз

МПП имеет место только в том случае, если толщина жировой инфильтрации составляет 2,0 см и более [130]. Так, в обзоре 38 случаев толщина МПП варьировала от 15 до 50 мм [326].



**Рисунок 6. Анатомия межпредсердной перегородки в норме**  
(цит. по: <http://www.e-heart.org>)



**Рисунок 7. Анатомия межпредсердной перегородки при ЛГМПП**  
(цит. по: <http://www.e-heart.org>)

Поскольку ЛГМПП развивается вследствие пролиферации адипоцитов, а не гипертрофии, обсуждались и альтернативные термины, но название «липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки» по-прежнему применяется.

В некоторых случаях необходимо гистологическое исследование МПП, что проводится для подтверждения диагноза [252], а также возможна интраоперационная диагностика [120]. Гистологически МПП при липоматозе

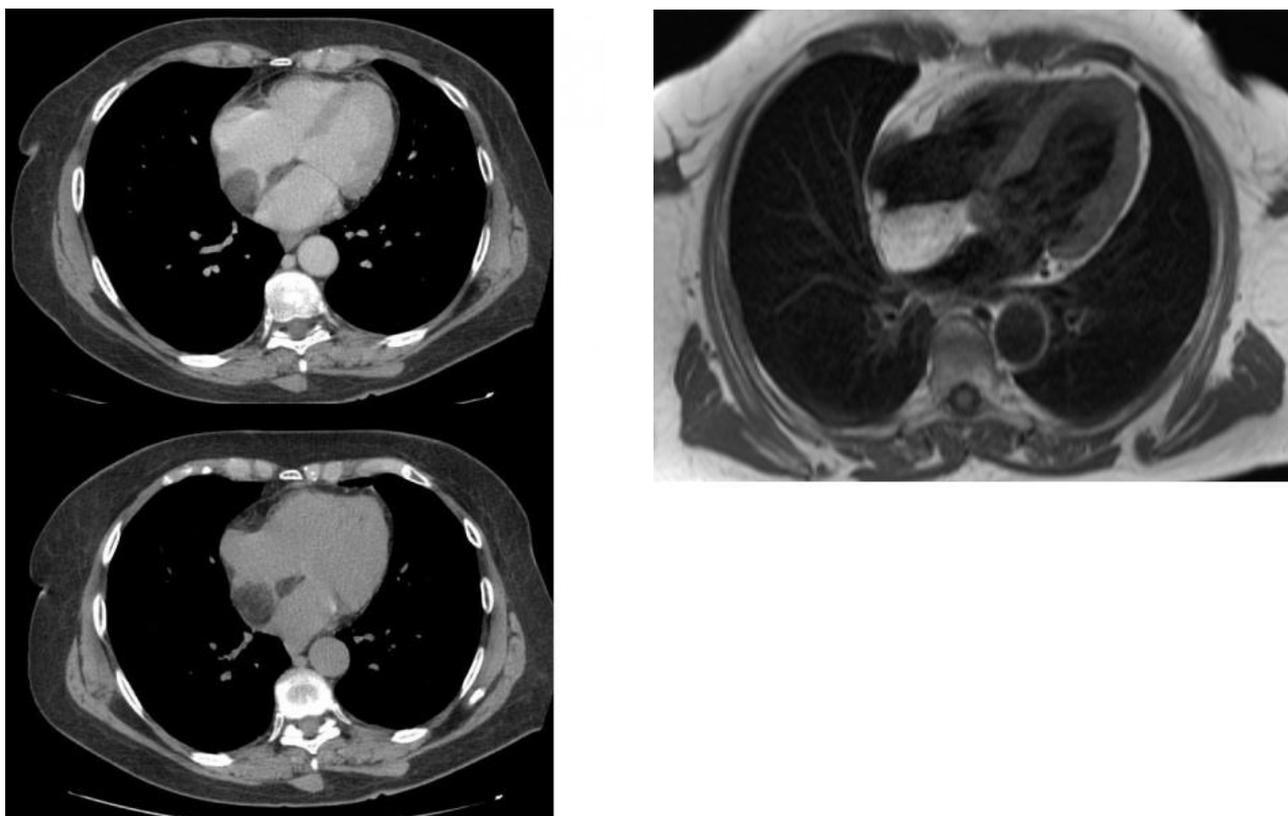
содержит неинкапсулированные адипоциты и гипертрофированные кардиомиоциты, разбросанные в жировой ткани. Хотя кардиомиоциты могут иметь причудливый вид, митозы отсутствуют, что отличает ЛГМПП от злокачественного образования. Могут присутствовать волокна коллагена и очаговые инфильтраты из воспалительных клеток. Подобные депо жировой ткани с локализацией в межжелудочковой перегородке описаны в литературе в виде клинических случаев [189].

Прижизненная диагностика ЛГМПП впервые была осуществлена с помощью КТ. С тех пор трансторакальная и трансэзофагеальная ЭхоКГ в комбинации с КТ или МРТ используются для неинвазивной диагностики. Несомненно, КТ обладает большими возможностями в дифференциальной диагностике с миксомой, фибромой и т.д. При МРТ перегородка с липоматозной гипертрофией показывает однородный сигнал высокой интенсивности, аналогичный сигналу ПКЖ [284]. Подавление сигнала от жировой ткани при МРТ может подтвердить жировую природу утолщения перегородки [284].

Y.F.Aziz и P.R.Julsrud [116] продемонстрировали, что в некоторых случаях ЛГМПП может быть неомогенной при МРТ в зависимости от количества миоцитов в зоне липоматоза. С.М.Fan et al. [254] обнаружили, что ЛГМПП показывает повышение поглощения фтордезоксиглюкозы при позитронно-эмиссионной томографии, что возможно связано с наличием бурого жира.

Итальянские радиологи A.Riva et al. опубликовали он-лайн клинический случай липоматоза МПП у пациентки 54 лет с диагностированным колоректальным раком (рисунок 8) [248]. На томограмме (рисунок 8) видно, что сигнал утолщенной МПП изоинтенсивен ПКЖ.

В доступной нам литературе мы не обнаружили сведений о чувствительности и специфичности определённой толщины МПП при её липоматозе в диагностике МС, ИБС, предсердных аритмий, внезапной смерти, поскольку в отечественной литературе нет данных о ЛГМПП, а зарубежные источники содержат в большинстве своём описания клинических случаев с данной патологией.



**Рисунок 8. Мультиспиральная КТ и МРТ при ЛГМПП [248]**

#### **1.4. Коморбидные состояния при метаболическом синдроме**

Одной из главных особенностей современной медицины является тот факт, что различные заболевания утрачивают свой моноэтиологический характер, приобретая статус коморбидности [71]. Коморбидность – это реальная проблема клинической медицины, требующая внимания и глубокого изучения.

Термин «коморбидность» (comorbidity) был впервые предложен Feinstein в 1970 г. для отражения существования «любых клинических сущностей, которые выявляются или выявлялись в анамнезе заболевания пациента» [191].

По мнению некоторых авторов, наиболее распространены два термина: «коморбидность» и «полиморбидность». Несмотря на то, что данные понятия большинство клиницистов используют как синонимы, в настоящее время коморбидность определена как наличие одновременно нескольких заболеваний, связанных единым патогенетическим механизмом, а полиморбидность - как наличие множественных заболеваний, вероятно, не связанных между собой [73]. Принципиальное уточнение термину дали Н.С. Крамер [243] и М. van den

Akker [141], определив коморбидность, как сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. В этом определении отражены основные причины коморбидности: анатомическая близость пораженных органов, единый патогенез, временная причинно-следственная связь между болезнями. Согласно их данным, факторами, влияющими на развитие коморбидности, могут являться хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экологическая обстановка и генетическая предрасположенность.

Обзор А.К. Нургазизовой свидетельствует об отсутствии единого подхода к проблеме коморбидности и полиморбидности, что подтверждается множеством синонимов, которые разные авторы используют для обозначения различных сочетаний заболеваний и отсутствием единого подхода к оценке данного явления [60]. В зарубежной литературе чаще применяют термины «коморбидные» заболевания или состояния, «коморбидность», «полиморбидность», «мультиморбидность». Также используют синонимы «мультифакториальные заболевания», «полипатия», «соблезненность», «двойной диагноз», «плюрипатология» [46].

В настоящее время существует несколько общепризнанных методов «измерения» коморбидности. По данным некоторых авторов, принято 13 методов оценки данного состояния [216]. Среди наиболее применяемых систем оценки коморбидности наиболее распространен индекс коморбидности Charlson, предложенный в 1987 году профессором Mary Charlson [100]. Индекс коморбидности Чарлсон используется для прогноза летальности. При его вычислении суммируются баллы за возраст и соматические заболевания. Основной отличительной особенностью и безоговорочным достоинством индекса Charlson является возможность оценки возраста пациента и определения смертности больных [13].

По данным А.Л.Вёрткина и др., основанным на материалах 3239 патологоанатомических секций больных соматической патологией, поступивших в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания, частота коморбидности составляет 94,2% [13].

Вопросам коморбидности посвящены работы Ф.И.Белялова [7], сформулировавшего 12 тезисов коморбидности, в которых он акцентирует внимание на трудностях диагностики коморбидной патологии, сложностях лечения таких больных в связи с риском развития побочных эффектов фармакотерапии и снижения их приверженности к лечению, на ухудшении прогноза и подчеркивает, что коморбидность больного нельзя объяснить только растущей распространенностью заболеваний. В литературе встречаются данные, указывающие на то, что коморбидность снижает качество жизни и ограничивает способность к самообслуживанию больных хроническими заболеваниями [160].

Абдоминальное ожирение ассоциировано с развитием огромного количества коморбидных состояний, неслучайно объектом исследования коморбидности в нашей работе стали лица с АО, являющимся основной составляющей МС. В.Т.Ивашкин и др. с учётом ассоциированных с МС заболеваний обоснованно выделяют клинические варианты МС: 1) гипертонический, 2) коронарный, 3) диабетический, 4) печеночный, 5) желчнокаменный, 6) дислипидемический и 7) смешанный варианты МС, отмечая, что в клинической практике преобладает последний вариант МС [29].

Оценка коморбидности у больных МС является важной составляющей клинического и реабилитационного прогноза. В диссертационной работе Курниковой И.А. [43] анализ рисков тяжелого течения и неудовлетворительной компенсации СД показал, что для больных СД 2 типа основным предиктором тяжелого течения являются заболевания пищеварительного тракта и инфекции мочевыводящих путей; индекс коморбидности Чарлсон  $\geq 5,0$  являлся независимым предиктором неблагоприятного прогноза для жизни.

На современном этапе МС выходит за рамки сердечно-сосудистой патологии, которой при МС уделялось самое большое внимание и уже накоплены

убедительные доказательства влияния МС на прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией. МС расширяет свои границы, в связи с чем более подробно остановимся на гастроэнтерологических, пульмонологических аспектах МС, а также затронем тревожно-депрессивные расстройства при МС.

#### **1.4.1.Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома**

Органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию метаболического синдрома (нарушение пищевого поведения, дисбаланс гормонов пищеварительного тракта, функциональное состояние печени, поджелудочной железы) и нередко сами становятся органами-мишенями [17,27,28,40]. Так, патология билиарного тракта встречается у больных с МС в 41,9 % случаев, патология печени - в 64 %. Состояние органов пищеварения и их роль в развитии МС мало изучены в клинической практике [65]. Установлена взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, связанных с ИР, с патологией пищеварительного тракта (язвенной болезнью (ЯБ), хроническим гастродуоденитом, панкреатитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), синдромом раздраженного кишечника) [97].

Таким образом, взаимосвязь МС и патологии пищеварительной системы можно рассматривать с нескольких позиций – во-первых, влияние компонентов МС на структуру и функцию органов пищеварения, во-вторых, не менее важна роль патологии желудочно-кишечного тракта в формировании самого МС, наконец, в-третьих, у одного пациента может наблюдаться сочетание заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и компонентов МС. По мнению Л.Б.Лазебника, Л.А. Звенигородской и др. [28,45], МС является основой полиморбидности в гастроэнтерологии, характеризуется изменениями органов пищеварения, обусловленными преимущественно микроциркуляторными нарушениями; отсутствием четкой клинической симптоматики, что повышает интерес к данной проблеме.

По результатам исследований ЦНИИ гастроэнтерологии г.Москвы (более 500 больных с МС за период 1999–2006 гг.) выявлены наиболее часто встречающиеся

заболевания ЖКТ при МС [44]: заболевания пищевода - 72 % случаев (ГЭРБ, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы); гепатобилиарные заболевания - 64 % случаев (НАЖБП, холестероз желчного пузыря, желчно-каменная болезнь (ЖКБ)) и заболевания толстой кишки - 68% случаев (дивертикулез толстой кишки, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки).

Печень при МС является одним из органов-мишеней, благодаря её участию в процессе глюконеогенеза. J. Ludwig et al. в 1980 г. впервые описали поражение печени, подобное алкогольному гепатиту у лиц, не употребляющих гепатотоксичных доз алкоголя [290]. В дальнейшем была выявлена тесная связь НАЖБП с абдоминальным ожирением и ИР. Выделяют 3 формы НАЖБП: стеатоз печени, НАСГ и цирроз печени [31].

В последние годы наблюдается увеличение распространённости НАЖБП в экономически развитых странах пропорционально увеличению количества людей с избыточной массой тела и СД. Отечественными исследованиями показано, что у больных с НАЖБП выявляются многие компоненты МС [83]. Но всё чаще появляются сообщения об увеличении количества случаев НАЖБП у лиц без СД, с нормальными массой тела и нормальным уровнем сывороточных липидов. Среди всех заболеваний печени около 70% приходится именно на долю НАЖБП [190,205,234]. При данном заболевании жировая ткань находится в условиях персистирующего воспаления с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов находящимися в ней макрофагами. ФНО- $\alpha$  снижает секрецию адипонектина, обладающего антиатерогенными свойствами.

Проведённое в 2007 году в России открытое многоцентровое проспективное исследование-наблюдение DIREG L 01903 показало, что распространённость НАЖБП среди лиц, обращающихся к терапевтам поликлиник, составляет 27,0%, у 80,3% был отмечен стеатоз, у 16,8% - НАСГ. Чаще всего НАЖБП выявлялась в следующих возрастных группах: 50-59 лет - 31,1% пациентов, 40-49 лет - 23,6%, 60–69 лет - 18,1% [24].

В развитие поражения печени вносят вклад каждый компонент МС в отдельности и их кластеры [27]. В исследовании Y. Chang et al. [379] показано,

что стеатоз печени формируется в процессе увеличения веса, вне зависимости от уровня индекса массы тела.

В консенсусе Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных метаболическим синдромом (2013), НАЖБП позиционируется как важная составляющая синдрома. Этот факт подтверждается результатами исследований, указывающих на прямую связь гепатобилиарной патологии и сердечно-сосудистых заболеваний [255] и рекомендующих пациентам с НАЖБП периодическую оценку сердечно-сосудистого риска. В публикациях зарубежных авторов стеатоз печени называется предиктором сердечно-сосудистых событий [122]. Исследование среди участников NHANES III обнаружило, что ССЗ стали ведущей причиной смерти пациентов с НАЖБП [296]. В другом исследовании показано, что кардиоваскулярный риск у пациентов со стеатозом печени связан в том числе с увеличением уровня СРБ [214]; теория о важной роли уровня СРБ в прогнозировании ССЗ в последнее время имеет много сторонников [47].

Взаимосвязь НАЖБП и интраабдоминального жирового депо показана в исследовании Ройтберг Г.Е. [77], в котором при НАЖБП ожирение по ОТ выявлялось в 78,5% случаев, ожирение по ИМТ – реже в 16,2%, что достоверно чаще, чем в группе без НАЖБП.

О.М. Драпкина и др. [23], изучая сочетание эпикардального ожирения и НАЖБП, указывают на возможность накопления висцерального жира в различных депо у одного больного. Данные зарубежных авторов указывают также на корреляцию жирового гепатоза с толщиной ИАЖ [145].

Нередко при стеатозе печени, развивающемся на фоне СД 2 типа, наблюдаются нарушения со стороны желчевыделительной системы, реализующиеся развитием хронического холецистита, дискинезии желчного пузыря, желчнокаменной болезни. Эндотоксемия у больных с дисбиозом кишечника ведет к депрессии ретикулоэндотелиальной системы, угнетению антиоксидантной защиты организма, повышению содержания модифицированных

форм липопротеинов в крови. В результате синтез желчных кислот уменьшается, а метаболизм печени переключается на синтез холестерина [59,66].

МС сегодня рассматривается фактором риска желчнокаменной болезни (ЖКБ) [275,277,347], инсулинорезистентность считают одним из факторов риска холелитиаза у женщин, независимо от наличия или отсутствия ожирения [380]. Женщины с ЖКБ и ожирением имеют выраженную гипотоническую дисфункцию желчного пузыря, ассоциированную с аккумуляцией жировой ткани в висцеральных абдоминальных жировых депо [70].

Распространенность ЖКБ нарастает не столько с возрастом, сколько с метаболическими нарушениями: выявляется она у лиц с сахарным диабетом в 17,6% [88], с избыточной массой тела в 64,7%, с ожирением высоких градаций - до 100% случаев [21]. Нарушенная толерантность к глюкозе и СД 2 типа ассоциируются повышенным риском ЖКБ [363], увеличение окружности талии у женщин ассоциировано с повышенным риском холецистэктомии, независимо от индекса массы тела [131].

По данным китайских исследователей, частота метаболического синдрома значительно выше у пациентов с холецистэктомией в анамнезе, чем у больных с калькулезным и некалькулезным холециститом [114].

В последние годы в литературе появился термин неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (Nonalcoholic fatty pancreas disease) по аналогии с НАЖБП, а экспериментальные [289] и клинические [136,381] исследования подтверждают связь отложения жира в поджелудочной железе с инсулинорезистентностью, висцеральным депо жира, уровнем ТГ и уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ). Следует учитывать, что в формировании патологии поджелудочной железы имеют также значение и заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей. Взаимосвязь между стеатозом печени и стеатозом поджелудочной железы получена в исследованиях иностранных авторов [136,288].

Учитывая вышеизложенное, становится очевидно, что патология пищеварительной системы патогенетически взаимосвязана с МС, причем печень и

поджелудочная железа при МС становятся местом аккумуляции метаболически активного висцерального жира. Учитывая накопленные доказательства о НАЖБП, как о маркере кардио-васкулярного риска пациента, представляется актуальным не только диагностика патологии печени при МС, но и оценка сердечно-сосудистого риска при выявлении патологии печени.

#### **1.4.2. Состояние респираторной системы при метаболическом синдроме**

Патология дыхательной системы при МС может быть рассмотрена с двух позиций: как МС влияет на коморбидные заболевания респираторной системы и какие изменения ФВД и регуляции дыхания характерны для МС без сопутствующей бронхолегочной патологии. Кроме традиционных компонентов МС в его составе изучается патология бронхолегочной системы, которая представлена синдромом обструктивных апноэ сна, гиповентиляционным синдромом, гиперреактивностью бронхов, пневмонией, легочной гипертензией [286]. Среди компонентов МС, по данным корейских исследователей, абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия являются факторами риска астматических симптомов у пациентов [115]. Абдоминальное отложение жира влияет на функцию дыхательной системы посредством механических факторов и нарушения обменных процессов вследствие ожирения [82]. В литературе достаточно широко освещен вопрос о нарушении ФВД при абдоминальном ожирении [259,333] даже в отсутствие бронхолегочных заболеваний, а при их наличии абдоминальное ожирение отягощает прогноз. Английскими учеными обследовано более 21 тыс. лиц мужского и женского пола исходно и через 4 года, за этот период выявлено снижение показателей форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), пропорционально росту отношения окружности талии к окружности бёдер вне зависимости от курения, ИМТ, возраста пациентов [102]. P.Rogliani et al. было показано, что снижение ЛПВП у лиц с МС было самым сильным предиктором изменения ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ наряду с показателем ОТ и инсулинорезистентности [274].

В иностранной литературе обсуждается вопрос о роли нарушений углеводного обмена в формировании легочной дисфункции [260,312], при этом легочная дисфункция рассматривается как проявление микроангиопатии. В Fremantle Diabetes Study ФВД исследована у 495 больных с сахарным диабетом 2 типа без анамнеза бронхолегочных заболеваний, выявлена ассоциация нарушений ФВД (снижение жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ),  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ) с неудовлетворительным гликемическим контролем [202]. Авторами показано, что снижение  $ОФВ_1$  при СД 2 типа является независимым предиктором смерти от любых причин.

В другом исследовании выявлено, что для СД 2 типа характерен рестриктивный паттерн дыхательных нарушений [242], выраженность расстройств при этом прямо пропорциональна длительности СД. О преобладании рестриктивного паттерна нарушения ФВД среди взрослых лиц с МС свидетельствуют также С.М.Salome et al.[333].

Продолжая освещение вопроса о вкладе отдельных компонентов МС в нарушение ФВД, следует упомянуть исследование отечественных авторов [80], где нарушение ФВД выявлено у 62,8 % лиц с артериальной гипертензией I-II стадии. В последние годы были обнаружены интересные факты о вкладе высокой артериальной гипертензии в комбинации с антигипертензивной терапией (вероятно, речь идет о группе  $\beta$ -блокаторов) в снижение показателей ФЖЕЛ и  $ОФВ_1$  [113]. Однако, необходимо учесть, что антигипертензивные препараты, их высокие дозы и комбинации могут быть всего лишь индикатором очень высоких цифр АД у этих больных.

Исследования последних лет выявили ассоциацию уровня СРБ с метаболическим синдромом [150], обсуждается роль системного воспаления в генезе коморбидности при МС. Эпидемиологическим исследованием МЕРИДИАН-РО (Эпидемиологическое исследование состояния здоровья и поведенческих факторов риска у населения Рязанской области) показана ассоциация уровня С-реактивного белка с ожирением [87]. В исследовании Сысоевой М.С. было показано, что системное воспаление при бронхиальной

астме (БА) в сочетании с МС сопровождается достоверным ухудшением бронхиальной проходимости, атерогенными сдвигами в липидном спектре и развитием НУО [84]. A. Van Huisstede et al. также изучали роль системного воспаления в нарушении функции легких при морбидном ожирении и выявил относительную эозинофилию у таких больных [351]. Согласно другим исследованиям [146], снижение ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ ассоциируется с системным воспалением, определенным по уровню С-реактивного белка (СРБ) крови, у мужчин, но не у женщин. Недавними отечественными исследованиями [12] подтверждена ассоциация рестриктивно-обструктивных нарушений у никогда не куривших лиц с ожирением с провоспалительными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа).

Если упомянуть исследования, посвященные сочетанию хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и МС, то было установлена ассоциация таких компонентов, как ИМТ, систолическое артериальное давление (САД), гликемия натощак, уровень ТГ и понижение ЛПВП, с ХОБЛ при МС определенном по критериям АТР III [105].

Анализируя данные литературы, можно говорить о том, что каждый компонент МС оказывает влияние на нарушения ФВД, отягощает течение коморбидной бронхолегочной патологии, но как справедливо отметили иностранные авторы на репрезентативной выборке взрослого населения США [322] – с увеличением количества компонентов МС нарушения ФВД более выражены.

Данные о парциальном давлении углекислого газа в выдыхаемом воздухе (РАСО<sub>2</sub>) у лиц с ожирением немногочисленны. Нарушения вентиляции при ожирении традиционно обсуждаются в отечественных и зарубежных публикациях с позиций гиповентиляции и гиперкапнии [72,147,298], активно изучается СОАС при ожирении и МС [147]. Обращает на себя внимание возможность существования СОАС в рамках МС, так и возможность развития на фоне СОАС гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, дислипидемии, НУО [89].

Исследованиями G.S.Zavorsky et al. выявлено влияние отношения окружности талии к окружности бедер на легочный газообмен у лиц с морбидным ожирением, с худшими показателями газообмена у лиц мужского пола [376]. В другое исследование того же автора были включены женщины с морбидным ожирением и без него [302]. Отмечена исходная нормокапния в обеих группах, но на пике физической нагрузки только женщины без ожирения показали адекватное снижение  $PaCO_2$ , что свидетельствует о плохой компенсаторной гипервентиляции при морбидном ожирении.

Частоте встречаемости гиперкапнии при ожирении посвящено несколько работ. O. Resta et al. изучали уровень  $PaCO_2$  в связи с нарушениями сна у 91 некурящей женщины с индексом массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$  [164], при этом гиперкапния выявлена у 10,9% пациенток с более высокими ИМТ, большей окружностью шеи, индексом апноэ-гипопноэ сна.

При капнографическом обследовании 1227 больных с синдромом обструктивных апноэ сна и ожирением дневная гиперкапния установлена у 14 % больных [147]. Предиктором гиперкапнии по данным исследователей является лишь индекс апноэ-гипопноэ.

Представляет интерес работа R.Kaw et al., объединившая 15 когортных исследований (4250 больных), посвященных поиску ассоциации клинических и физиологических параметров с дневной гиперкапнией при ожирении с СОАС [157]. Повышение  $PaCO_2$  зафиксировано у 19% больных и ассоциировалось с тяжестью синдрома обструктивных апноэ сна, повышением ИМТ, рестриктивными нарушениями функции внешнего дыхания.

В иностранных публикациях постулируется роль хронической гипервентиляции – гипервентиляционного синдрома (ГВС) в развитии апноэ-гипопноэ сна из-за персистирующей гипокапнии и плохой функции дыхательных мышц, слабости диафрагмы [138]. Редукция  $PaCO_2$  является триггером центральных апноэ сна путем снижения уровня  $PaCO_2$  ниже порога апноэ [235]. Представляют интерес недавно опубликованные три случая пациентов с СОАС в сочетании с гипервентиляционными расстройствами в дневное время [122],

причем авторы предлагают относить поведенческую гипервентиляцию в дневные часы к клиническим проявлениям СОАС.

Имеются указания на расстройства нервной регуляции дыхания при АГ [2], наличие ГВС может приводить к рефрактерности АГ [33].

Всё вышеизложенное объясняет интерес исследователей к проблеме нарушения функции внешнего дыхания и вентиляционных расстройств у пациентов с метаболическим синдромом, и выявление факторов риска развития обструктивных и рестриктивных типов дыхательных нарушений, паттернов нарушения регуляции дыхания представляется актуальным на современном этапе.

### **1.4.3. Тревожно-депрессивные расстройства и нарушения пищевого поведения при метаболическом синдроме**

Полученные в российском исследовании КОМПАС (Клинико-эпидемиОлогическая програмМа изучения деПрессии в практике врАчей общеСоматического профиля) данные свидетельствуют о высокой распространенности депрессивных расстройств среди пациентов общемедицинской сети [19]. В связи с этим изучение вопроса тревожно-депрессивных расстройств у пациентов терапевтического профиля весьма актуально; несвоевременное их выявление и недостаточное внимание к данным проявлениям со стороны врача ведёт к неэффективности терапии, снижению качества жизни пациента. Депрессия ухудшает течение заболеваний, усложняет их клиническую картину, повышает частоту обращений за медицинской помощью и увеличивает число ненужных исследований. В то же время аффективная патология может самостоятельно провоцировать соматические заболевания (АГ, ИБС, эндокринные заболевания и т. д.) [81,149].

Взаимосвязи МС и депрессии изучаются в когортных и эпидемиологических исследованиях как отечественными, так и иностранными исследователями, однако, данные этих исследований противоречивы. В большинстве случаев связь депрессии и МС подтверждается [124,152,154,203], взаимосвязь депрессии и МС подтверждает метаанализ 17 исследований с включением 31880 пациентов [198],

напротив, финские исследователи не обнаруживают достоверных ассоциаций между депрессией и МС [143].

Показатель распространённости коморбидных депрессий варьирует в широких пределах – от 14,4 до 41,3 %, причём тяжесть депрессивных проявлений коррелирует со многими симптомами МС [144,336]. Наиболее изучаемым компонентом с позиции соматопсихологии является АГ, при которой чаще, чем у нормотензивных лиц, встречаются депрессивные и тревожные расстройства, а также выше частота панических атак [4].

Несмотря на противоречивость литературных данных, в настоящее время депрессию рассматривают как один из пусковых моментов в развитии метаболического синдрома [273,276], это связано с тем, что аффективные расстройства способствуют формированию факторов риска, которые, согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома [75], приводят к развитию метаболических нарушений: в состоянии депрессии снижается физическая активность, повышается аппетит, симпатикотонический синдром играет роль в повышении АД. При депрессии присутствует гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с усилением выработки кортизола, увеличение гипофиза и надпочечников, а также количества нейронов, секретирующих кортикотропин-рилизинг гормон. Концентрация кортизола в плазме таких больных прямо коррелирует с тяжестью депрессии. Хроническая гиперкортизолемиа приводит к формированию ИР, АГ, гиперпродукции стероидов, гипергликемии, гиперхолестеринемии, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений. О гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при депрессии также свидетельствует патологический дексаметазоновый тест – быстрое прекращение подавления секреции кортизола дексаметазоном [63,68].

Взаимосвязь депрессивных расстройств с МС изучается в зависимости от отдельных компонентов МС, от сочетания отдельных его компонентов, в зависимости от возраста, пола, расы. Так, у женщин с ИБС МС независимо связан с депрессией, однако лишь частично объясняет связь между депрессией и

возникновением ССЗ[153]. У бразильцев старше 60 лет выявлена ассоциация депрессивных симптомов с уровнем ТГ, но не с количеством компонентов МС [142]. В популяционном проспективном исследовании женщин в течение 15 лет было установлено, что у женщин, вошедших в исследование без МС, наличие исходной депрессии и высокого уровня психоэмоционального стресса ассоциировалось с развитием МС в будущем, независимо от примененных критериев диагностики МС (АТРИШ, IDF, ВОЗ) [315].

М.Maes et al. установили, что низкий уровень ЛПВП является маркером депрессии и даже суицидального поведения у депрессивных мужчин, при этом лечение антидепрессантами не меняет липидный профиль таких больных [257]. В 2004-2006 годах австралийские ученые изучили связь депрессии с компонентами МС, показав, что высокий показатель ОТ и низкий уровень ЛПВП независимо ассоциировались с депрессией при МС [154].

Отдельное место в развитии депрессии занимает такой компонент МС, как нарушения углеводного обмена. Проведенный P.J.Lustman и R.E.Clouse метаанализ демонстрирует связь депрессии при СД с плохой приверженностью к фармакотерапии и диете, с неудовлетворительным гликемическим контролем, снижением качества жизни (КЖ) больных и, как следствие к увеличению экономических потерь здравоохранения [261]. В свою очередь, отмечают авторы, плохой гликемический контроль может привести к обострению депрессии. В работе С.Н. Маммаева и др. отражена взаимосвязь выраженной/тяжелой депрессии с такими кардиоваскулярными факторами риска, как абдоминальное ожирение и СД [51].

В ряде публикаций подчеркивается, что именно депрессия, но не тревожные расстройства ассоциированы с МС [153,154].

В тоже время одномоментное эпидемиологическое исследование на репрезентативной выборке, состоящей из 1000 лиц мужского пола, жителей Тюмени, показало ассоциацию высокого уровня личностной тревожности (ЛТ) со следующими кластерами МС: АО+АГ+↑ТГ, АО+АГ+↓ЛПВП, АО+АГ+НУО, а

также взаимосвязь высокого уровня ЛТ с ИБС вне зависимости от наличия МС [49].

Интересные результаты получены И.С.Джериевой [20], которая исследовала взаимосвязь депрессии с МС у мужчин и роль секреции мелатонина в формировании депрессивных расстройств. Согласно полученным ею данным, каждый третий мужчина с МС имеет депрессию по шкалам самооценки, более характерна легкая степень выраженности депрессии, в 16% случаев депрессия сочетается с тревожностью. Установлено, что депрессия является первичной по отношению к метаболическим нарушениям и повышает риск АО в 2,4 раза, в то время как депрессивные расстройства связаны с повышением дневной секреции мелатонина и снижением пиковой секреции мелатонина, последняя из которых является первичной по отношению к развитию депрессивных расстройств.

Тревожные и депрессивные расстройства могут стать основой формирования нарушений пищевого поведения [78]. Уже в подростковом возрасте при избыточной массе тела у лиц женского пола преобладает эмоциогенный тип пищевого поведения, а у юношей – экстернальный [161]. В настоящее время рекомендации различных профессиональных сообществ рекомендуют выяснение пищевых привычек, особенностей пищевого поведения при ожирении [79]. Нарушения пищевого поведения встречаются в различных комбинациях при МС. Французские исследователи обозначили роль нарушений пищевого поведения в развитии ожирения и декомпенсации углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа [308]. Ассоциация эмоциогенного типа пищевого поведения с уровнем депрессии у лиц с ожирением была выявлена и в других исследованиях [109]. Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что в долговременном механизме регуляции пищевого поведения участвует лептин [112]. Лептин передает информацию об энергетических запасах от жировой ткани мозгу, головной мозг, в большей степени гипоталамус, поддерживает энергетический гомеостаз и нормальную массу тела путем регуляции потребления пищи и расходования энергии [383].

Вышеизложенное демонстрирует, что интерес к тревожно-депрессивным расстройствам при МС не угасает, а результаты уже проведенных в этом направлении исследований диктуют необходимость выявления тревоги и депрессии, различных вариантов нарушения пищевого поведения у лиц с МС для своевременной целенаправленной коррекции.

### **1.5. Особенности энергетического обмена при ожирении**

Механизмы развития ожирения различны, современные исследования направлены на изучение роли биологически активных веществ, синтезируемых в большом количестве адипоцитами, на выявление роли наследственности в патогенезе ожирения. Семейная предрасположенность к определенному уровню энергозатрат покоя (RMR- resting metabolic rate) интересует ученых давно, как возможный механизм наследования ожирения [187, 197]. Одним из выводов таких исследований постулируется роль низких суточных энергозатрат в развитии семейной агрегации ожирения [316]. В этой связи уровень энергозатрат покоя находится в центре внимания ученых в последние годы. Так, американские исследователи установили, что тощая масса, масса жировой ткани, возраст являются независимыми предикторами уровня RMR как у мужчин, так и у женщин [126]. Определение RMR в зависимости от распределения жировой ткани показало, что женщины с неабдоминальным характером отложения жира имеют относительно более низкий RMR по сравнению с женщинами без ожирения и с абдоминальным ожирением [324]. J.B. Ruige et al. получены интересные данные [325], согласно которым низкий уровень RMR ассоциируется с высоким уровнем адипонектина сыворотки крови. По мнению ученых в данной ситуации адипонектин играет защитную роль у лиц с низким RMR, имеющих потенциально высокий риск развития ожирения. A.Astrup et al. в 1999 году проведен сравнительный анализ RMR у лиц, ранее страдавших ожирением и лиц, никогда не имевших избытка массы тела. Авторами показан более низкий уровень RMR у лиц с ожирением в прошлом, что по их мнению сопряжено с потенциальным риском увеличения массы тела после похудения [271].

В экспериментальном исследовании на крысах [172] установлены положительные корреляционные связи кардиальной АТФ-синтетазы и обратные корреляционные связи накопления триглицеридов с уровнем RMR и потреблением кислорода, авторы придают важное значение калориметрическим изменениям в повышении кардиоваскулярного риска при ожирении.

Исследованиями Т.Hagedorn [208] показаны положительные корреляционные связи уровня RMR у женщин с ожирением с ИМТ, ОТ, окружностью плеча, температурой тела, курением, уровнем тироксина сыворотки крови, с СОАС, с НУО, включая СД 2 типа.

При исследовании динамики RMR на фоне снижения массы тела у женщин в постменопаузе выявлено, что уменьшение RMR происходит при снижении веса, если исходно он был повышен [236]. Механизм снижения RMR с возрастом не ясен, некоторые лица демонстрируют повышение RMR по мере старения и в целом RMR вариабелен вследствие внешних и внутренних причин [213]. В исследовании Baltimore Longitudinal Study E.Fabbri et al. показано, что высокий RMR у пожилых людей, определенный методом непрямой калориметрии, является предиктором полиморбидности, ранним биомаркером старения и ухудшения состояния здоровья человека [173].

В доступных отечественных источниках результаты исследований энергозатрат покоя и при физической активности немногочисленны [64], проводятся с целью донозологической оценки состояния здоровья, выявления факторов риска развития алиментарно зависимых заболеваний.

Принимая во внимание неугасающий интерес к уровню RMR при ожирении на протяжении последних 30 лет, противоречивость полученных данных, появление современных метаболических анализаторов для определения энергозатрат методом непрямой калориметрии, продолжение исследований в данном направлении представляется актуальным.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов**

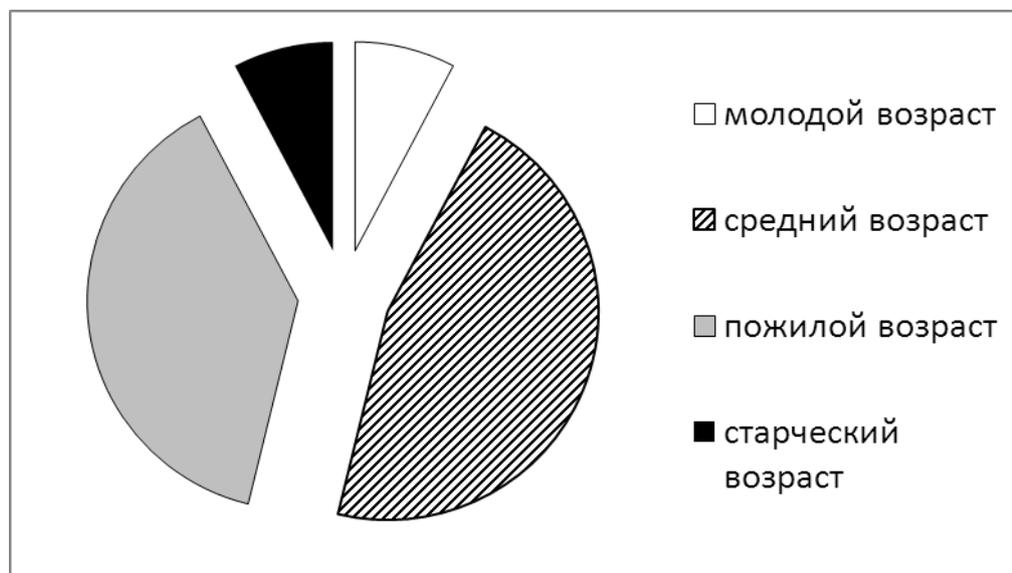
Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения России и соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации (2000) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (Приказ МЗ РФ №266от 19.06.2003). Все пациенты, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на проведение необходимых обследований.

В исследование включено 803 пациента: 299 мужчин и 504 женщины, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического профиля ГБУ РО ОКБ г.Рязани с 2007 по 2013 годы. Критериями включения явились наличие метаболического синдрома по критериям ВНОК (2009) и подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критериями невключения явились следующие позиции: сахарный диабет 1 типа, тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин по формуле СКД EPI), тяжелая ХСН, тяжелая дыхательная недостаточность, беременность, лактация, поражение печени вирусной или алкогольной этиологии, системные заболевания соединительной ткани, врожденные пороки сердца, психические заболевания, затрудняющие контакт с пациентом, отказ от участия в исследовании. Контрольную группу составили 70 пациентов без МС по критериям ВНОК (40 мужчин и 30 женщин).

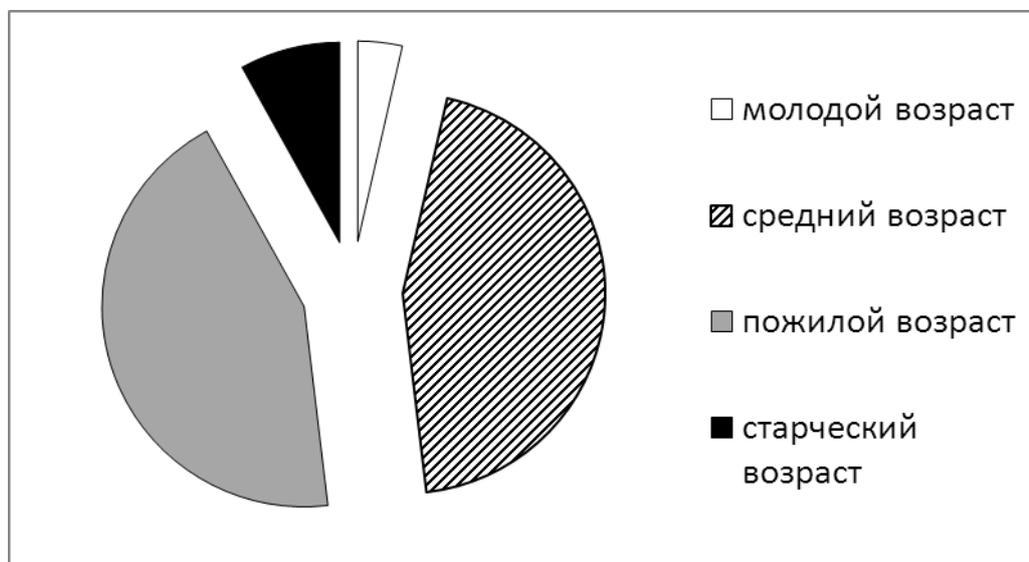
Возраст обследованных женщин с МС составил в среднем  $61,28 \pm 10,3$  года (от 33 до 90 лет), возраст мужчин с МС колебался от 31 до 89 лет (в среднем  $58,6 \pm 10,6$  лет). Возраст женщин и мужчин контрольной группы был сопоставим с группой МС и составил соответственно  $61,7 \pm 13,03$  лет и  $59,9 \pm 8,5$  лет.

По возрастным категориям все обследуемые были распределены, согласно возрастной классификации ВОЗ на следующие группы: от 25 до 44 лет - это

молодой возраст, 44 - 60 лет - это средний возраст, 60 - 75 лет - пожилой возраст, 75 - 90 лет - это старческий возраст, а после 90 - это долгожители. Возрастной состав мужчин и женщин представлен на следующих диаграммах (рисунки 9-10). Следует отметить, возрастной состав обследуемых мужчин и женщин был сравним с преобладанием лиц среднего и пожилого возраста.



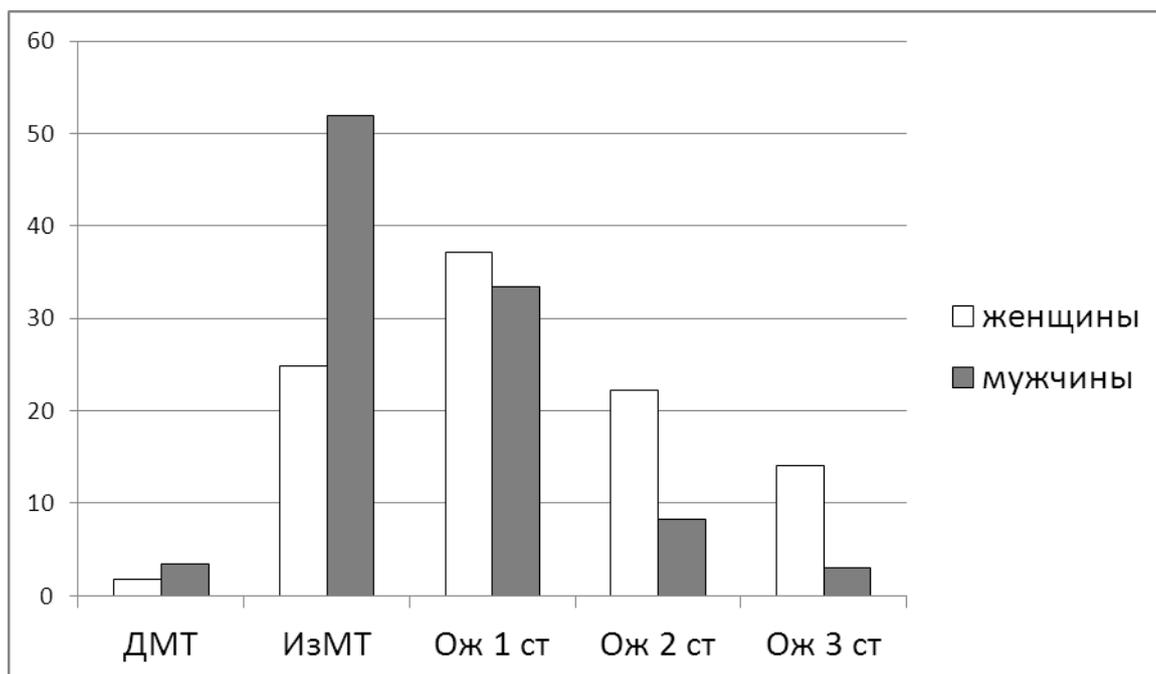
**Рисунок 9. Распределение мужчин по возрастным категориям**



**Рисунок 10. Распределение женщин по возрастным категориям**

Основной компонент МС – окружность талии составила у женщин  $107,7 \pm 11,8$  см, у мужчин -  $107,2 \pm 9,37$  см. ИМТ у мужчин –  $29,9 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>, у женщин -  $33,7 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup>. Пациенты контрольной группы не имели основного признака МС - АО и ОТ составила  $86,3 \pm 4,6$  см у мужчин и  $77,1 \pm 2,8$  см у женщин.

По индексу массы тела пациенты с МС распределились следующим образом (рисунок 11):



**Рисунок 11. Сравнительное распределение мужчин и женщин по ИМТ**

Следует отметить, что большинство пациентов контрольной группы (82,5% мужчин и 80% женщин) имели должную массу тела (ДМТ), остальные - ИзМТ по ИМТ.

Дополнительные критерии МС включают в себя биохимические показатели липидного спектра крови, достоверные различия между женщинами и мужчинами с МС установлены для уровня холестерина и ЛПВП (таблица 6).

**Таблица 6**

**Показатели липидного спектра пациентов с метаболическим синдромом**

Показатель	Мужчины (299 чел)	Женщины (504 чел)	р
Холестерин, ммоль/л	5,6 (4,79;6,7)	6,04 (5,2;6,9)	0,0002
ТГ, ммоль/л	1,71 (1,23;2,47)	1,7 (1,33;2,35)	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,89;1,22)	1,2 (1,02;1,49)	0,000001
ЛПНП, ммоль/л	3,54 (2,8;4,39)	3,7 (3;4,45)	>0,05

Таблица 7 демонстрирует различия в липидном спектре пациентов с МС и без такового, которые достоверны по уровню ТГ и ЛПВП для обоих полов, а также по уровню ЛПНП для мужчин.

Таблица 7

### Сравнительный анализ липидного спектра пациентов с МС и без МС

показатели	мужчины		женщины	
	МС	контроль	МС	контроль
Холестерин, ммоль/л	5,6 (4,79;6,7)	5,3(4,6;6,5) <i>p&gt;0,05</i>	6,04 (5,2;6,9)	5,9(4,5;7,2) <i>p&gt;0,05</i>
ТГ, ммоль/л	1,71 (1,23;2,47)	1,22(0,97;1,69) <i>p=0,00008</i>	1,7 (1,33;2,35)	1,37(1,1;1,7) <i>p=0,001</i>
ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,89;1,22)	1,14(0,96;1,38) <i>p=0,013</i>	1,2 (1,02;1,49)	1,41(1,16;1,8) <i>p=0,01</i>
ЛПНП, ммоль/л	3,54 (2,8;4,39)	2,9(2,5;4) <i>p=0,018</i>	3,7 (3;4,45)	3,29(2,6;4,24) <i>p&gt;0,05</i>

Структура нарушений углеводного обмена (НУО), характеризующих ещё один дополнительный компонент МС представлены в таблице 8.

Таблица 8

### Нарушения углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом

Показатель	Мужчины (299 чел)	Женщины (504 чел)
СД 2 типа, количество человек (%)	70 (23,4%)	220 (43,6%)
НТГ, количество человек (%)	22 (7,3%)	47 (9,3%)
НГН, количество человек (%)	33 (11%)	41 (8,1%)
Всего НУО, количество человек (%)	125 (41,7%)	308 (61%)

У женщин НУО встречаются чаще за счет СД 2 типа, хотя у мужчин несколько чаще встречается НГН. В заключение характеристики компонентов МС следует добавить, что у всех пациентов имела место АГ.

Коморбидная патология сердечно-сосудистой системы в исследовании представлена ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения (СН) II-III функционального класса (ФК) (246 больных), ИБС в форме прогрессирующей стенокардии (96 человек), а так же ИБС в форме инфаркта миокарда (256 пациентов). У всех пациентов была АГ 2-3 степени, у четверти больных АГ не была сопряжена с развитием ИБС (таблица 9).

Таблица 9

**Патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с МС**

<b>НОЗОЛОГИЯ</b>	<b>Мужчины (кол-во больных)</b>	<b>Женщины (кол-во больных)</b>	<b>ВСЕГО (кол-во больных)</b>
ИБС: стенокардия напряжения II-III ФК	66	180	246
ИБС: прогрессирующая стенокардия	42	54	96
Инфаркт миокарда	153	103	256
Только АГ	38	167	205
<b>ВСЕГО (количество больных)</b>	<b>299</b>	<b>504</b>	<b>803</b>

В контрольной группе у женщин в 40% случаев имела место изолированная АГ, в 26,7% - ИБС в форме ИМ и 33,3% составляли пациентки с ИБС, стабильной стенокардией напряжения. Среди мужчин контрольной группы преобладали лица с ИМ – 77,5%, пациенты с изолированной АГ составили 7,5% и у 15% мужчин имела место ИБС: стабильная стенокардия напряжения.

В таблице 10 представлена частота выявления сопутствующей коморбидной патологии пищеварительной системы.

Таблица 10

## Гастроэнтерологическая патология у пациентов с МС

НОЗОЛОГИЯ	Мужчины, абс.количество (% больных)	Женщины абс.количество (% больных)	ВСЕГО абс.количество (% больных)
ХБХ	14 (4,7%)	34 (6,7%)	48 (5,9%)
ЖКБ (в т.ч. после ХЭ)	30 (10%) (после ХЭ - 13)	157 (31,1%) ( после ХЭ - 80)	187 (23,2%) ( после ХЭ - 93)
ЯБ желудка и ДПК	47 (15,7%)	44 (8,7%)	91 (11,3%)
ГЭРБ	35 (11,7%)	70 (13,8%)	105 (13%)
ГПОД	21 (7%)	41 (8,1%)	62 (7,7%)
Стеатоз печени	94 (31,4%)	164 (32,5%)	258 (32,2%)
НАСГ	40 (13,3%)	64 (12,7%)	104 (12,9%)

(Обозначения: ХБХ - Хронический бескаменный холецистит, ХЭ - холецистэктомия, ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ДПК – двенадцатиперстная кишка)

Лечение кардиоваскулярной патологии при МС осуществлялось согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества. Кроме указанных в таблице 11 фармакологических групп препаратов, в лечении нарушений ритма использовались амиодарон, лаптаконитина гидробромид.

Таблица 11

## Фармакотерапия сердечно-сосудистой патологии при МС

Фармакологическая группа	Количество больных (% больных)	
	Женщины (504 чел.)	Мужчины (299 чел.)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	308 (61%)	197 (66%)
Сартаны	172 (34%)	48 (16%)
β-адреноблокаторы	279 (55%)	226 (75%)
Антагонисты кальциевых каналов	188 (37%)	51 (17%)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	53 (10%)	15 (5%)
Диуретики	302 (59%)	88 (29%)
Ингибитор if каналов синусового узла	16 (3%)	10 (3%)
Сердечные гликозиды	28 (5%)	13 (4%)

Лечение СД 2 типа проводилось согласно принципам стратификации [1]: монотерапия – бигуаниды (метформин), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин), производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид), комбинированная пероральная терапия – бигуаниды в сочетании с препаратами сульфонилмочевины и ингибиторами дипептидилпептидазы-4, комбинированная пероральная терапия в сочетании с аналогами инсулина пролонгированного действия (гларгин) и базис-болюсная инсулинотерапия аналогами короткого и пролонгированного действия (таблица 12).

Таблица 12

### Фармакотерапия сахарного диабета

Схема сахароснижающей терапии	Количество больных (% больных)	
	Женщины (220 чел.)	Мужчины (70 чел.)
Монотерапия метформин	68 (31%)	29 (41,4%)
Монотерапия вилдаглиптин	1 (0,4%)	-
Монотерапия гликлазид	31 (14,1%)	21 (30%)
Монотерапия глибенкламид	11 (5%)	3 (4,3%)
Метформин+гликлазид	27 (12,3%)	10 (14,2%)
Метформин+глибенкламид	30 (13,6%)	2 (2,9%)
Вилдаглиптин+метформин	1(0,4%)	2 (2,9%)
Пероральная терапия+инсулинотерапия	30 (13,6%)	3 (4,3%)
Базис-болюсная инсулинотерапия	21 (9,6%)	-

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Антропометрическое исследование**

Антропометрическое исследование включало измерение роста, массы тела, окружности талии, окружности бедер, отношения ОТ/ОБ, проводился расчет индекса массы тела по формуле Кетле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ .

Измерение ОТ проводится в положении стоя по средней точке расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер.

Для расчета индекса ОТ/ОБ, измерялась ОБ в положении стоя на уровне лобкового симфиза спереди и большого вертела бедренной кости сбоку. Индекс ОТ/ОБ у мужчин  $>0,90$  и у женщин  $>0,85$  свидетельствовал о преобладании абдоминального характера отложения жира в организме.

Степень ожирения определялась по ИМТ:

- нормальная (должная) масса тела -  $ИМТ=18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$ ,
- избыточная масса тела –  $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ ,
- ожирение I степени –  $30,0-34,9 \text{ кг/м}^2$ ,
- ожирение II степени –  $35,0-39,9 \text{ кг/м}^2$ ,
- ожирение III степени –  $ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$ .

### **2.2.2. Лабораторные исследования**

Лабораторные исследования проводились на базе отделения клинико-лабораторной диагностики ГБУ РО «Областная клиническая больница».

Диагностика НУО осуществлялась согласно Диагностическим критериям сахарного диабета и других нарушений гликемии (1999-2013) [1].

Определение глюкозы капиллярной крови натощак осуществлялось глюкозооксидазным методом с помощью автоматического анализатора BIOSENC\_Line (EKF-diagnostic GmbH, Германия).

Тест толерантности к глюкозе проводился больным при наличии повышенного или пограничного уровня глюкозы крови, при наличии факторов риска развития СД 2 типа. При проведении ПГТТ обследуемые в течение не менее трех дней до пробы соблюдали обычный режим питания (с содержанием

углеводов >125-150 г в сутки) и придерживались обычных физических нагрузок; исследование проводилось утром натощак после ночного голодания в течение 10-14 часов; во время проведения пробы пациент не должен курить, переохлаждаться и заниматься физической работой; перед проведением теста исключались лечебные процедуры и прием лекарств. В ходе теста у пациента определяется уровень гликемии натощак и через 2 часа после приема внутрь 75 грамм глюкозы, растворённой в 200 мл теплой воды. Интерпретация результатов теста проводилась следующим образом: СД 2 типа диагностировался, если после нагрузки глюкозой гликемии составляла более 11,1 ммоль/л, нарушенная толерантность к глюкозе определялась при гликемии через 2 часа после нагрузки в пределах 7,8-11,1 ммоль/л, показатели гликемии после нагрузки глюкозой до 7,8 ммоль/л расценивались как норма. Отдельно необходимо отметить сложности диагностики СД 2 типа в остром периоде ИМ в связи с возможной стрессовой гипергликемией. Однако, большинство исследователей полагают, что на 4-5-й день ИМ острая реакция гомеостаза глюкозы на стресс нивелируется у абсолютного большинства больных. Анализ диагностической ценности проведения ПГТТ у больных ИМ позволил шведским исследователям установить, что при диагностике СД 2 типа на 4-5-й день течения болезни с использованием данного теста у 93% лиц нарушения метаболизма углеводов сохранялись при повторном исследовании через 12 месяцев [297]. В связи с вышеизложенным, ПГТТ проводился нами не ранее 7-10 дня от начала ИМ.

Исследование липидного спектра крови проводилось энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора Olympus AU-400 (Olympus, Япония) – общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП).

Также с помощью биохимического анализатора Olympus AU-400 (Olympus, Япония) проводилось определение следующих биохимических параметров сыворотки крови: аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин (общий, прямой, непрямой), аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза (ЩФ),  $\gamma$ -глутаматтранспептидаза ( $\gamma$ -ГТП), мочевая кислота (МК), креатинин. Скорость

клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Следует отметить, что при обследовании пациентов с ИМ оцениваемые показатели АСТ и АЛТ определялись на 10-14 день от начала ИМ. У пациентов с повышением аминотрансфераз рассчитывался коэффициент Де Ритиса - отношение АСТ/АЛТ.

Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) и С-реактивный белок определяли методом твердофазного иммунометрического анализа сэндвичевого типа с использованием многофункционального рефлектметра Nycocard Reader II (Axis-Shield, Норвегия).

### 2.2.3. Инструментальное исследование

**Индекс висцерального ожирения** – VAI (Visceral adiposity index) рассчитывался по формулам с учетом показателей ОТ, ИМТ, уровней ТГ и ЛПВП в зависимости от пола пациента (таблица 13). Индекс VAI равен 1,0 у здоровых лиц, с нормальным распределением жировой ткани, нормальными уровнями ТГ и ЛПВП. Повышение индекса более 1,0 свидетельствует о дисфункции жировой ткани и метаболическом риске пациента.

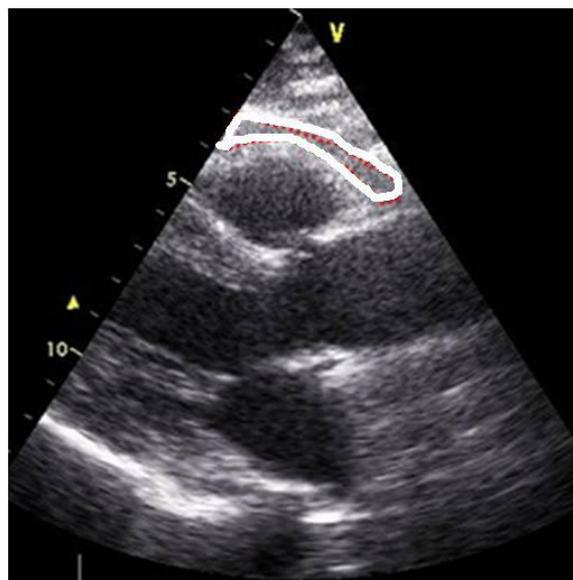
**Таблица 13**

**Формулы расчета индекса висцерального ожирения [374]**

мужчины	женщины
$VAI = \left( \frac{ОТ}{39.68 + (1.88 \times ИМТ)} \right) \times \left( \frac{ТГ}{1.03} \right) \times \left( \frac{1.31}{ЛПВП} \right)$	$VAI = \left( \frac{ОТ}{36.58 + (1.89 \times ИМТ)} \right) \times \left( \frac{ТГ}{0.81} \right) \times \left( \frac{1.52}{ЛПВП} \right)$

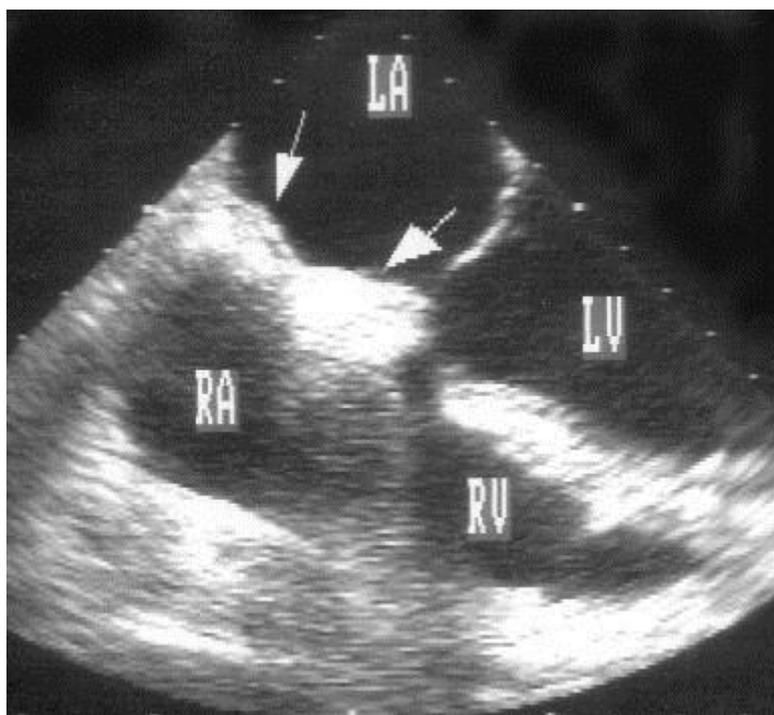
Инструментальное исследование включало регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях. 24-часовое Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ проводилось с помощью монитора ООО «ДМС Передовые Технологии».

**ЭхоКГ** проводилась трансторакальным доступом ультразвуковым сканером Acuson Sequoia 512 (Siemens, США) в дуплексном режиме с использованием двухмерного режима и тканевой гармоникой, М-режима и доплерографии. Оценивали конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс ММЛЖ ( $I_m$ ), фракцию выброса левого желудочка (ФВ), индекс изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT). Измерение толщины эпикардиальной жировой ткани проводилось в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции по длинной и короткой оси левого желудочка, эпикардиальная жировая ткань определялась как ЭХО-негативное пространство между свободной стенкой миокарда правого желудочка и висцеральным листком перикарда, её толщина измерялась перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в конце систолы (рисунок 12).



**Рисунок 12. Ультразвуковая визуализация эпикардиального жира**

Измерение толщины МПП проводилось по периферии fossa ovalis, критерием липоматоза считалась толщина МПП более 10 мм [129] (рисунок 13).

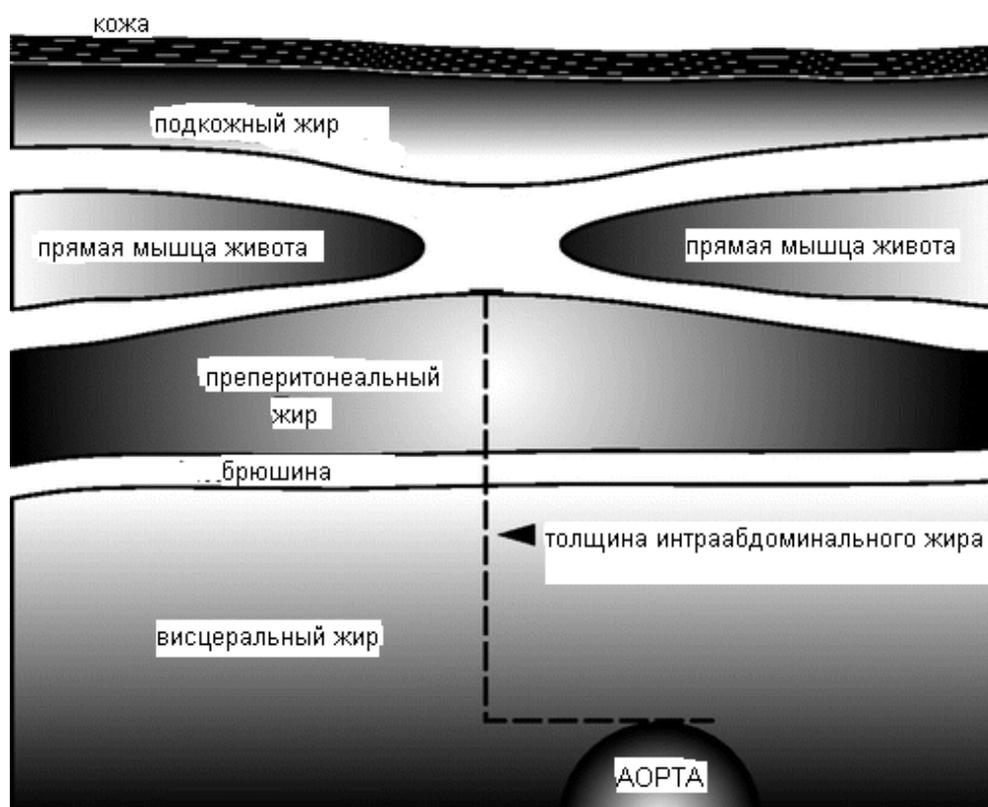


**Рисунок 13. Липоматоз МПП (стрелками показана гантелеобразная форма МПП): Поперечная позиция четырехкамерного сердца. (Обозначения: LA — левое предсердие, LV — левый желудочек, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек (адаптировано из [94]).**

Толщина МПП измерялась в диастолу предсердий из двух доступов: парастернального по короткой оси и субкостального доступа, причем при последнем доступе визуализация МПП была наиболее оптимальной.

УЗИ органов брюшной полости и почек проводилось на аппарате LOGIQbook XP (GE Medical Systems, China). Оценивались следующие показатели: косо-вертикальный размер (КВР) правой доли печени, однородность структуры и эхогенность ткани печени, продольный и поперечный размеры и толщина стенки желчного пузыря (ЖП), его деформация, наличие в полости пузыря взвеси, хлопьев, осадка, конкрементов, признаков холестероза, так же оценивалась структура поджелудочной железы, размер головки поджелудочной железы, наличие патологии почек, в частности мочекаменной болезни. Кроме того при ультразвуковом исследовании определялась толщина ИАЖ - как расстояние между передней стенкой аорты и задней поверхностью прямой мышцы живота на середине расстояния между пупком и мечевидным отростком (рисунок 14); толщина подкожного жира - как расстояние между передней поверхностью белой

линии живота и границей кожа-подкожный жир; толщина преперитонеального жира - как расстояние между задней поверхностью белой линии живота и передней поверхностью печени. Во время УЗИ пациент находится в положении лежа на спине. Конвексный датчик 2-5 МГц устанавливается в эпигастральной области, непосредственно под мечевидным отростком, проводится продольное сканирование вдоль средней линии тела.



**Рисунок 14. Определение толщины ИАЖ ультразвуковым методом (адаптировано из [348]).**

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сонных артерий проводили с помощью ультразвукового сканера Sonoline G 60 S (Siemens, Германия); определяли толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, процент стенозирования сонных артерий атеросклеротическими бляшками.

Функцию внешнего дыхания исследовали с помощью спирографа Spirovit SP-1 (Schiller, Швейцария) (рисунок 15). Определялись следующие параметры: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ),

максимальная объемная скорость потока при 25, 50, 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>25%</sub>, МОС<sub>50%</sub>, МОС<sub>75%</sub>), индекс Тиффно.

Капнографическое исследование проводили с помощью капнографического аппаратно-программного комплекса КП-01 «ЕЛАМЕД» (ОАО «ЕЛАМЕД», Россия) (рисунок 16).



**Рисунок 15. Спирограф Spirovit SP-1**

**Рисунок 16. Капнографический аппаратно-программный комплекс КП-01 «ЕЛАМЕД»**

При регистрации исходной гипокапнии ( $PACO_2$  менее 35 мм рт. ст.) исследование завершали, при выявлении нормакапнии ( $PACO_2$  от 35 до 45 мм рт. ст.) проводили пробу с произвольной гипервентиляцией (ППГВ) в течение 1 минуты с оценкой восстановительного периода через 3 минуты. При достижении в восстановительном периоде уровня напряжения углекислого газа в выдыхаемом воздухе более 66% от исходного  $PACO_2$  ППГВ считали отрицательной. С помощью режима углубленного обследования автоматически рассчитывались следующие показатели: частота дыхательных движений, неравномерность дыхания, индекс инспираторной загрузки. Проводили пробу Туло с расчетом индекса Туло.

Интенсивность субъективного восприятия одышки определяли с помощью визуальной аналоговой шкалы (от 0 до 10 баллов).

Измерение энерготрат покоя (RMR) производилось методом непрямой калориметрии по уровню поглощения кислорода с помощью метаболического анализатора **Fitmate MED** (Cosmed, Италия) (рисунок 17).



**Рисунок 17. Метаболограф Fitmate MED (Cosmed, Италия)**

Fitmate MED - портативная метаболическая система, предназначенная для фитнес-оценки и оценки функциональных возможностей человека. Прибор обладает возможностью рекомендации оптимальной программы потери веса, основанной на определении соотношения энергетической ценности потребляемой пищи и уровня физической нагрузки.

Порядок работы на метабологе предусматривал калибровку анализатора Fitmate MED, фазу тестирования (адаптация пациента к масочному дыханию и условиям процедуры), исключавшуюся из последующего анализа (5 минут), фазу непосредственного сбора данных (10 минут) и получение результатов. Оборудование имеет внутренние датчики, которые обнаруживают потенциальные проблемы во время выполнения теста (утечка воздуха, недостаточное расслабление пациента, не определяется  $O_2$ ). Ошибочные измерения автоматически исключаются из окончательного расчета результатов. Показатель RMR рассчитывался в килокалориях и в процентах от должного (рисунок 18).



Fitmate® Wellness Technology  
a division of COSMED, Rome - ITALY  
www.fitmate.net - fitmate@cosmed.it

Фамилия:	Возраст: <b>38</b>	Членство #:	<b>00085</b>
Имя: <b>00085</b>	Рост (см): <b>170,00</b>	Дата отчета:	<b>04.12.2013</b>
Пол: <b>Женщина</b>	Вес (кг): <b>82,0</b>	Тест выполнил:	<b>4 DEC</b>

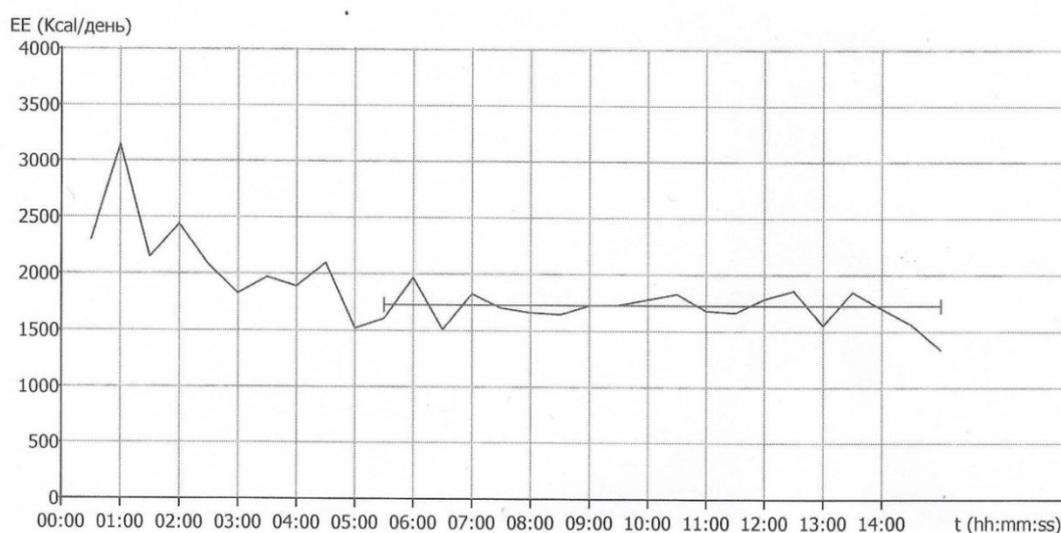
### Основной обмен

#### Основной обмен (Kcal/день)

**1726**

Медленно	Норма	Быстро
< 1355	1355 - 1797	> 1797

Прогноз	Harris-Benedict
% Прогноз	110%
Метод расчета	Измерение



**Рисунок 18. Заключение Fitmate MED по определению RMR (в ккал и %)**

Анализ состава тела включал измерение калипером (рисунок 19) толщины трех кожных складок: для мужчин — над большой грудной мышцей, справа от пупка, по передней поверхности бедра; для женщин — по задней поверхности плеча, в правой подвздошной области и по передней поверхности бедра. Измерения производили тоекратно, полученные результаты обрабатывали прибором с расчетом среднего арифметического и определением содержания жира в организме в процентах и в килограммах с помощью метаболического анализатора Fitmate MED (рисунок 20).



А



Б

Рисунок 19. Калипер (А), методика калиперометрии (Б)

Fitmate® Wellness Technology  
a division of COSMED, Rome - ITALY  
www.fitmate.net - fitmate@cosmed.it

Фамилия:	Возраст: 59	Членство #:	00086
Имя 00086	Рост (см): 164,00	Дата отчета:	19.12.2013
Пол: Женщина	Вес (кг): 109,0	Тест выполнил:	19 DEC

#### Телосложение

Состав тела (FAT%) измерено по 3-точечная формула (трицепс, надподвздошная, бедро)

ЖИР% (%)	33,0
Классификация	Нездоровый уровень (слишком высокий)
FVM (кг)	36,0
LVM (кг)	73,0

#### Состав тела (FAT%) (%)

Ранг: 33%					
	<b>33,0</b>				
Превосходно	Отлично	Хорошо	Посредственно	Плохо	Очень плохо
< 19,9	19,9 - 25,0	25,0 - 28,5	28,5 - 31,6	31,6 - 35,6	> 35,6

Рисунок 20. Заключение FitmateMED о содержании жира в организме

### 2.2.4. Психометрическое тестирование

Наличие и уровень депрессии определялся с помощью шкалы Бека (А.Бек, 1961 год), опросник включает 21 пункт (вопрос), пункты 1-13 представляют собой когнитивно-аффективную субшкалу, пункты 14-21 - субшкалу соматических проявлений депрессии [121]. Оценка результатов теста проводилась по следующей шкале:

- 0-9 баллов- отсутствие депрессивных симптомов
- 10-15 баллов - легкая депрессия (субдепрессия)
- 16-19 баллов - умеренная депрессия
- 20-29 баллов - выраженная депрессия (средней тяжести)
- 30-63 баллов - тяжелая депрессия

В определении тревожности использована **шкала тревоги Ч.Д.Спилбергера** (State-Trait Anxiety Inventory - STAI) в модификации Ю.Л.Ханина, которая является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент – ситуационной тревожности (СТ) и личностной тревожности (ЛТ), как устойчивой характеристики человека. Бланк шкал самооценки Спилбергера-Ханина включает в себя 40 вопросов-рассуждений, 20 из которых предназначены для оценки уровня ситуационной и 20 – для оценки личностной тревожности. Для ответа на каждое из 20 утверждений предусмотрено 4 градации по степени интенсивности проявления тревоги: 1 - «почти никогда», 2 - «иногда», 3 - «часто», 4 - «почти никогда». При анализе результатов самооценки следует иметь в виду, что общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуационной или личностной). При интерпретации показателей использованы следующие ориентировочные оценки тревожности:

- до 30 баллов – низкая,
- 31 - 44 балла - умеренная;
- 45 баллов и более - высокая.

Для качественной и количественной оценки расстройств пищевого поведения был использован **Голландский опросник пищевого поведения** (англ. Dutch Eating Behavior Questionnaire, сокращенно DEBQ), который определяет по трем шкалам типы пищевого поведения: ограничительный, эмоциогенный и экстернальный [358]. Нормальными значениями ограничительного, эмоциогенного и экстернального пищевого поведения для людей с нормальным индексом массы тела являются 2,4, 1,8 и 2,7 балла соответственно по трём шкалам соответственно.

Для оценки КЖ использован **опросник SF-36**, который состоит из трех уровней: 36 вопросов, 8 шкал, сформированных из 2–10 вопросов и 2 суммарных измерения [338]. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург) [30].

36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическая активность (ФА), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭ), телесная боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (ЖС), социальное функционирование или социальная активность (СА), психическое здоровье (ПЗ). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

### 2.2.5. Оценка коморбидности

Индекс коморбидности (ИК) Чарлсон использовался для оценки коморбидности. При вычислении суммируются баллы за возраст и соматические заболевания (таблица 14), сумма баллов определяет 10-летнюю выживаемость пациентов (таблица 15).

**Таблица 14**

**Расчет индекса коморбидности Чарлсон (адаптировано из [100])**

Баллы	Болезни
1	2
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких

1	2
1	Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли Синдром приобретенного иммунодефицита (болезнь, а не только вирус)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 лет (40-49 лет- 1 балл, 50-59 лет – 2 балла и т.д.)

Таблица 15

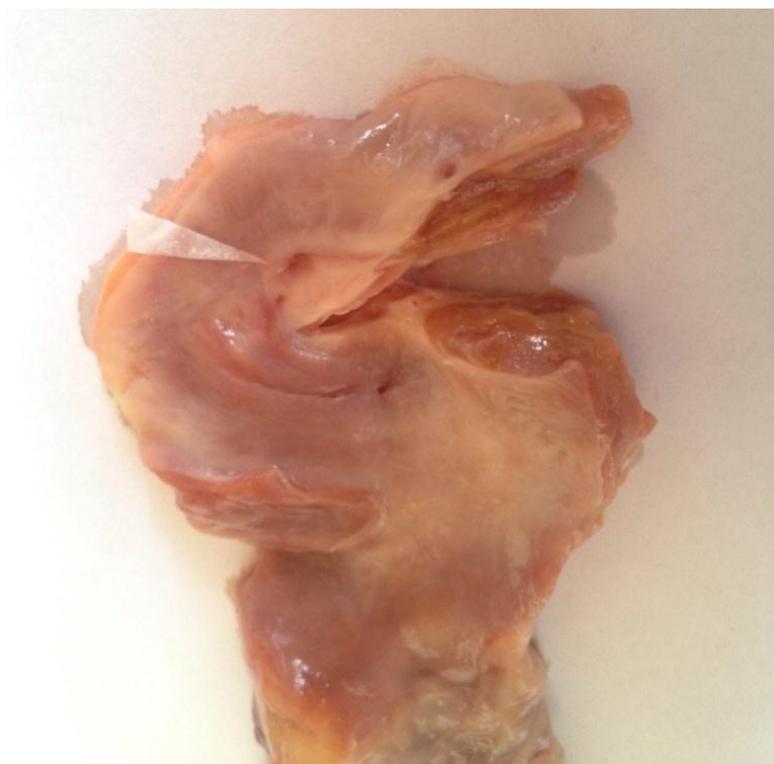
**Расчет 10-летней выживаемости в зависимости от индекса коморбидности  
(адаптировано из [100])**

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

### 2.2.6. Патологоанатомическое исследование

В ходе патологоанатомического исследования оценивалась толщина эпикардиального жира, которая определялась перпендикулярно аортальному кольцу вдоль заднего края межпредсердной перегородки и межжелудочковой перегородки. Толщина межпредсердной перегородки измерялась по задне-верхнему краю овального окна. Кроме того оценивалась распространенность и выраженность атеросклеротического поражения аорты и коронарных артерий.

В МПП определялась максимальная толщина окружающего овальную ямку (ОЯ) валика в зоне его задне-верхнего сектора. Для этого выполнялся поперечный диаметральный разрез МПП через центр ОЯ параллельно фиброзному кольцу. На срезе - вид жировой ткани в составе валика, окружающего овальное окно (рисунок 21).



**Рисунок 21. Иссеченная МПП с радиальным разрезом от центра овального окна к задне-верхнему краю**

Толщина эпикардиальной жировой ткани измерялась на разрезе задней стенки сердца вдоль правого края МПП и МЖП в зоне венечной борозды на уровне нижней стенки коронарного синуса (рисунок 22). На фото представлена

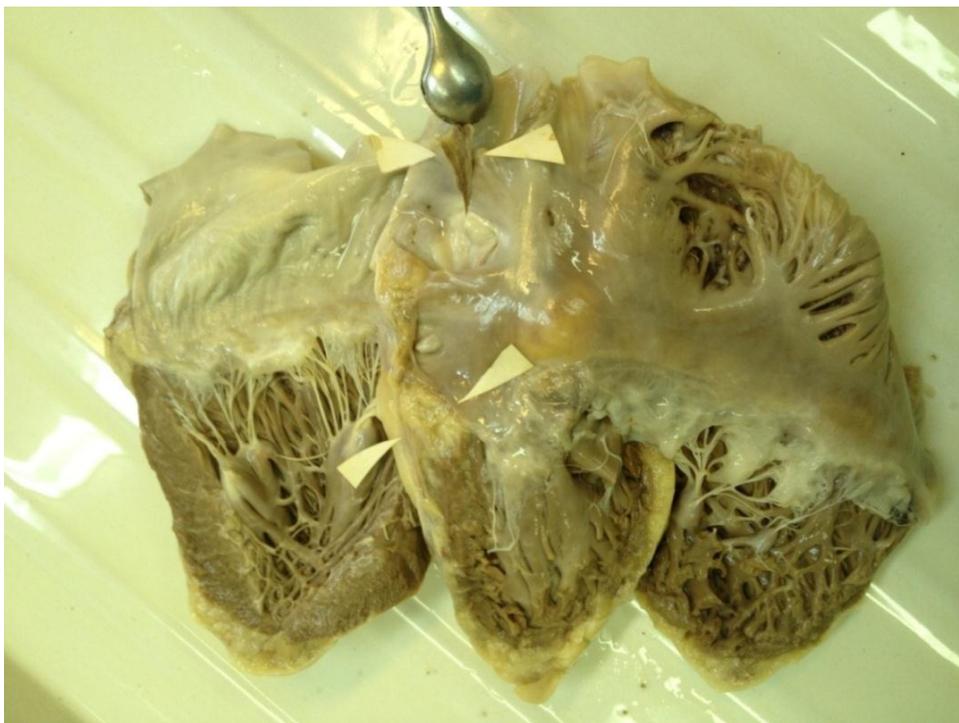
иссеченная полоска задней стенки правого желудочка сердца вдоль межжелудочковой перегородки, на поперечном срезе которой стрелками отмечен уровень определения толщины эпикардального жира в области венечной борозды по нижнему краю венечной артерии и венозного синуса.



**Рисунок 22. Определение толщины эпикардального жира**

На рисунке 23 представлено сердце, вскрытое по методу А.И.Абрикосова, стрелками отмечены срезы, где измерялась толщина эпикардального жира и толщина валика овального окна, представляющая собой липоматозную гипертрофию МПП.

Гистологическое исследование из выше указанных зон сердца проводилась путем стандартной гистологической обработки материала с последующей окраской срезов гематоксилином и эозином.



**Рисунок 23. Измерение толщины МПП (стрелки вверх) и ЭЖ (стрелки вниз) при аутопсии**

### **2.2.7. Методы статистического анализа**

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Нормальность распределения количественных признаков определялась с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки представлены в виде средних арифметических значений ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\delta$ ), минимума, максимума, медианы ( $Me$ ), квартилей (25%, 75%). Качественные признаки представлены в виде частот или долей (в %). Сравнения двух независимых групп по количественному признаку проводили с использованием  $U$ -критерия Манна-Уитни. Для сравнения трёх независимых групп применялся метод Краскела-Уоллиса, при  $p < 0,05$  проводили парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни. Для анализа связи двух признаков определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Различия считались статистически значимыми для всех видов анализа при уровне  $p < 0,05$ .

Для моделирования взаимосвязей между показателями и клиническими характеристиками пациента создавались, обучались и тестировались искусственные нейронные сети (ИНС) при помощи программы Statistica v.10.0. Для оценки качества моделей проводился ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). Основой данного анализа является построение ROC-кривой, которая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. В ходе ROC-анализа определялся показатель AUC (area under ROC curve, площадь под ROC-кривой) - площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода классификации.

В работе определялись следующие характеристики тестов:

Чувствительность (sensitivity) - доля позитивных результатов теста в группе больных пациентов, вычисляется по формуле согласно четырехпольной таблице 16:

$$Se = \frac{A}{A+C} \times 100\%$$

Специфичность (specificity) - доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов, вычисляется по формуле согласно четырехпольной таблице 16 :

$$Sp = \frac{D}{D+B} \times 100\%$$

**Таблица 16**

**Четырехпольная таблица для расчета основных характеристик  
диагностического теста**

Результат теста	заболевание	
	присутствует	отсутствует
положительный	<b>A</b> Истинно положительный	<b>B</b> Ложно положительный
отрицательный	<b>C</b> Ложно отрицательный	<b>D</b> Истинно отрицательный

### Глава 3. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

#### 3.1. Возрастно-половые особенности структуры метаболического синдрома

На диаграммах представлены возрастные особенности ИМТ пациентов мужского (рисунок 24) и женского пола (рисунок 25).

Обращает на себя внимание преобладание избыточной массы тела (ИзМТ) (51,9%) и ожирения 1 степени (33,4%) среди мужчин, в то время, как среди женщин частота ИзМТ и ожирение (Ож) 2 степени встречаются приблизительно с одинаковой частотой (24,8% и 22,2% соответственно), а преобладает ожирение 1 ст (37,1%). Кроме того наличие нормальной массы тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, должная масса тела - ДМТ) при ОТ соответствующей абдоминальному ожирению (>80 см для женщин и >94 см для мужчин) выявлено у 10 мужчин и 9 женщин.

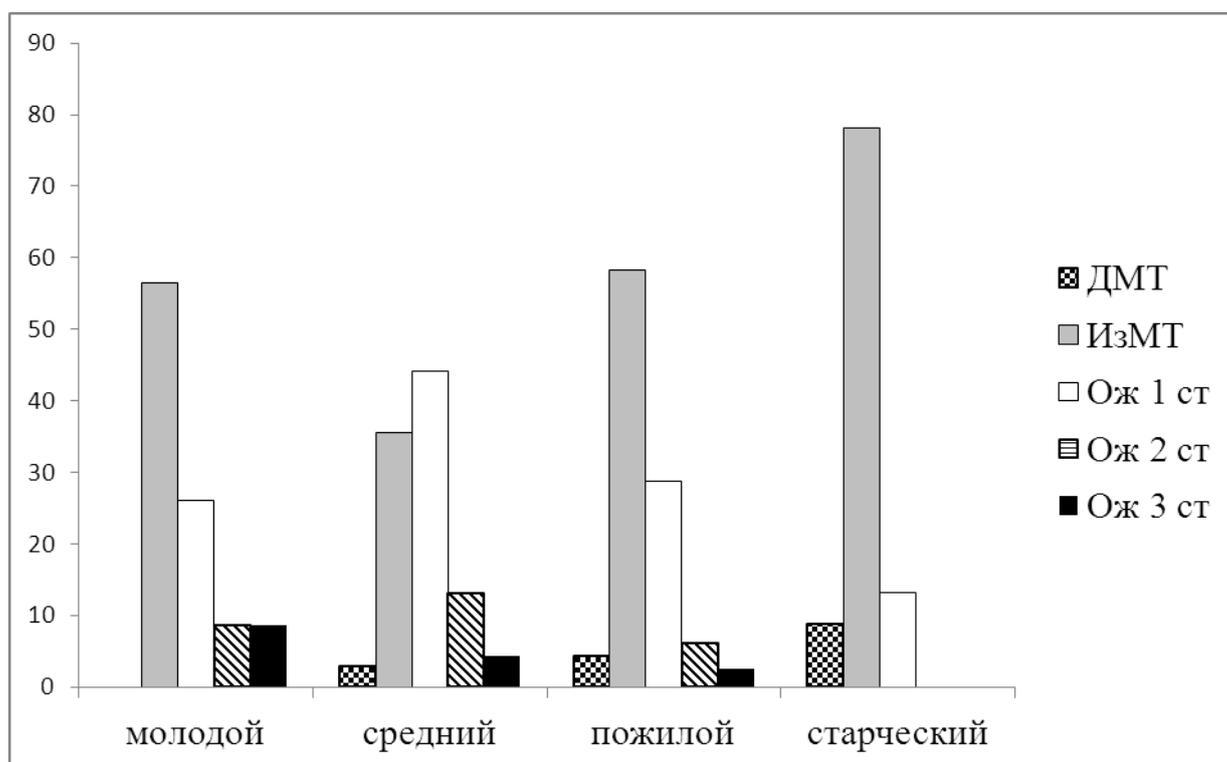
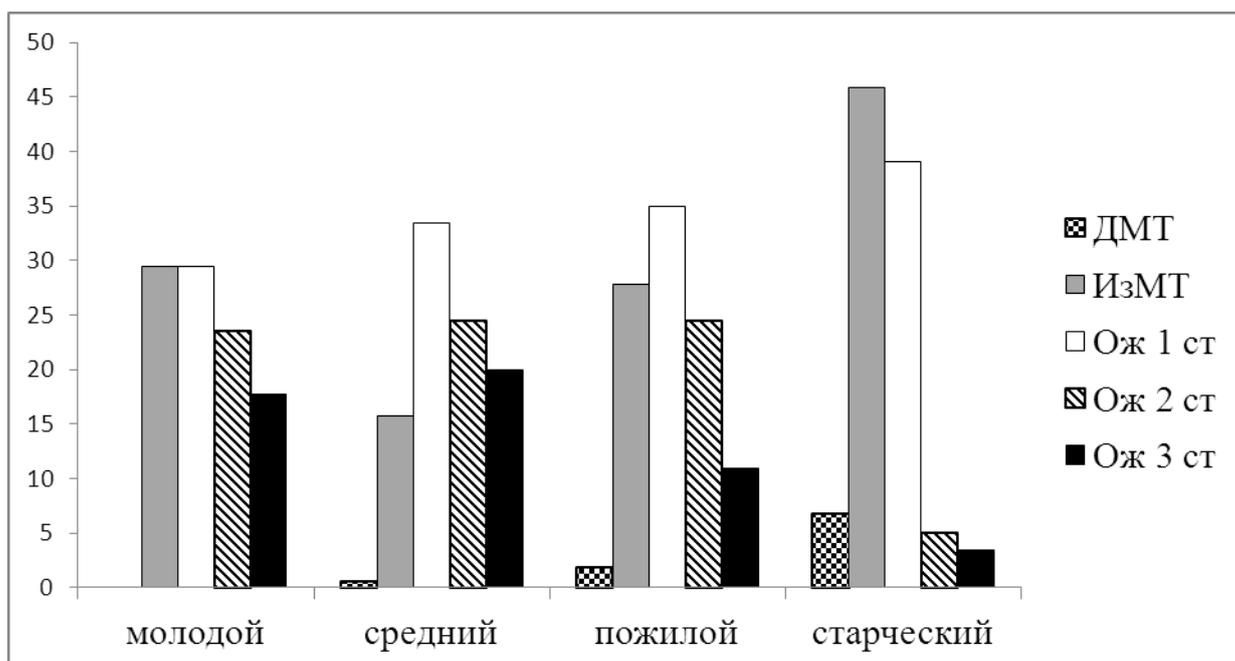


Рисунок 24. Возрастные особенности ИМТ у мужчин

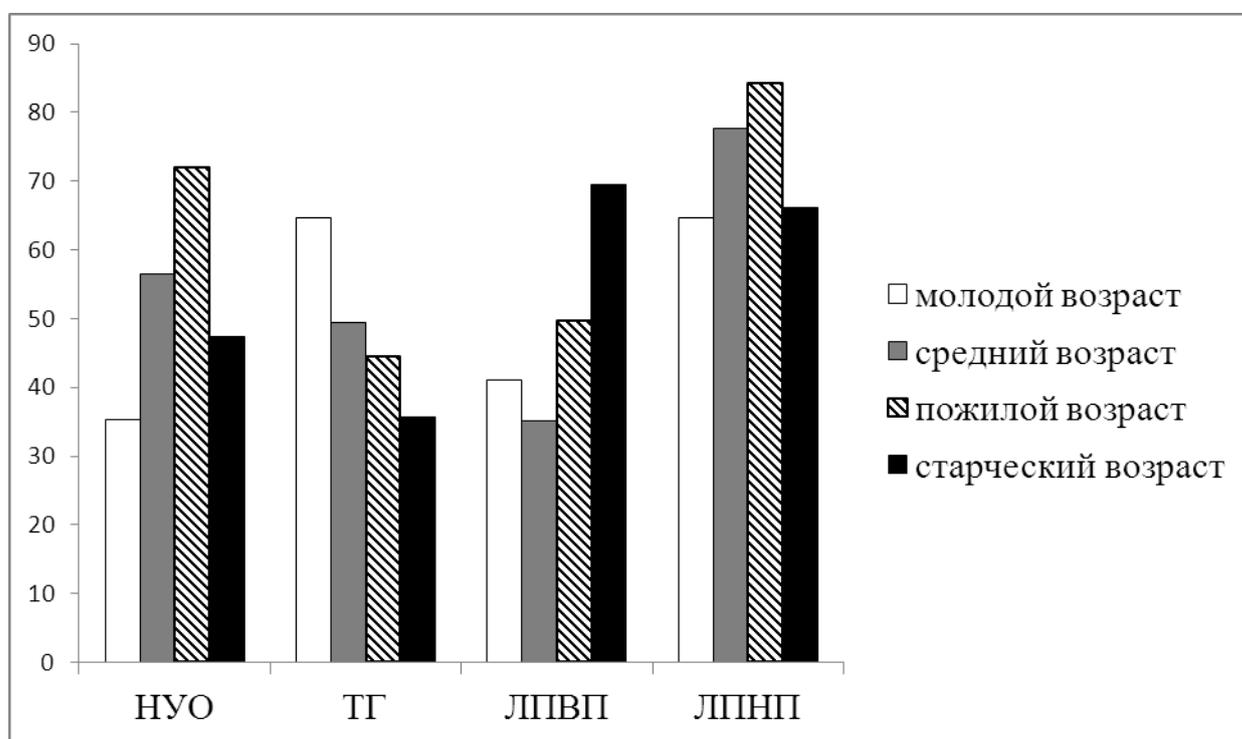


**Рисунок 25. Возрастные особенности ИМТ у женщин**

У мужчин среднего возраста преобладает ожирение I степени, во всех остальных возрастных категориях – ИзМТ. У лиц женского пола с возрастом нарастает частота ожирения I ст, встречаемость ИзМТ напоминает таковую у мужчин – нарастает от среднего к старческому возрасту. Частота должной массы тела у лиц обоего пола несколько выше в старческом возрасте, а высокие степени ожирения встречаются реже по мере старения пациентов, что связано со снижением мышечной массы (саркопеническое ожирение). Следовательно, у лиц в возрасте 75-90 лет абдоминальное ожирение и МС чаще сопряжены с ИзМТ у обоих полов, с ожирением I степени у женщин, что требует тщательного выявления признаков абдоминального ожирения и сопряженных с ним метаболических расстройств.

Говоря о возрастнo-половых особенностях МС, следует обратиться к рисункам 26 и 27, где представлена частота встречаемости компонентов МС в % в зависимости от возрастной группы пациентов (классификация по ВОЗ). Такие компоненты МС, как увеличение ОТ и АГ присутствовали в 100% случаев у обследованных больных и в диаграмму не включены.

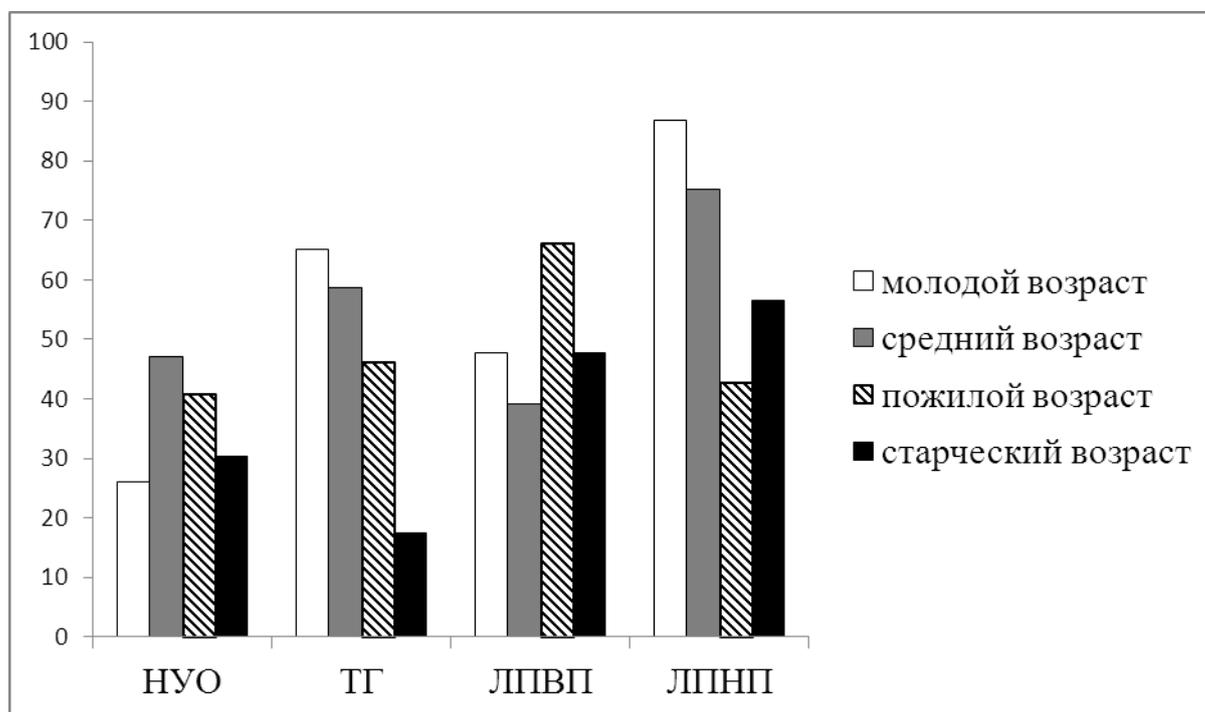
Возрастные особенности МС у женщин (рисунок 24) характеризуются увеличением частоты встречаемости НУО от молодого к пожилому возрасту, максимальной частотой гипертриглицеридемии (64,7%) в молодом возрасте и снижением её частоты по мере увеличения возраста. Снижением ЛПВП происходит параллельно возрастным гормональным изменениям женского организма, частота этого компонента МС максимальна в старческом возрасте и составляет 69,5%. Что касается ЛПНП, их повышение достаточно часто встречается во всех возрастных группах женщин (64,7 до 84,3 %), но с наибольшей частотой в пожилом возрасте.



**Рисунок 26. Частота встречаемости компонентов МС у женщин в зависимости от возраста**

Возрастные особенности МС у мужчин (рисунок 27) представлены также, как и у женщин наибольшей частотой гипертриглицеридемии в молодом возрасте (65,2%) с постепенным снижением её частоты к старческому возрасту (17,4%). В отличие от женщин, частота НУО у мужчин ниже в любой возрастной группе с максимальной частотой в среднем возрасте (47,1%). Снижение ЛПВП наиболее

часто встречается у мужчин в пожилом возрасте, а частота повышенных ЛПНП максимальна в молодом возрасте (86,9%) и затем снижается к пожилому возрасту.

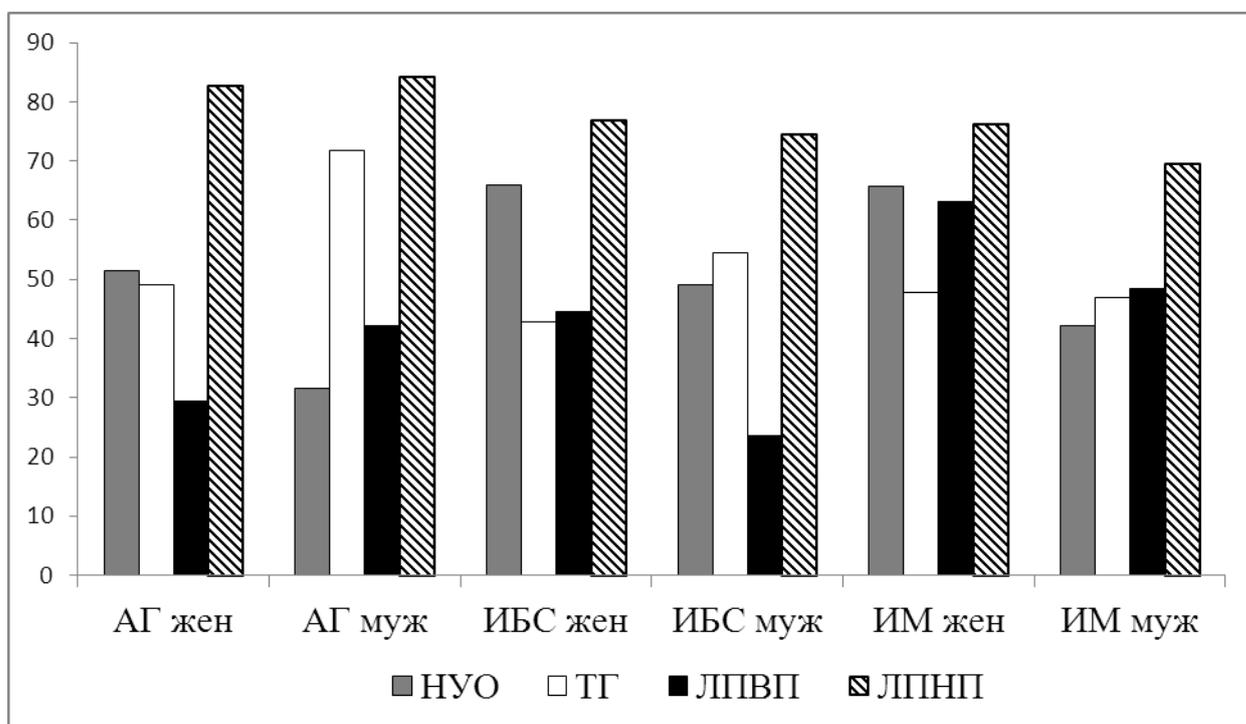


**Рисунок 27. Частота встречаемости компонентов МС у мужчин в зависимости от возраста**

Таким образом, лица обоих полов с МС характеризуются гипертриглицеридемией в молодом возрасте (25-44 года по ВОЗ), которая всё реже встречается с увеличением возраста. НУО в первую очередь требуют скрининга в среднем (44-60 лет) и пожилом возрасте (60-75 лет) в связи с их частой встречаемостью в этих группах. Повышение ЛПНП выше 3,0 ммоль/л достаточно частый компонент МС, особенно у лиц женского пола. Вероятно, при снижении числового значения данного параметра в диагностических критериях, частота повышения ЛПНП будет стремиться к 100%.

В зависимости от имеющейся сердечно-сосудистой патологии (АГ, ИБС без постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), ИБС с ПИКС) проанализирована частота встречаемости компонентов МС у женщин и мужчин (рисунок 28). Во всех группах наиболее частым компонентом (не считая АО и АГ – по 100%)

является  $\uparrow$ ЛПНП, у женщин преобладает частота НУО по сравнению с мужчинами, более частая гипертриглицеридемия отличает мужчин с АГ, у женщин в связи с возрастными изменениями частота  $\downarrow$ ЛПВП возрастает от группы АГ (29,3%) к группе ИБС без ИМ, достигая частоты 63,2% в группе ИБС с ИМ.

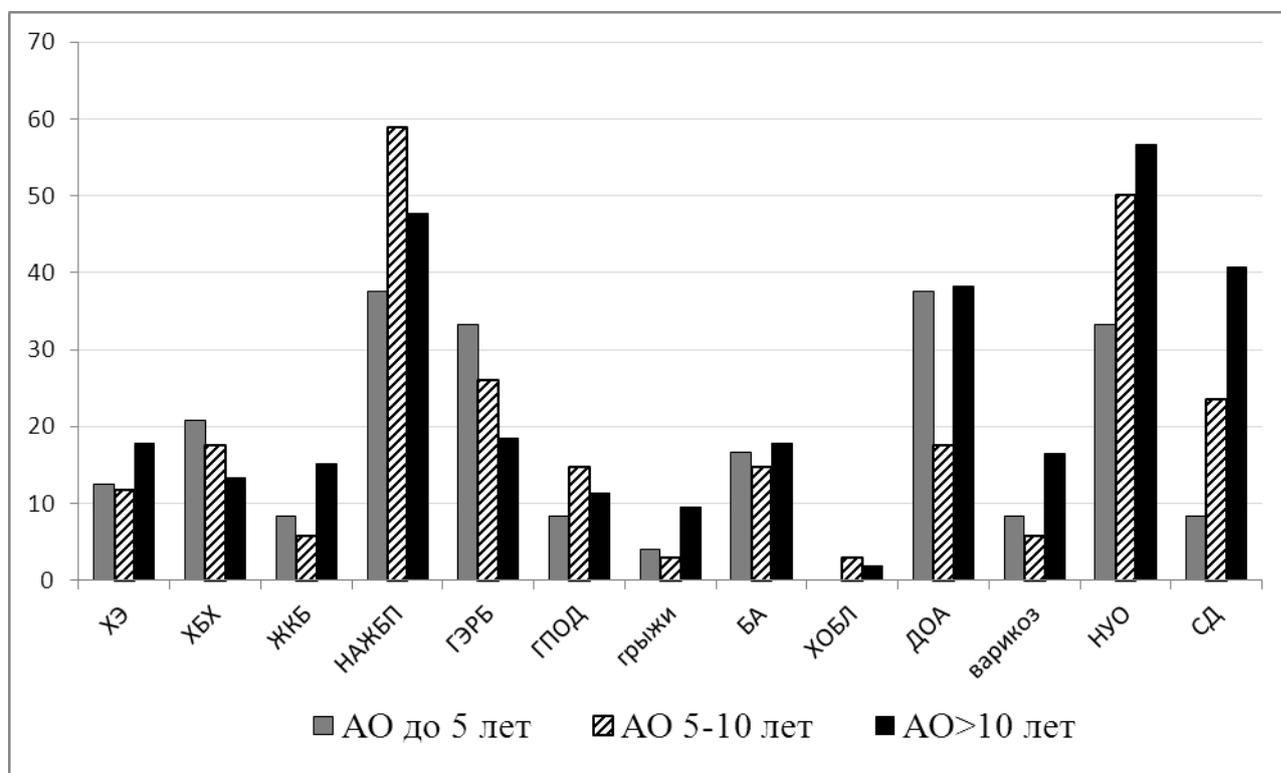


**Рисунок 28. Частота встречаемости компонентов МС в зависимости от пола и сердечно-сосудистой патологии**

В ходе статистического анализа установлено, что и у мужчин и у женщин изолированная АГ ассоциируется с комбинацией компонентов МС АО+АГ+ $\uparrow$ ЛПНП ( $r=0,13$ ;  $p=0,018$  и  $r=0,19$ ;  $p=0,000015$  соответственно). ИМ в анамнезе ассоциировался у мужчин с комбинацией АО+АГ+ $\downarrow$ ЛПВП ( $r=0,17$ ;  $p=0,003$ ), у женщин – с комбинацией всех 6 компонентов МС ( $r=0,13$ ;  $p=0,002$ ).

Исследуемые пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от длительности АО – до 5 лет, от 5 до 10 лет и со стажем ожирения более 10 лет. В указанных группах проводилось сравнительное изучение частоты встречаемости коморбидных состояний. Из рисунка 29 следует, что с увеличением длительности

АО увеличивается в первую очередь частота встречаемости НУО, в частности СД 2 типа.



**Рисунок 29. Коморбидная патология при МС в зависимости от длительности абдоминального ожирения**

Если говорить о возрасте пациентов в анализируемых группах, то первая группа (57(51;59) лет) и третья группа (58(53;64) лет) сравнимы по возрасту, вторая группа несколько моложе (53,5 (43;57) лет). ИК Чарлсон увеличивается от 1 группы – 2(1;2) балла к 3 группе – 3(2;4) балла, следовательно независимо от возраста пациентов, а в связи с длительностью существующего АО. Важность длительности АО в развитии коморбидности при МС подчеркивает и тот факт, что между анализируемыми группами нет достоверных различий по ИМТ и ОТ.

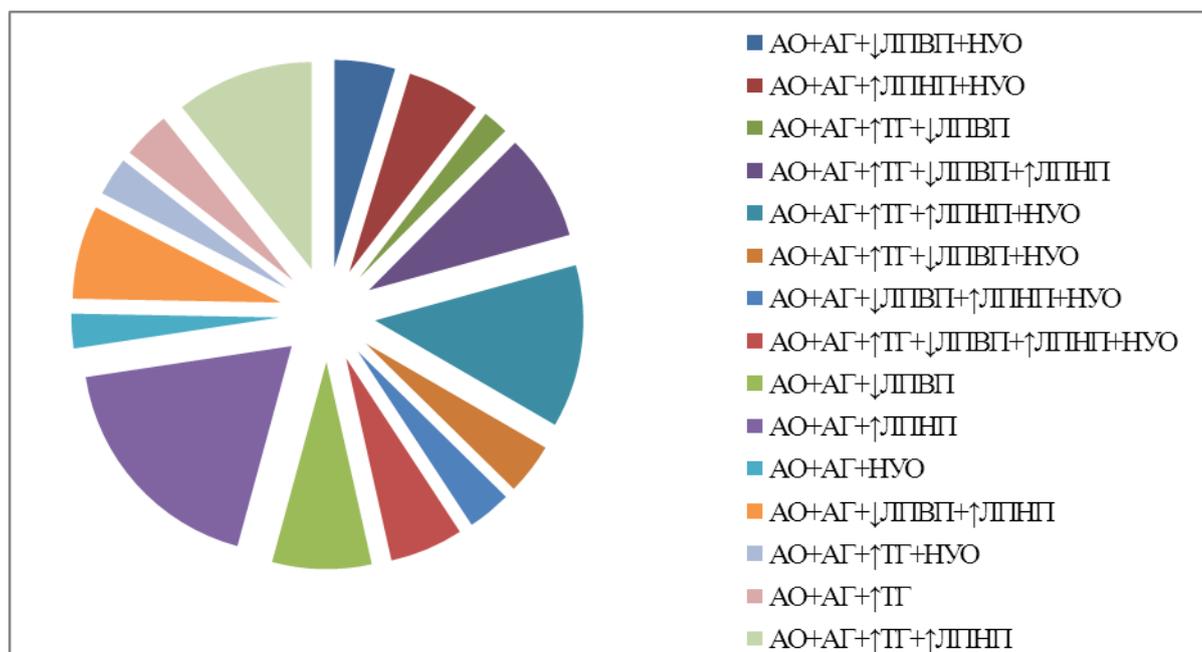
Частота встречаемости отдельных компонентов МС в процентах за исключением абдоминального ожирения и АГ (встречаются в 100% случаев) представлена в таблице 17.

**Частота встречаемости отдельных компонентов МС в зависимости от пола**

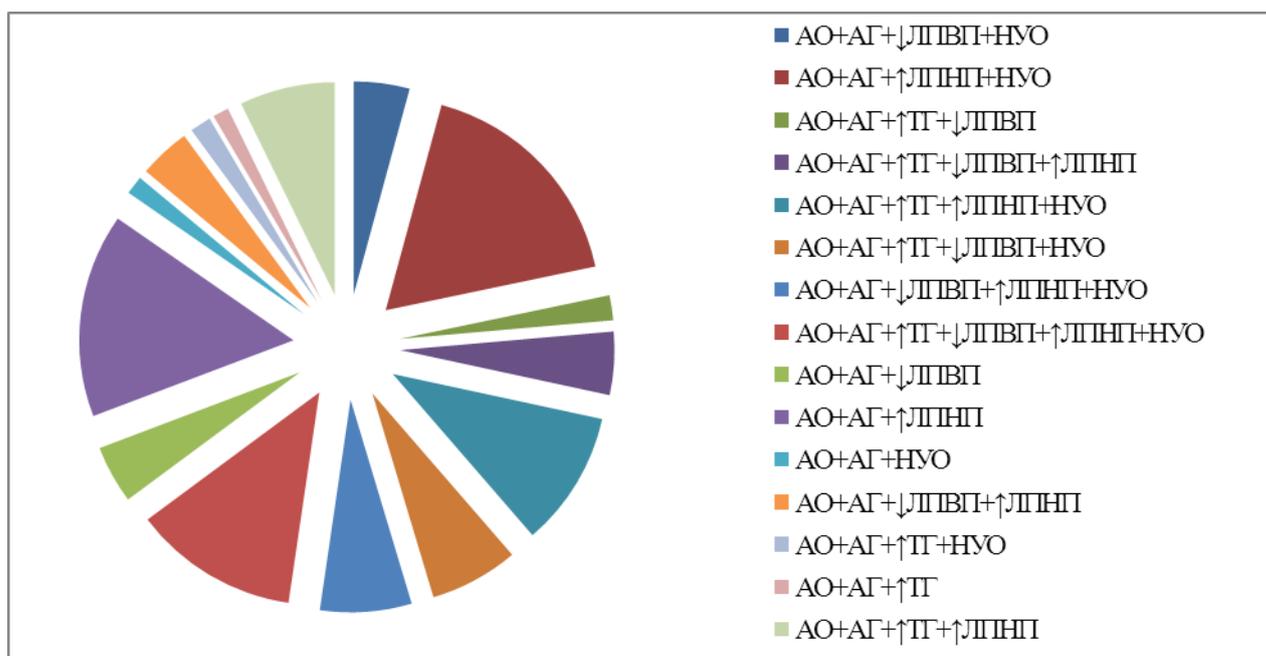
компонент	мужчины	женщины	р
НУО	41,8%	61,1%	<b>0,000001</b>
ТГ	51,1%	46,2%	>0,05
ЛПВП	50,8%	45,4%	>0,05
ЛПНП	62,2%	36,9%	<b>0,047</b>
Количество компонентов МС	4 (3;5)	4 (4;5)	<b>0,001</b>

Следовательно, у обследованных лиц мужского пола достоверно преобладает компонент повышения ЛПНП, а у женщин – достоверно чаще диагностированы НУО и выше суммарное количество компонентов МС.

При анализе комбинаций компонентов метаболического синдрома нами было установлено 15 таких сочетаний. На рисунках 30 и 31 представлена частота встречаемости определенных компонентов метаболического синдрома соответственно у мужчин и у женщин.



**Рисунок 30. Частота встречаемости сочетаний компонентов метаболического синдрома у мужчин**



**Рисунок 31. Частота встречаемости сочетаний компонентов метаболического синдрома у женщин**

При проведении статистического анализа выявлены комбинации компонентов МС, которые достоверно чаще встречаются в зависимости от пола: для женщин ввиду более частых НУО характерна комбинация АО+АГ+НУО+↑ЛПНП ( $p=0,000002$ ), для мужчин характерны следующие комбинации компонентов: АО+АГ+↑ТГ+↓ЛПВП ( $p=0,03$ ), АО+АГ+↑ТГ+↓ЛПВП+↑ЛПНП ( $p=0,003$ ), АО+АГ+↓ЛПВП ( $p=0,001$ ), АО+АГ+НУО ( $p=0,000057$ ), АО+АГ+↑ТГ ( $p=0,00004$ ).

Следует отметить, что наиболее часто встречающимся паттерном МС у лиц с АГ без ИБС оказалась комбинация АО+АГ+↑ЛПНП (23,7% у мужчин с АГ и 25,7% у женщин с АГ). У мужчин с ИБС лидировали паттерны МС в составе АО+АГ+↓ЛПВП (11,5%) и АО+АГ+↑ЛПНП (10,7%), а у женщин – комбинация АО+АГ+НУО+↑ЛПНП (18,4%) и комбинация всех 6 компонентов МС по критериям ВНОК (в 14,5% случаев).

Согласно данным, представленным в главе «Материалы и методы исследования» у 433 пациентов с МС (54%) диагностированы различные НУО.

Важным с практической точки зрения является тот факт, что все случаи НГН и НТГ были выявлены впервые при обследовании пациентов.

Наличие в составе МС нарушений углеводного обмена привносит свои особенности: так, при проведении статистического анализа получены достоверные различия между группами пациентов с НУО и без таковых. Для всех пациентов с НУО выявлена достоверная ассоциация с отягощенной наследственностью по СД 2 типа ( $p=0,0019$ ), а также ассоциация с длительностью регулярного лечения АГ ( $p=0,001$ ). Последний факт может быть отчасти объяснен приемом гипотензивных средств с отрицательным метаболическим и диабетогенным эффектом (например, тиазидные диуретики).

Лица женского пола с НУО и без таковых достоверно различались по ИМТ ( $p=0,006$ ), по ОТ ( $p=0,000004$ ), по длительности АГ ( $p=0,003$ ) и длительности ожирения ( $p=0,009$ ), по показателям липидного обмена ОХ ( $p=0,016$ ), ТГ ( $p=0,0009$ ), ЛПВП ( $p=0,0004$ ) и ЛПНП ( $p=0,0009$ ), по уровню мочевой кислоты ( $p=0,007$ ). Наличие НУО также было достоверно сопряжено с гастроэнтерологической коморбидной патологией: ЖКБ ( $p=0,02$ ), НАЖБП ( $p=0,002$ ) и стеатозом поджелудочной железы ( $p=0,008$ ), с сердечно-сосудистой патологией: ОНМК ( $p=0,01$ ), количеством ИМ в анамнезе ( $p=0,04$ ), гипертрофией миокарда ЛЖ (с толщиной МЖП  $-p=0,001$  и ЗСЛЖ  $-p=0,03$ ).

В тоже время у мужчин НУО, как компонент МС, ассоциировались с достоверно более высоким ИМТ ( $p=0,01$ ) и ОТ ( $p=0,01$ ), с повышенным уровнем ТГ ( $p=0,00006$ ), с утолщением ЗСЛЖ ( $p=0,02$ ). У лиц обоих полов НУО были сопряжены с увеличением интраабдоминального депо жира – толщины ИАЖ ( $p=0,006$  и  $p=0,004$  для женщин и мужчин соответственно). Это позволит сформировать группы риска по СД 2 типа на основании толщины ИАЖ.

Следует отметить, что в ходе обследования пациентов у 25 мужчин (35% от больных СД 2 типа) и 28 женщин СД 2 типа (12,7 % от больных СД 2 типа) был выявлен впервые. В связи с этим была поставлена цель выяснить, каковы различия пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и имеющих определённый стаж заболевания СД 2 типа – 8 (4;15) лет. Эти различия были получены в ходе

статистического анализа с использованием U-теста Манна-Уитни, основные клинико-биохимические, инструментальные и психометрические параметры пациентов представлены в таблицах 18 и 19.

Таблица 18

## Различия между пациентами женского пола с различным стажем СД 2 типа

показатель	Впервые выявленный СД 2 типа	Ранее диагностированный СД 2 типа	p
Возраст, лет	66 (58;73)	60 (54;67)	<b>0,01</b>
Креатинин, мкмоль/л	0,092 (0,085;0,1)	0,087 (0,076;0,097)	<b>0,039</b>
СКФ, мл/мин	54,9 (45,6;64,5)	63,5 (54,7;74,5)	<b>0,005</b>
ПКЖ, мм	12,7 (9,7;20,1)	13,9 (11,5;16,7)	>0,05
преПЖ, мм	10,25 (8,6;11,5)	8,5 (7,25;9,7)	<b>0,04</b>
ИАЖ, мм	50,3 (40;65,9)	53,2 (43,25;68,5)	>0,05
МПП, мм	12 (8;12)	13 (12;14)	>0,05
ЭЖ, мм	10 (8;11)	10 (9;11)	>0,05
Ситуационная тревожность, баллы	42,5 (41;44)	54 (34;74)	<b>0,04</b>
Экстернальный ТПП, баллы	4,35 (4;4,7)	2,8 (1,5;4,2)	<b>0,02</b>

Из данных, представленных в таблице 18 заслуживает внимание факт более низкой СКФ у женщин с впервые выявленным СД 2 типа, что может быть связано и с латентным течением диабета и с большей медианой возраста этих женщин. Также дебют диабета ассоциировался с большей толщиной преперитонеального жира и с экстернальным типом пищевого поведения (ТПП).

У мужчин возрастные различия противоположны лицам женского пола (таблица 19), т.е. пациенты с дебютом СД 2 типа моложе, с меньшим стажем ожирения. Нельзя не отметить важные биохимические особенности при впервые диагностированном диабете, а именно достоверно более высокие сывороточные уровни АЛТ и МК у мужчин.

Таблица 19

## Различия между пациентами мужского пола с различным стажем СД 2 типа

показатель	Впервые выявленный СД 2 типа	Ранее диагностированный СД 2 типа	р
Возраст, лет	52 (50;61)	60 (55;69)	<b>0,02</b>
Длительность ожирения, лет	4,75 (5;9)	19 (15;30)	<b>0,03</b>
АЛТ, ед/л	36,5 (27;46)	26 (18;33)	<b>0,005</b>
МК, мкмоль/л	451 (435;461)	339 (308;376)	<b>0,023</b>
ПКЖ, мм	11 (9,1;12,5)	12 (10;13,7)	>0,05
преПЖ, мм	10 (8,45;11,7)	9,2 (7,8;13,7)	>0,05
ИАЖ, мм	62,5 (51;67,5)	65 (52;77)	>0,05
МПП, мм	13 (11;15)	14 (12;14)	>0,05
ЭЖ, мм	11 (8;11)	10 (9;11)	>0,05

Уровень МК у мужчин составил 366 (309,5;446,5) мкмоль/л, у женщин – 335 (289;408) мкмоль/л. Гиперурикемия у женщин выявлена в 35,5 % случаев (у мужчин – в 32,1 %) и была ассоциирована с ОТ ( $r=0,35$ ;  $p=0,000004$ ), с ИМТ ( $r=0,25$ ;  $p=0,001$ ), сНУО ( $r=0,2$ ;  $p=0,006$ ), с уровнем ТГ ( $r=0,23$ ;  $p=0,004$ ), с толщиной ИАЖ ( $r=0,52$ ;  $p=0,007$ ). Лица мужского пола продемонстрировали корреляции уровня МК также с уровнем ТГ ( $r=0,27$ ;  $p=0,025$ ) и с впервые выявленным СД 2 типа ( $r=0,67$ ;  $p=0,006$ ).

При проведении детального корреляционного анализа выявлено, что у лиц с преддиабетом (НТГ и НГН) уровень МК ассоциировался, кроме ОТ с уровнем АСТ и АЛТ ( $r=0,4$ ;  $p=0,003$  и  $r=0,3$ ;  $p=0,04$  соответственно), с наличием ЖКБ ( $r=0,4$ ;  $p=0,004$ ). У пациентов с СД 2 типа уровень МК коррелировал, кроме ОТ и ИАЖ с КВР правой доли печени ( $r=0,4$ ;  $p=0,006$ ). И, наконец, у лиц без НУО уровень МК прямо коррелировал, кроме ОТ с уровнем АСТ ( $r=0,23$ ;  $p=0,01$ ), уровнем ТГ ( $r=0,36$ ;  $p=0,0002$ ), уровнем СРБ ( $r=0,53$ ;  $p=0,03$ ), КВР правой доли печени ( $r=0,34$ ;  $p=0,008$ ) и обратно коррелировал с уровнем ЛПВП ( $r=-0,3$ ;  $p=0,002$ ).

Таким образом, определение уровня МК – обязательный компонент биохимического скрининга НУО при МС наряду с показателями углеводного обмена.

### **3.2. Особенности развития метаболического синдрома у женщин**

Развитие абдоминального ожирения, основного компонента МС, находится в зависимости от гормональных перестроек женского организма. При изучении гинекологического анамнеза 504 женщин, включенных в исследование, регулярный менструальный цикл имели 40, у 17 женщин имел место нерегулярный менструальный цикл, остальные 447 находились в менопаузе. Ранняя менопауза (в возрасте 40-44 года) имела место у 90 пациенток (18%), преждевременная (в возрасте 36-39 лет) – у 62 (12,3%) пациенток, которая была связана с оперативным вмешательством по поводу миомы матки. Ранняя и преждевременная менопауза ассоциировалась с уровнем ДАД ( $r=0,17$ ,  $p=0,019$ ), величиной частоты сердечных сокращений (ЧСС) ( $r=0,19$ ,  $p=0,012$ ), курением ( $r=0,19$ ,  $p=0,001$ ), с такой комбинацией компонентов МС как АО+АГ+↓ЛПВП+НУО ( $r=0,13$ ,  $p=0,036$ ). Возраст начала менопаузы с другой стороны коррелировал с ИК Чарлсон ( $r=0,14$ ,  $p=0,017$ ), уровнем ТГ ( $r=-0,13$ ,  $p=0,044$ ). Количество беременностей в анамнезе женщин составляло от 1 до 17, количество родов от 1 до 9, об отсутствии беременностей сообщили 27 пациенток.

Длительность АО, как основного компонента МС, составила в среднем 20(10;30) лет. У женщин длительность АО коррелировала с НУО ( $r=0,2$ ;  $p=0,008$ ), с ИК Чарлсон ( $r=0,27$ ;  $p=0,0006$ ), длительностью АГ ( $r=0,35$ ;  $p=0,000009$ ), длительностью СД 2 типа ( $r=0,46$ ;  $p=0,0004$ ), а также с наличием варикозной болезни вен нижних конечностей ( $r=0,15$ ;  $p=0,047$ ). Следовательно, к АО одномоментно или с течением времени присоединяются другие составляющие МС: АГ, СД 2 типа и другие НУО; чем дольше существует АО у женщины, тем выше ИК Чарлсон вне зависимости от возраста пациенток.

Учитывая вышесказанное, женщины были разделены на 3 группы согласно длительности АО (таблица 20): 1 группу составили 108 человек, указавшие на увеличение массы тела после родов, причем у большинства из них повышение АД также отмечено после беременности, осложненной поздним гестозом. Вторую группу составили 134 пациентки, которые указали на увеличение массы тела в перименопаузе (за 4-8 лет до менопаузы и в течение 1 года после неё), чаще после наступления менопаузы. 3 группа – 53 пациентки, в анамнезе которых АО и АГ развились в среднем за 10 лет до менопаузы без связи с беременностями и родами.

Анализируя различия между группами женщин, нами выявлено, что возраст женщин во 2 группе достоверно выше (таблица 20), чем в 1 и 3 группах, чем объясняется более высокая частота ИБС и ПИКС в анамнезе пациенток. У женщин всех групп НУО встречаются примерно с одинаковой частотой. У женщин с послеродовым МС (1 группа) наследственность по ожирению, СД 2 типа, АГ отягощена достоверно чаще по сравнению со 2 группой.

При изучении изменений липидного спектра обращает внимание более высокий уровень ОХ и ЛПНП в 1 группе (различие достоверно с 3 группой), а также ТГ, что делает липидный профиль пациенток с послеродовым МС метаболически неблагоприятным.

Женщины группы послеродового МС имели достоверно большее количество беременностей, чем женщины 3 группы: 4(2;5) против 2(1,5;3,5) ( $p=0,017$ ).

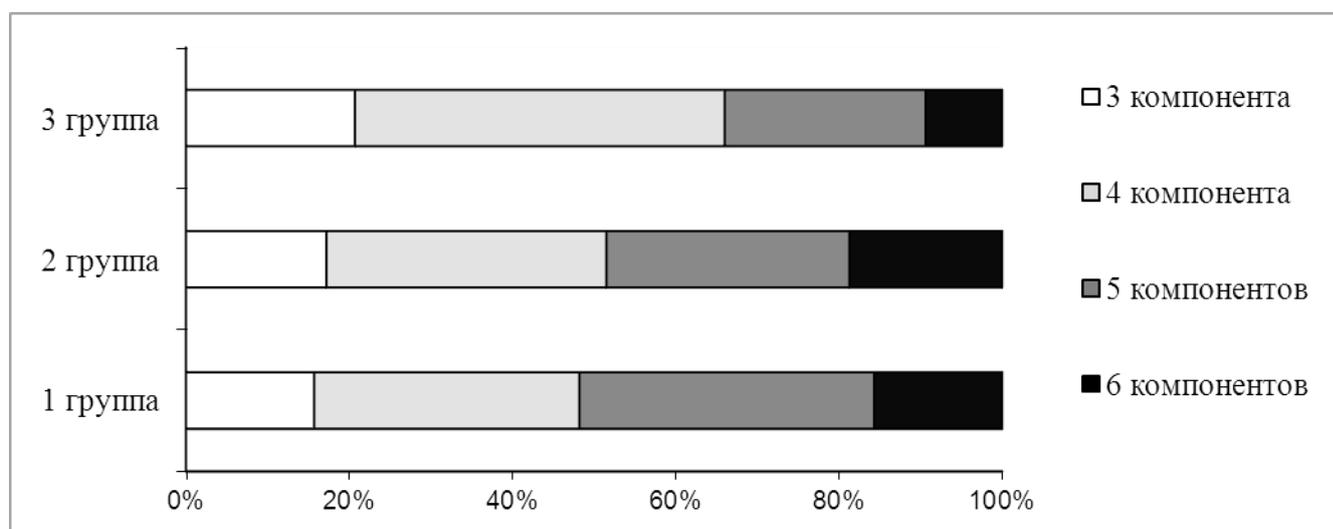
## Сравнительная характеристика групп пациенток

Показатель	1 группа (108 чел.)	2 группа (134 чел.)	3 группа (53 чел.)
Возраст, лет	57(52;62) <sup>●0,000001</sup>	63,5(57;70) <sup>■0,000001</sup>	56(51;59)
ОТ, см	110(102; 120) <sup>●0,05</sup>	107(99;115)	108,5(102,5;116,5)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,8(31,9;39,7) <sup>●0,00</sup> 1	33(30;37,1) <sup>■0,04</sup>	34,9(31,2;38,4)
СД типа 2	56(51,8%)	69(51,5)	26(49%)
НТГ	11(10,1%)	16(11,9%)	6(11,3%)
НГН	8(7,4%)	9(6,7%)	2(3,7%)
Наследственность по АГ	66(61,1%) <sup>●0,004</sup>	57(42,5%)	28(52,8%)
Наследственность по ожирению	42(38,8%) <sup>●0,000004</sup>	21(15,6%)	13(24,5%)
Наследственность по СД	46(42,6%) <sup>●0,00002</sup>	24(17,9%) <sup>■0,03</sup>	17(32,1%)
Длительность ожирения, лет	30(20;34) <sup>●0,000001</sup>	10,5(6;20)	15(12;22) <sup>▲0,000005</sup>
Длительность АГ, лет	20(11;30) <sup>●0,000003</sup>	11(8;20)	13,5(10;20) <sup>▲0,001</sup>
Длительность СД, лет	10(5;16)	10(4;14)	12(7;16)
Длительность менопаузы, лет	9(5;16)	14(9;21)	7(4,5;12,5)
Возраст наступления менопаузы, лет	48,5(46;51)	49(45;51)	49,5(45;52)
ИБС	62(57,4%)	95(70,9%)	31(58,5)
ПИКС	13(12%) <sup>●0,026</sup>	104(77,6%) <sup>■0,001</sup>	2(3,7)
ОХС, ммоль/л	6,5(5,6;7,3)	6,14(5,3;7)	5,8(5,3;6,68) <sup>▲0,02</sup>
ЛПВП, ммоль/л	1,2(1,01;1,48)	1,18(1,01;1,45)	1,28(1,1;1,6)
ЛПНП, ммоль/л	4,06(3,2;4,7) <sup>●0,028</sup>	3,67(3;4,36)	3,68(2,86;4,2) <sup>▲0,02</sup>
ТГ, ммоль/л	2(1,45;2,86)	1,79(1,35;2,56)	1,7(1,38;2,14)

- – обозначение достоверности различий показателя 1 и 2 групп,
- ▲ – обозначение достоверности различий показателя 1 и 3 групп,
- – обозначение достоверности различий показателя 2 и 3 групп.

Подводя итог данным таблицы 20, следует отметить, что наиболее неблагоприятный метаболический профиль выявлен у женщин 1 группы с послеродовым МС (по ИМТ, по показателям липидного спектра). Кроме того, пациентки 1 группы характеризуются ограничительным типом нарушения пищевого поведения: 3,1(2,6;3,4) балла в 1 группе против 2,5(2,3;2,9) баллов во 2 группе женщин (различия достоверны -  $p=0,043$ ).

При анализе комбинаций компонентов МС выявлено, что у всех пациенток из составляющих МС имело место АО и АГ. Из диаграммы следует (рисунок 32), что 3 группа является наиболее благоприятной по количеству компонентов МС – преобладают пациентки с 4-х компонентным МС (45,3%), в то время как в 1 группе преобладает 5-ти компонентный МС (36,1%). Выявленная тенденция к наличию многокомпонентного МС в 1 и 2 группах по сравнению с 3 группой существенно повышает сердечно-сосудистый риск этих больных.

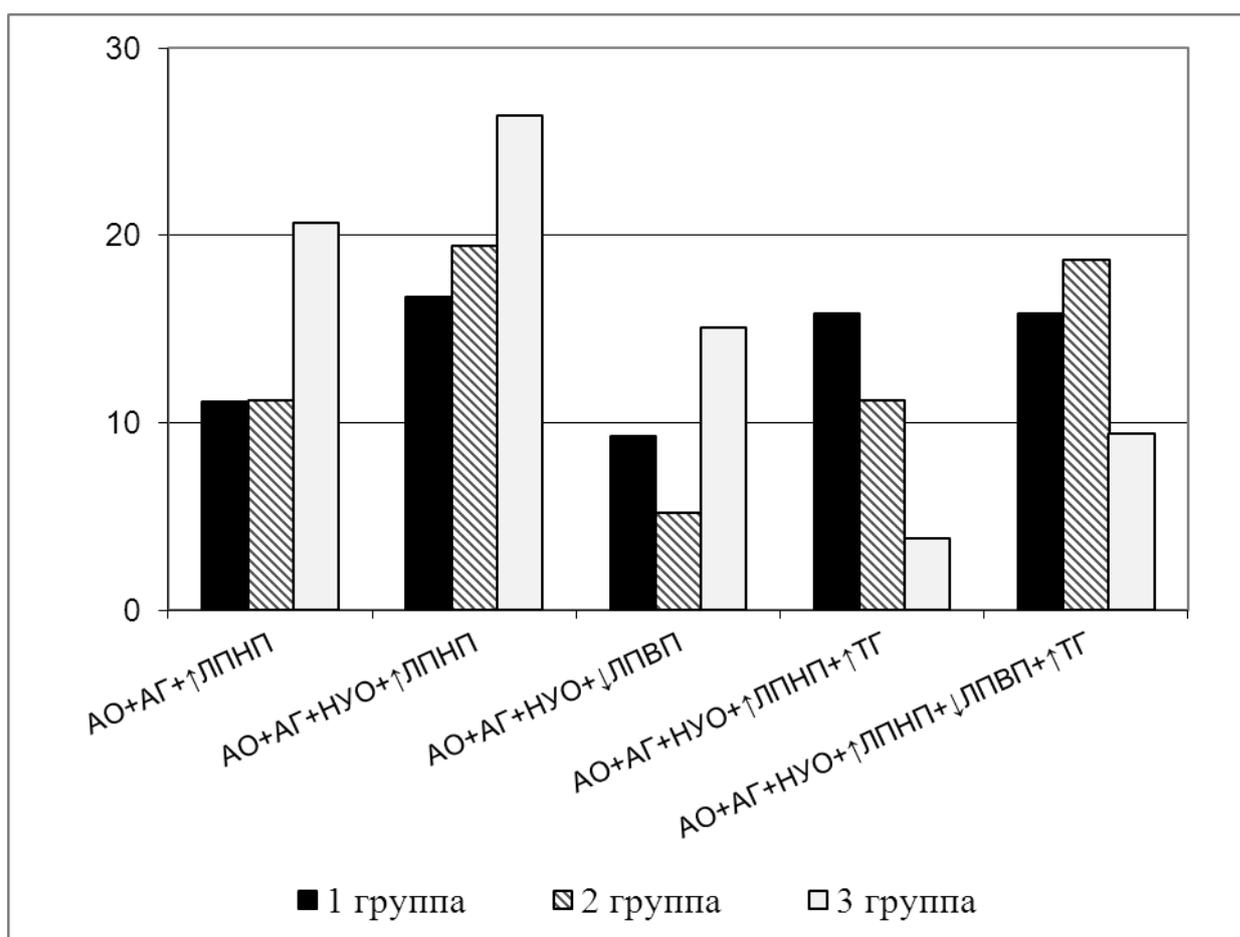


**Рисунок 32. Компоненты МС в группах больных**

Безусловно, оценка количества компонентов МС без учета комбинации конкретных компонентов недостаточна. На рисунке 33 приведен анализ преобладающих комбинаций компонентов МС по группам женщин.

Выявлено, что в 1 группе по частоте преобладают 5-ти компонентный МС в виде сочетаний АО+АГ+НУО+↑ЛПНП+↑ТГ и АО+АГ+НУО+↑ЛПНП. Во второй группе преобладала комбинация АО+АГ+НУО+↑ЛПНП, а также сочетание всех 6 составляющих МС. В 3 группе четырехкомпонентный МС представлен сочетанием АО+АГ+НУО+↑ЛПНП у четверти пациенток, вторым по распространенности было тоже сочетание без НУО: АО+АГ+↑ЛПНП.

Достоверность различий в частоте встречаемости тех или иных комбинаций метаболического синдрома между группами женщин установлена лишь для одного сочетания АО+АГ+НУО+↑ЛПНП+↑ТГ, между 1 и 3 группами ( $p=0,027$ ) и между 2 и 3 группами ( $p=0,025$ ). Эти результаты демонстрируют, что снижение ЛПВП реже встречается в 3 группе (35,8%), чем в 1-ой (43,5%) и во 2-ой (47,7%) группах.



**Рисунок 33. Частота встречаемости основных комбинаций компонентов МС в группах женщин**

### 3.3. Особенности развития метаболического синдрома у мужчин

Для изучения особенностей развития МС у мужчин они были разделены на группы, также в зависимости от длительности АО. Длительность АО у мужчин коррелировала с длительностью АГ ( $r=0,3$ ,  $p=0,025$ ), с толщиной МЖП ( $r=0,27$ ,  $p=0,048$ ), с уровнем ЛПВП ( $r=-0,34$ ,  $p=0,011$ ) и с наличием грыж передней брюшной стенки ( $r=0,33$ ,  $p=0,01$ ).

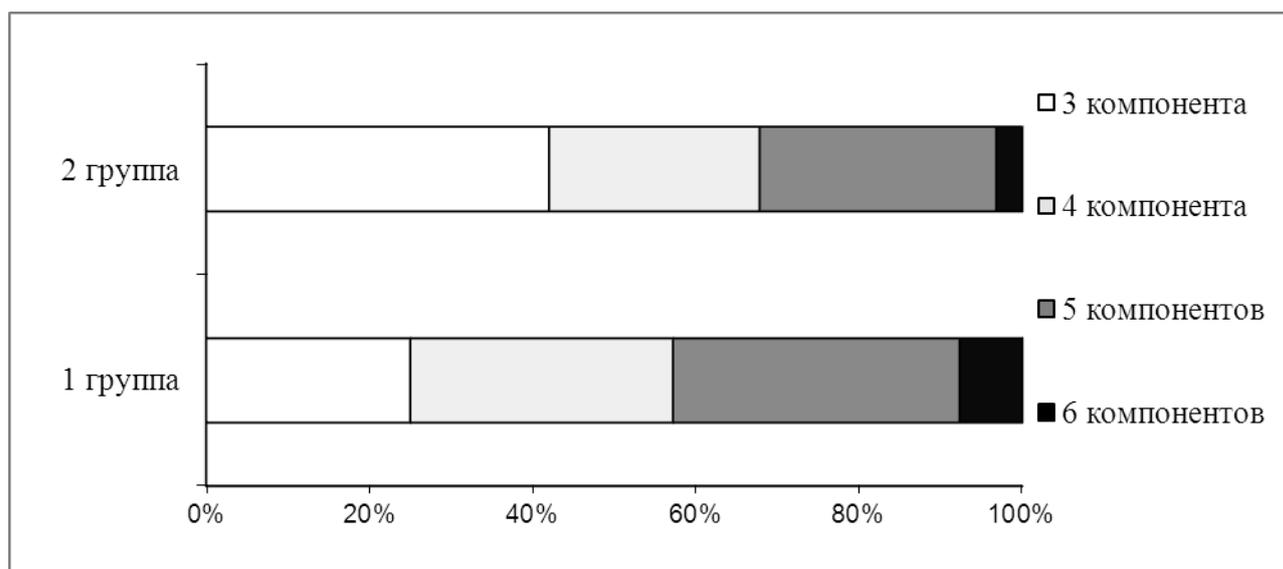
В зависимости от возраста начала прибавки массы тела мужчины были разделены на 2 группы: 1 группа - 168 человек - отметили прибавку массы тела в возрасте до 40 лет, 2 группа – 131 пациент, начало прибавки веса пришлось на возраст после 40 лет. Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в таблице 21.

В первую группу попали достоверно более молодые мужчины с достоверно большим ИМТ и достоверно большей степенью ожирения, с длительностью ожирения почти в 2,5 раза большей, чем во второй группе. Достоверных различий по ОТ между группами выявлено не было. СД 2 типа чаще встречался в 1 группе, равно как и отягощенная наследственность по СД 2 типа ( $p=0,001$ ). Большая степень ожирения пациентов в 1 группе сопровождалась гепатомегалией. К сравнению двух групп пациентов следует добавить, что первая группа характеризовалась экстернальным ТПП: 2,7(2,3;3,2) баллов против 2,1 (2;2,4) балла во 2 группе ( $p=0,038$ ).

Анализируя количество компонентов МС в двух группах мужчин (рисунок 34), выявлено, что прибавка массы тела в более молодом возрасте (1 группа) сопровождается большим количеством компонентов МС, несмотря на достоверно более старший возраст мужчин во 2 группе.

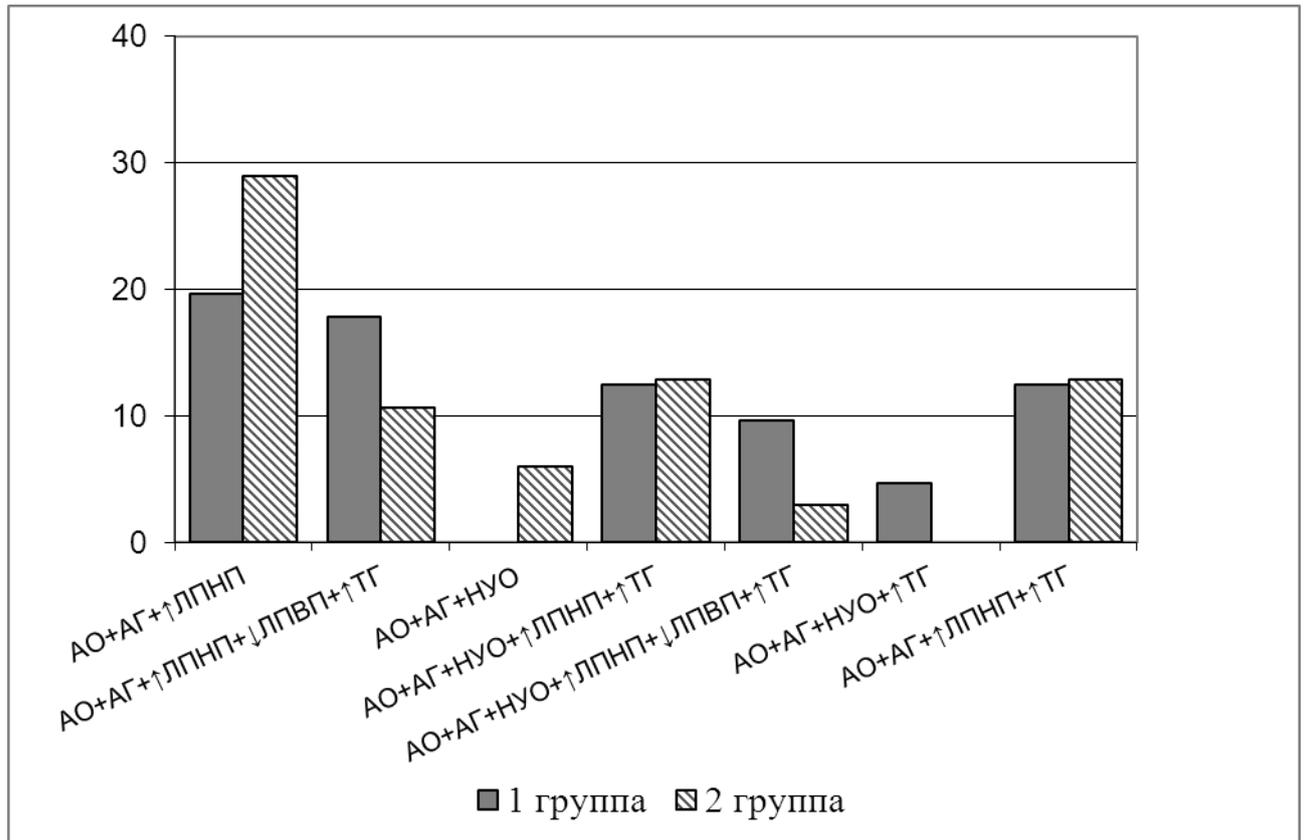
## Сравнительная характеристика групп пациентов мужского пола

Показатель	1 группа (168 чел.)	2 группа (131 чел.)
Возраст, лет	49(43,5;54,5)	59(57;62) <sup>0,000001</sup>
ОТ, см	115,5(105;121)	112,5(104;117,5)
Степень ожирения	2 (2;3)	2(1;2) <sup>0,018</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33(31;36,67)	31,4(28;33,7) <sup>0,05</sup>
СД типа 2	47(27,9%)	23(17,5%)
НТГ	11(6,5%)	11(8,4%)
НГН	12(7,1%)	21(16%)
Наследственность по АГ	92(54,7%)	67(51,1%)
Наследственность по ожирению	54(32,2%)	34(25,9%)
Наследственность по СД	67(40%)	9(6,8%) <sup>0,001</sup>
Длительность ожирения, лет	20(10;26,5)	8(5;15) <sup>0,00002</sup>
Длительность АГ, лет	8(5;20)	8(5;20)
Длительность СД, лет	2,5(1;6)	4(4;15)
ИБС	71(42,2%)	93(70,9%) <sup>0,029</sup>
ПИКС	29(17,2%)	13(9,9%) <sup>0,02</sup>
ОХС, ммоль/л	5,9(5,2;7)	5,6(4,6;6,59)
ЛПВП, ммоль/л	1(0,87;1,21)	1,13(0,9;1,33)
ЛПНП, ммоль/л	4,1(3,4;4,9)	3,62(2,8;4,7)
ТГ, ммоль/л	1,88(1,45;1,56)	1,8(1,25;2,63)
КВР печени, мм	165,5(153,5;176)	151(144;160) <sup>0,04</sup>



**Рисунок 34. Компоненты МС в группах мужчин**

Как следует из диаграммы (рисунок 35), у мужчин 1 группы наиболее частыми комбинациями являются АО+АГ+↑ЛПНП (19,6%) и АО+АГ+↓ЛПВП+↑ЛПНП+↑ТГ (17,8%), во второй группе преобладает также комбинация АО+АГ+↑ЛПНП (29%). С одинаковой частотой встречаются комбинации АО+АГ+НУО+↑ЛПНП+↑ТГ и АО+АГ+↑ЛПНП+↑ТГ. Следует отметить, что в 1 группе не встречается комбинация АО+АГ+НУО, а во 2 группе нет комбинации АО+АГ+НУО+↑ТГ. Все комбинации компонентов МС, содержащие ↑ТГ с большей или равной частотой обнаруживаются в 1 группе, что подтверждается отрицательной корреляционной взаимосвязью уровня ТГ с возрастом мужчин ( $r=-0,33$ ;  $p=0,000001$ ).



**Рисунок 35. Частота встречаемости комбинаций компонентов МС у мужчин**

## Глава 4. ЗНАЧЕНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО В ФОРМИРОВАНИИ КОМОРБИДНОСТИ

### 4.1. Клиническое значение интраабдоминальной жировой ткани

При УЗИ органов брюшной полости кроме традиционных измерений, определения эхогенности и однородности структуры органов проводилось измерение толщины ПКЖ, ИАЖ, преперитонеального жира. Результаты измерений представлены в таблице 22.

**Таблица 22**

#### Результаты ультразвукового исследования абдоминального жира

показатель	мужчины	женщины	р
Подкожный жир, мм	10,5(9,2;13,5)	14(11;17)	0,000001
Интраабдоминальный жир, мм	59(47,7;67)	47,9(39;60)	0,000007
Преперитонеальный жир, мм	9,2(7,6;11)	9(8;11)	>0,05

Как следует из таблицы, женщины с МС имели достоверно большую толщину ПКЖ, а мужчины – достоверно большую толщину ИАЖ, преперитонеальный жир не продемонстрировал гендерных различий. В контрольной группе лиц без МС толщина ИАЖ составила у мужчин 35,4(30;49) мм и у женщин 27,5(25;49) мм, что достоверно ниже, чем в группе с МС ( $p=0,000001$  и  $p=0,00015$  соответственно). Кроме того у женщин без МС толщина ПКЖ достоверно ниже – 10,3(20;24) мм, чем у женщин с МС ( $p=0,003$ ).

На рисунках 36 и 37 представлены результаты собственных наблюдений: УЗИ-измерение толщины подкожного (18,2мм) и ИАЖ (62,8мм).



Рисунок 36. Толщина ПКЖ при УЗИ (собственное наблюдение)



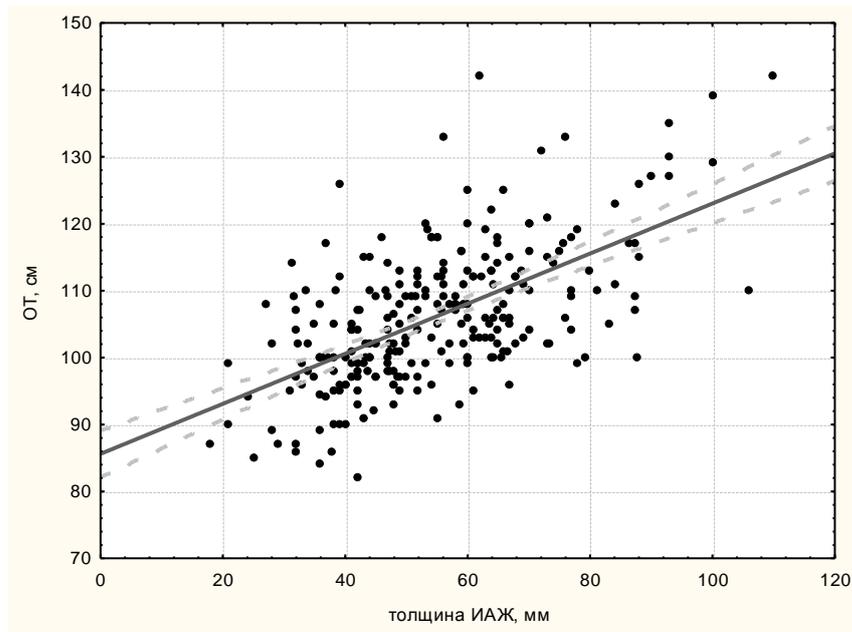
Рисунок 37. Толщина ИАЖ при УЗИ (собственное наблюдение)

Дополнительно следует привести максимальную толщину ИАЖ у женщин – 100 мм и у мужчин – 106 мм. Принимая во внимание литературные данные о пороговой величине толщины ИАЖ, в нашем исследовании 76% мужчин имели толщину ИАЖ более 47,6 мм, а 86,3% женщин – более 35,5 мм. Если говорить о контрольной группе, то даже среди этих пациентов без АО у 7 мужчин и 4 женщин толщина ИАЖ превышала вышеуказанные значения. Этот факт подтверждает важность выявления висцеральных депо жира в том числе у лиц без антропометрических признаков АО. Кроме того, между пациентами контроля с ИАЖ менее указанного значения и более указанного значения для мужчин ( $<i>i>47,6$  мм) и женщин ( $<i>i>35,5$  мм) соответственно установлены достоверные различия по ИК Чарлсон для женщин ( $p=0,02$ ) и по наличию ПИКС ( $p=0,014$ ), по толщине МЖП ( $p=0,015$ ) и ЗСЛЖ ( $p=0,02$ ), следовательно выраженность абдоминального жирового депо по данным УЗИ (но не оцененного по ОТ, ИМТ) играет важную роль в формировании коморбидной сердечно-сосудистой патологии у лиц без АО. Подобных корреляций не было получено в группе с МС.

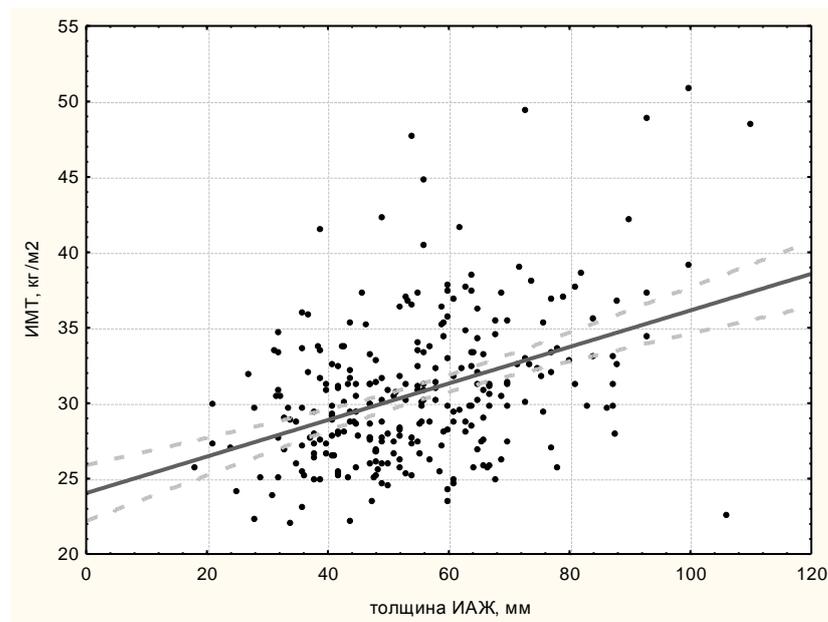
Кроме того толщина ИАЖ у мужчин контрольной группы показала корреляцию с индексом VAI ( $r=0,55$ ;  $p=0,002$ ), который позиционируется авторами (Amato M.C. и др.) как маркер дисфункции жировой ткани, свидетельствующий об ИР. Полученная корреляционная взаимосвязь позволяет выделить среди мужчин без МС метаболически неблагополучных лиц. Несмотря на то, что авторы, предложившие VAI, рекомендуют его в качестве инструмента ранней диагностики МС, мы изучили его в когорте пациентов с МС и ССЗ. Результаты статистического анализа, проведенного между группами с VAI меньше 1,0 и VAI больше 1,0 подтвердили взаимосвязь индекса с развитием НУО ( $p=0,02$  для мужчин и  $p=0,004$  для женщин с МС), ИМ ( $p=0,019$  для мужчин с МС) и ИК Чарлсон ( $p=0,009$  для женщин с МС), а также с количеством компонентов МС ( $p=0,000001$  и  $p=0,00002$  для мужчин и женщин соответственно).

Толщина ИАЖ коррелировала с ОТ у мужчин и женщин ( $r=0,56$ ;  $p=0,000001$  и  $r=0,62$ ;  $p=0,000001$  соответственно)(рисунок 38), с ИМТ ( $r=0,45$ ;  $p=0,000001$  и  $r=0,52$ ;  $p=0,000001$  соответственно) (рисунок 39) с количеством компонентов МС

у женщин ( $r=0,16$ ;  $p=0,048$ ) и у мужчин ( $r=0,18$ ;  $p=0,029$ ), с КДР и КСР левого желудочка (ЛЖ) у женщин ( $r=0,2$ ;  $p=0,0018$  и  $r=0,2$ ;  $p=0,014$  соответственно), с толщиной МЖП у женщин и мужчин ( $r=0,2$ ;  $p=0,014$  и  $r=0,24$ ;  $p=0,006$  соответственно), с толщиной ЗСЛЖ у женщин и мужчин ( $r=0,27$ ;  $p=0,001$  и  $r=0,25$ ;  $p=0,004$  соответственно) и с нарушением диастолической функции ЛЖ по IVRT у женщин ( $r= -0,33$ ;  $p=0,01$ ).



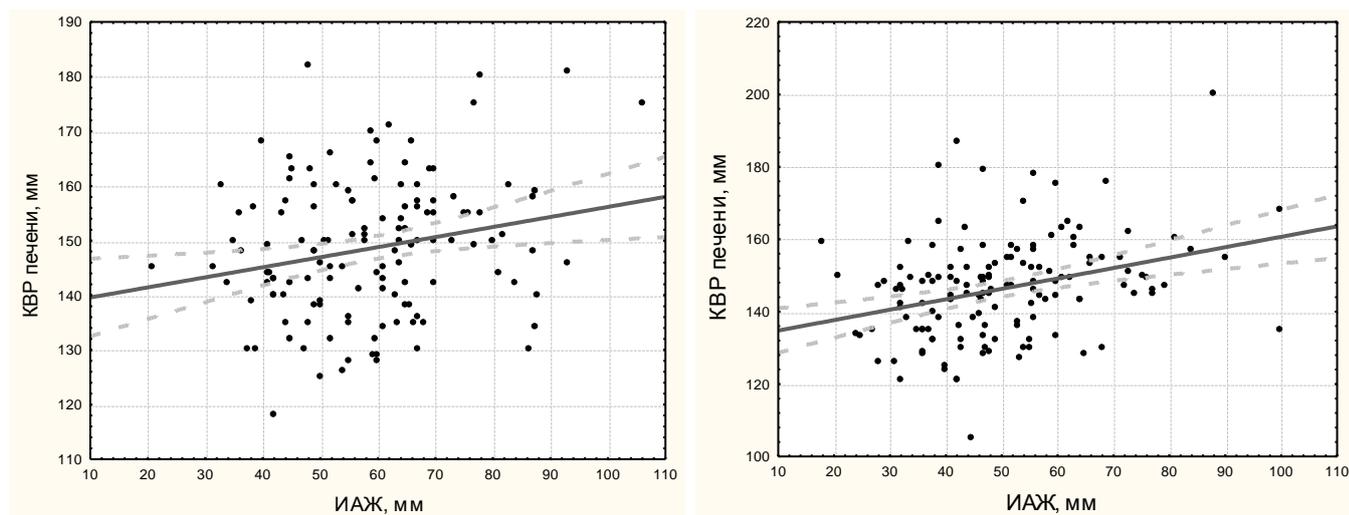
**Рисунок 38. Взаимосвязь толщины ИАЖ и ОТ**



**Рисунок 39. Взаимосвязь толщины ИАЖ и ИМТ**

Толщина ИАЖ ассоциировалась с НУО как у женщин, так и у мужчин ( $r=0,22$ ;  $p=0,006$  и  $r=0,24$ ;  $p=0,004$  соответственно). Выявлены корреляции толщины ИАЖ с КВР правой доли печени у мужчин ( $r=0,19$ ;  $p=0,02$ ) и у женщин ( $r=0,33$ ;  $p=0,00005$ ) (рисунок 40). Кроме того, у женщин толщина ИАЖ коррелировала с наличием ЖКБ ( $r=0,18$ ;  $p=0,02$ ), грыж передней брюшной стенки ( $r=0,2$ ;  $p=0,009$ ). Оценка толщины ИАЖ при МС позволила выявить взаимосвязь со снижением как ЖЕЛ, так и  $ОФВ_1$  ( $r= -0,6$ ;  $p=0,008$  и  $r= -0,48$ ;  $p=0,036$  соответственно) у лиц без бронхообструктивных заболеваний.

Выявленная взаимосвязь толщины ИАЖ с КВР правой доли печени наряду с лабораторными и ультразвуковыми признаками указывает на развитие неалкогольной жировой болезни печени.



мужчины

женщины

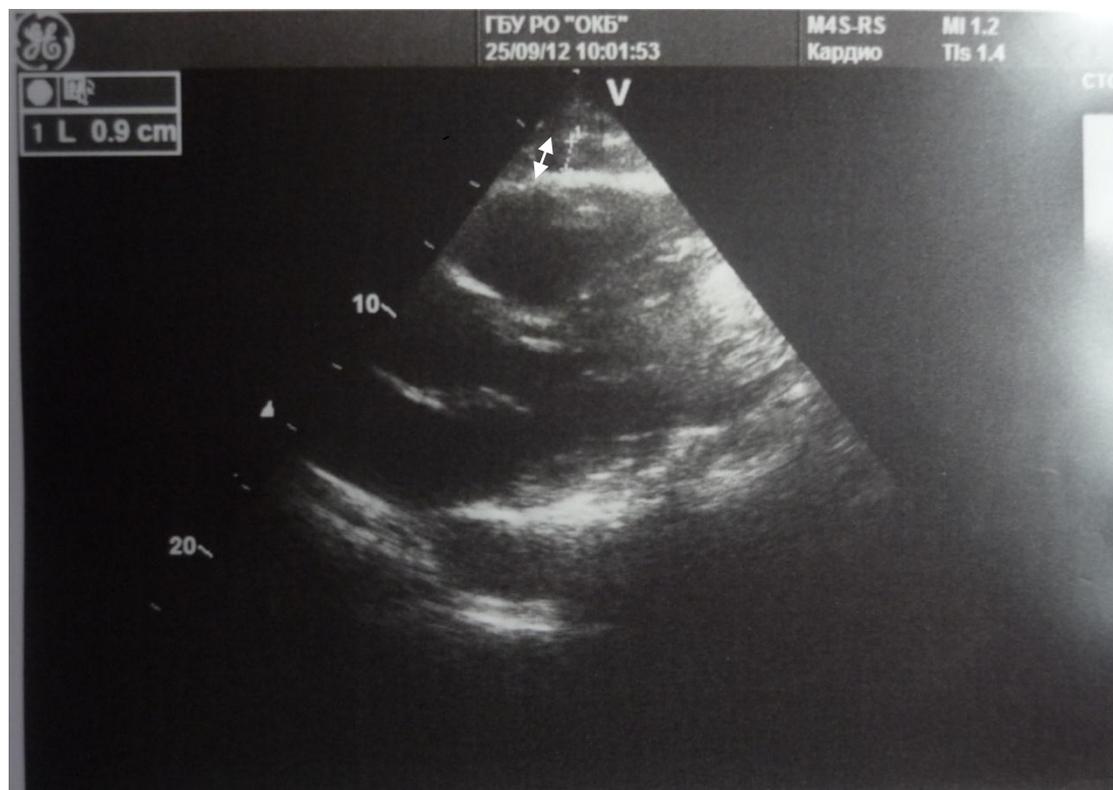
**Рисунок 40. Взаимосвязь КВР печени с толщиной ИАЖ**

Корреляционные связи меньшей силы выявлены для ПКЖ у мужчин с ИМТ и ОТ ( $p=0,23$ ,  $r=0,006$  и  $p=0,19$ ,  $r=0,028$ ). Следует обратить внимание, что количество компонентов МС у пациентов мужского пола коррелировало положительно с толщиной ИАЖ ( $p=0,18$ ,  $r=0,029$ ) и преперитонеального ( $p=0,22$ ,  $r=0,01$ ), но не ПКЖ.

Мы разделили пациентов на 2 подгруппы в зависимости от выраженности толщины ИАЖ, в первую подгруппу вошли пациенты с толщиной ИАЖ <47,6 мм (мужчины) и <35,5 мм (женщины), а во вторую лица с более высокими показателями. По критерию Манна–Уитни группы достоверно различались по ряду параметров, что позволило ещё раз показать роль депо ИАЖ в развитии НУО ( $p=0,0001$ ), стеатоза печени ( $p=0,011$ ) и поджелудочной железы ( $p=0,017$ ), атеросклеротического поражения СА ( $p=0,04$ ), рестриктивных (ЖЭЛ,  $p=0,01$ ) и обструктивных (ОФВ<sub>1</sub>,  $p=0,02$ ) нарушений ФВД, в нарушении пищевого поведения ( $p=0,007$ ).

#### 4.2. Клиническое значение эпикардального ожирения

Толщина ЭЖ в исследовании оказалась больше у женщин 10 (9;11) мм против 9,04 (8;10) мм у мужчин ( $p=0,003$ ). У мужчин с МС толщина ЭЖ достоверно выше, чем у мужчин без АО ( $p=0,006$ ). На рисунке 41 представлено УЗ-определение толщины ЭЖ у пациента Г., 59 лет (9 мм).



**Рисунок 41. Определение толщины ЭЖ при ЭхоКГ  
(собственное наблюдение)**

При проведении корреляционного анализа нами установлены (таблица 23) положительные корреляционные взаимосвязи толщины ЭЖ с ОТ, ИМТ, гипертрофией миокарда ЛЖ, выраженностью висцеральных жировых депо других локализаций (МПП, печень, поджелудочная железа) и с постпрандиальной гликемией при СД 2 типа.

Таблица 23

### Корреляционные взаимосвязи толщины эпикардального жира

Показатель	женщины		мужчины	
	r	p	r	p
ИМТ	0,28	0,003	0,29	0,014
ОТ	0,3	0,001	0,38	0,001
Толщина МЖП	0,35	0,0001	0,33	0,003
Толщина ЗСЛЖ	0,3	0,001	0,35	0,002
Стеатоз поджелудочной железы	0,39	0,02	0,3	0,019
	при наличии СД 2 типа			
НАЖБП	0,11	>0,05	0,27	0,019
Липоматоз МПП	0,38	0,01	0,3	>0,05
	при наличии СД 2 типа			
Постпрандиальная гликемия при СД 2 типа	0,37	0,04	0,69	0,02

У женщин с ранними НУО толщина ЭЖ коррелировала с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий ( $r=0,8;p=0,015$ ). Кроме того у женщин толщина ЭЖ положительно коррелировала с длительностью АГ ( $r=0,28;p=0,004$ ), а у мужчин с наличием ПИКС в анамнезе ( $r=0,28;p=0,014$ ).

Опираясь на данные отечественных исследователей [92], в качестве порогового значения толщины ЭЖ рассматривалось значение  $\geq 7$  мм, как фактор риска ИР. В связи с этим все пациенты разделены на 2 группы в зависимости от толщины ЭЖ: 14,7% пациентов имели толщину ЭЖ  $< 7$  мм, у остальных  $\geq 7$  мм.

При проведении корреляционного анализа достоверные межгрупповые различия выявлены не только по известным показателям, таким как ОТ, ИМТ, УЗ-признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, постпрандиальная гликемия, но и по длительности СД 2 типа ( $p=0,044$ ), по длительности АГ ( $p=0,0002$ ), по уровню САД и ДАД ( $p=0,02$  и  $p=0,047$  соответственно), по наличию СН II ФК ( $p=0,02$ ).

Для оценки влияния эпикардального ожирения на структурно-функциональные эхокардиографические параметры пациенты вновь были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия в анамнезе ИМ (таблица 24). В группе без ИМ ФВ составила 62(60;64)%, в группе пациентов с перенесенным ИМ – 54(50;58)%.

Таблица 24

**Корреляционные связи толщины ЭЖ в зависимости от наличия ИМ**

показатели	Пациенты без ИМ		Пациенты с ИМ	
	г	р	г	р
Стаж АГ	0,31	0,001	0,26	0,002
ОНМК	0,21	0,025	0,27	0,02
Толщина МЖП	0,3	0,001	0,41	0,0002
Толщина ЗСЛЖ	0,29	0,002	0,39	0,0005

В таблице представлены схожие корреляционные взаимосвязи двух групп пациентов, были выявлены и отличия, которые заключались в снижении ФВ ЛЖ с нарастанием толщины ЭЖ в группе лиц без ИМ ( $r= -0,31; p=0,0009$ ) по сравнению с пациентами с ИМ. В то же время у лиц с МС и ИМ эпикардальное ожирение оказывало влияние на ремоделирование камер сердца: так выявлены достоверные корреляционные связи толщины ЭЖ с размером левого предсердия (ЛП) ( $r=0,39; p=0,01$ ), размером правого предсердия (ПП) ( $r=0,7; p=0,00001$ ), степенью митральной регургитации ( $r=0,36; p=0,029$ ) и систолическим давлением в лёгочной артерии (ЛА) ( $r=0,41; p=0,01$ ) у пациентов с ИМ в отличие от лиц без

ИМ. Кроме того, у пациентов с ИМ в сравнении с группой больных без ИМ в анамнезе не выявлено корреляции толщины ЭЖ с основными антропометрическими показателями: ОТ, ИМТ.

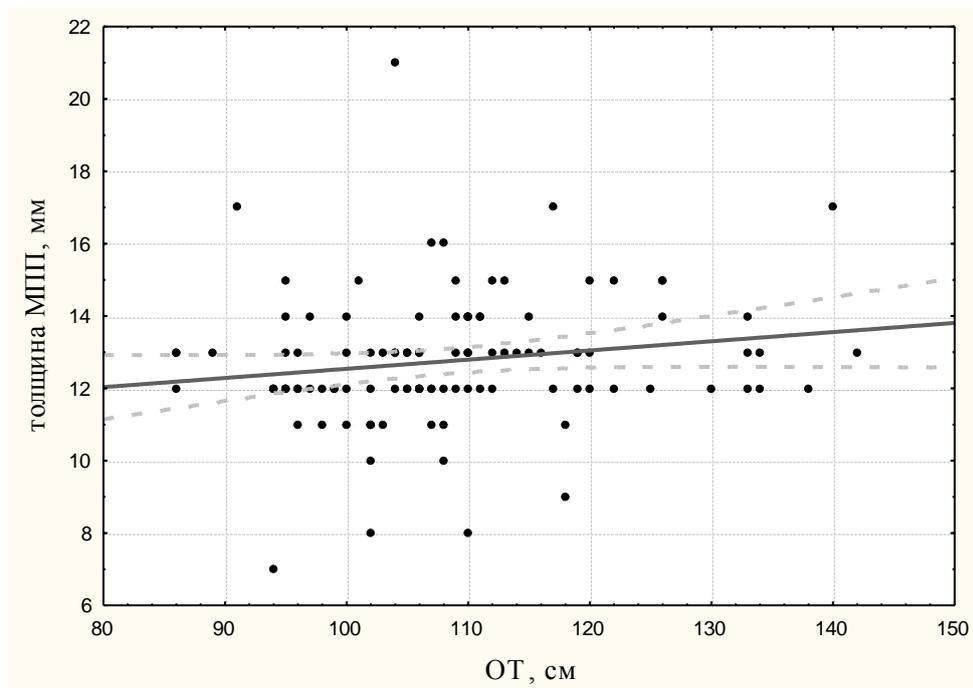
#### 4.3. Клиническое значение липоматоза межпредсердной перегородки

Толщина МПП достоверно не различалась у лиц разного пола и составила 12,7 (12;14) мм (у мужчин 12 (12;14) мм, у женщин 13 (12;13) мм). В нашем исследовании максимальная толщина МПП (21 мм) была у мужчины 73 лет с ИБС: нестабильной стенокардией и ПИКС в анамнезе. У женщин толщина МПП максимально достигала 17 мм. Толщина МПП при МС была достоверно выше ( $p=0,037$ ), чем в группе контроля. Частота встречаемости ЛГМПП (толщина МПП  $>10$  мм) при МС составила 18%, а в группе контроля - 7%. На рисунке 42 представлена УЗ-визуализация липоматоза МПП (максимальная толщина 12,5 мм).



**Рисунок 42. Липоматоз межпредсердной перегородки  
(собственное наблюдение)**

Толщина МПП коррелировала с основным компонентом МС – окружностью талии ( $r=0,2$ ;  $p=0,03$ ) (рисунок 43).



**Рисунок 43. Взаимосвязь толщины МПП с окружностью талии**

Также обнаружены корреляционные взаимосвязи с количеством наджелудочковых экстрасистол по ХМ ЭКГ ( $r=0,46$ ;  $p=0,005$ ). При проведении корреляционного анализа в зависимости от пола выявлено, что для женщин характерна сильная связь толщины МПП с количеством наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) за сутки по ХМ ЭКГ ( $r=0,73$ ;  $p=0,0004$ ), при этом у мужчин толщина МПП коррелировала с максимальной ЧСС по ХМ ЭКГ в дневные часы ( $r=0,49$ ;  $p=0,008$ ).

Поскольку мы разделяли пациентов на имеющих липоматоз МПП (толщина МПП > 1 см) и не имеющих его, следующий статистический анализ был проведён между двумя выборками в зависимости от наличия липоматоза. Сравнительный анализ двух выборок продемонстрировал, что наличие ЛГМПП у мужчин ассоциировалось с СД 2 типа ( $p=0,03$ ), пароксизмами наджелудочковой тахикардии (НЖТ) по ХМ ЭКГ ( $p=0,016$ ), повышением ТГ ( $p=0,039$ ) и ЛПНП

( $p=0,012$ ), а также с толщиной преперитонеального жира ( $p=0,02$ ). У женщин наличие ЛМПП ассоциировалось по-прежнему с НЖЭ ( $p=0,005$ ), с возрастом ( $p=0,0004$ ) и с протеинурией ( $p=0,019$ ). Кроме того у мужчин с АГ выявлена ассоциация липоматоза с гипертрофией миокарда ЛЖ и диастолической дисфункцией: с толщиной МЖП ( $p=0,047$ ), ЗСЛЖ ( $p=0,033$ ) и величиной IVRT ( $p=0,009$ ). У женщин с нестабильной стенокардией и мужчин со стабильной стенокардией напряжения наличие ЛГМПП ассоциировалось с бóльшей толщиной ЭЖ ( $p=0,006$  и  $p=0,011$  соответственно). Бóльшая толщина ИАЖ ассоциировалась с липоматозом МПП у мужчин с нестабильной стенокардией ( $p=0,035$ ). Указанные корреляции демонстрируют взаимосвязь эктопических жировых депо.

Для иллюстрации портрета типичного пациента с МС приведем клинический случай, демонстрирующий важность визуализации всех изучаемых в данной работе локальных жировых депо.

**Пациентка К., 63 лет**, находилась на стационарном лечении в ОКБ г.Рязани с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II ФК. Перманентная форма фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь III ст, 3 ст, риск IV. Хроническая сердечная недостаточность II ст, ФК II. Экзогенное ожирение III ст. Сахарный диабет 2 типа, средней тяжести. Послеоперационная вентральная грыжа.

Поступила с жалобами на давящие боли за грудиной при физической нагрузке, одышку при ходьбе, на перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение при нагрузке, общую слабость, сухость во рту. Впервые артериальное давление (АД) повышалось во время беременности, с тех пор в течение 39 лет сначала периодически, а затем регулярно отмечала повышение АД (максимально до 220/120 мм рт.ст.), регулярно гипотензивные препараты принимает в течение последних 5 лет. Прибавку в весе отмечает в течение 12 лет, в течение 5 лет беспокоят периодически приступы стенокардии и пароксизмы ФП. В течение 1,5 лет – перманентная форма ФП. СД 2 типа выявлен 5 лет назад

(принимает гликлазид 30 мг/сут и метформин 2000 мг/сут). Постоянно принимает дигоксин, лозартан, метопролол, торасемид, прадаксу; аторвастатин – нерегулярно.

Из анамнеза жизни известно: наследственность отягощена по АГ, вредные привычки отрицает, аллергологический анамнез – без особенностей. Беременностей - 4, родов- 2, медабортов - 2, менопауза с 36 лет (в течение 27 лет). Перенесенные заболевания: 19 лет назад холецистэктомия по поводу желчно-каменной болезни, послеоперационная вентральная грыжа, деформирующий остеоартроз коленных суставов.

При поступлении: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Подкожная клетчатка избыточно развита. Пастозность голеней. ОТ 142 см, ОТ/ОБ 0,86, ИМТ 48,4 кг/м<sup>2</sup>. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД составляет 18 в минуту. Тоны сердца ослаблены, ритм неправильный – ФП с частотой сердечных сокращений 72 в минуту. АД 160/100 мм рт.ст. Живот увеличен в объеме за счет жировых отложений, послеоперационная грыжа в зоне рубца после холецистэктомии, пальпация живота безболезненна во всех отделах. Стул со склонностью к запорам. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

При проведении лабораторно-инструментального исследования получены следующие результаты.

Общий анализ крови без патологии. В биохимическом анализе крови – АСТ 32 ед/л, АЛТ 33 ед/л, креатинин 0,103 мкмоль/л (СКФ по формуле СКД-ЕРІ - 50 мл/мин), ОХ- 5,6 ммоль/л, ЛПНП – 3,87 ммоль/л, ЛПВП – 1,62 ммоль/л, ТГ- 5,19 ммоль/л. Глюкоза крови натощак составила - 9,3 ммоль/л, через 2 часа после еды – 12,5 ммоль/л. Маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные.

ЭКГ: Фибрилляция предсердий со средней ЧСС 70 уд.в минуту, отклонение электрической оси сердца влево.

ЭхоКГ: КДР 5,2 см, КСР 4,0 см, толщина МЖП 15 мм, толщина ЗСЛЖ 16 мм, ФВ - 48%, IVRT 0,10 с, зоны гипокинеза не обнаружены, левое предсердие 5,5\*6,0

см, митральная регургитация 2 степени, систолическое давление в легочной артерии 36 мм рт.ст. Визуализируется ЭЖ толщиной 12 мм, МПП утолщена до 13 мм (признаки липоматоза).

При УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки НАЖБП – повышение эхогенности паренхимы и увеличение размеров, КВР правой доли печени 168 мм. Головка поджелудочной железы 35 мм, уплотнена, структура неоднородна. Оценены также толщина ИАЖ – 110мм, ПКЖ- 21 мм и преперитонеального жира - 8,5 мм.

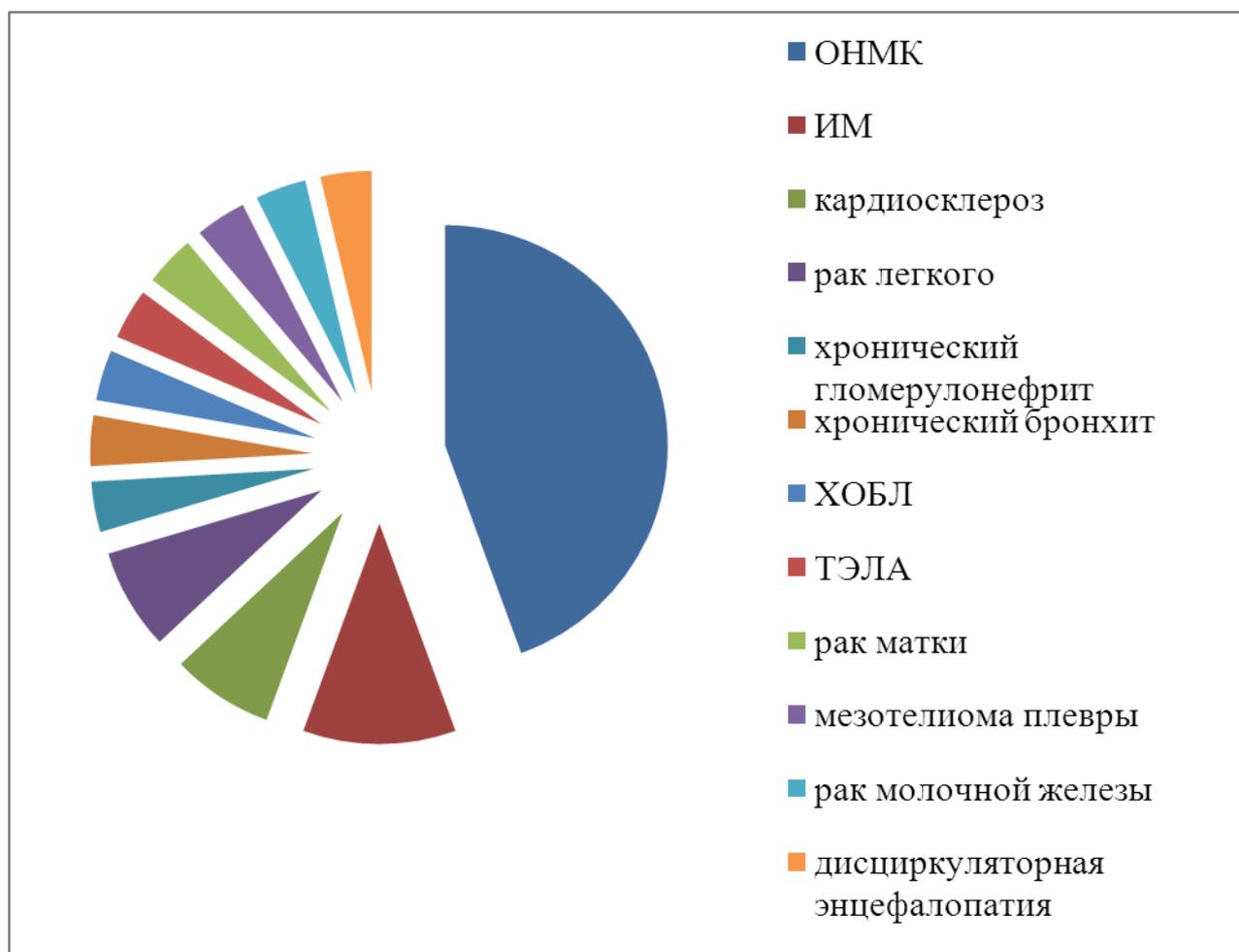
При ХМ ЭКГ регистрировалась ФП с ЧСС от 65 до 155 ударов в минуту, зарегистрированы ишемические изменения по передне-боковой стенке ЛЖ.

При УЗИ сонных артерий выявлены признаки стенозирующего гемодинамически незначимого атеросклероза (стенозирование 60%).

Данное клиническое наблюдение демонстрирует роль абдоминального депо висцерального жира в формировании стеатоза печени и поджелудочной железы. Наличие эпикардального жира (12 мм) взаимосвязано с абдоминальным депо жировой ткани, с выраженностью атеросклероза сонных артерий, с развитием ИБС. Кроме того, роль липоматоза межпредсердной перегородки в развитии фибрилляции предсердий у пациентов ещё предстоит доказывать, однако уже сейчас накоплены данные о роли липоматозной гипертрофии МПП в появлении наджелудочковых аритмий [220,247,250,251,339].

В нашем распоряжении отсутствует методика прижизненной биопсии миокарда, в связи с чем для изучения гистологического строения МПП при её липоматозной гипертрофии совместно с патологоанатомами мы определяли толщину МПП и ЭЖ при аутопсии. Нами были проанализированы результаты аутопсии 27 пациентов (15 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 53 до 88 лет. В ходе патологоанатомического исследования дополнительно оценивалась толщина ЭЖ, МПП. Кроме того оценивалась распространенность и выраженность атеросклеротического поражения аорты и коронарных артерий.

Причиной смерти пациентов в 12 случаях явилось острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда – в 3-х случаях, кардиосклероз – в 2 случаях, так же рак легкого в 2-х случаях, по одному случаю были выявлены следующие причины летального исхода: хронический гломерулонефрит, хронический бронхит, ХОБЛ с формированием легочного сердца, тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА), рак матки, мезотелиома плевры, рак молочной железы, дисциркуляторная энцефалопатия(рисунок 44).



**Рисунок 44. Структура причин летальных исходов**

Толщина ЭЖ колебалась от 5 до 20 мм, составив в среднем 14(10;15) мм. Толщина МПП составила в среднем 10(7;15) мм (колебания от 4 до 20 мм).

В результате гистологического исследования срезов задней стенки сердца в области венечной борозды было отмечено, что ЭЖ ткань представляет единый

пласт между эпикардом и миокардом, в толще которого расположены сечения правой коронарной артерии и венозного синуса. Эпикард, располагающийся с внешней стороны ЭЖТ, состоит из тонкого слоя фиброзных волокон, покрытого мезотелием. Внутренний слой ЭЖ прилежит к миокарду, образуя неровную пограничную линию за счет врастания липоцитов между пучками мышечных волокон миокарда.

При гистологическом исследовании поперечных срезов МПП были отмечены следующие моменты. С обеих сторон на срезе МПП имело место переменное утолщение эндокарда за счет слоя грубоволокнистой фиброзной ткани. Более широкий слой субэндокардиального фиброза наблюдался со стороны левого предсердия, где в большинстве случаев среди фиброзных волокон обнаруживались комплексы тонких кардиомиоцитов неправильной (преимущественно веерообразной и х-образной) формы, локализующиеся к периферии от овальной ямки (структура проводящей системы). В отдельных случаях в зоне валика МПП отмечалась скудная лимфогистиоцитарная инфильтрация преимущественно под слоем субэндокардиального фиброза. Мышечные пучки рабочего миокарда, расположенные в МПП между субэндокардиальными слоями фиброзной ткани, распространяются со стороны периферического валика в толщу овальной ямки. Гипертрофические и дистрофические изменения кардиомиоцитов выражены в различной степени. Жировая ткань инфильтрирует мышечный слой по периферии МПП в виде очагов и пластов липоцитов, окружающих пучки мышечных волокон, что на срезах выглядит как чередование полос жировой и мышечной ткани. Более широкие пласты жировой ткани локализуются преимущественно в глубоких слоях МПП. В миокарде овальной ямки липоматоз отсутствует. В зоне максимальной толщины периферического валика доля жировой инфильтрации составляет от 30% до 70%. Таким образом, увеличение поперечного размера МПП обусловлено преимущественно липоматозом, и в меньшей степени гипертрофией и набуханием кардиомиоцитов.

При проведении патологоанатомического исследования площадь атеросклеротических бляшек аорты составила 35(30;40)%, в то время как площадь атеросклеротического поражения коронаров была выше, достигая 90-100% (для правой коронарной артерии (ПКА) 50(35;60)%, для левой коронарной артерии (ЛКА) – 35(30;60)%). Процент стенозирования коронаров составил для ЛКА 40(30;50)%, для ПКА 44(40;60)%, кальцинированные атеросклеротические бляшки в коронарных артериях обнаружены у 18 пациентов (66,6%).

Корреляционный анализ выявил связь толщины МПП с толщиной МЖП ( $r=0,47$ ;  $p=0,012$ ), у женщин обнаружена связь с массой ЛЖ ( $r=0,67$ ;  $p=0,023$ ). У мужчин выявлена положительная корреляционная связь толщины МПП с уровнем триглицеридов ( $r=0,77$ ;  $p=0,001$ ).

Что касается корреляционных связей толщины ЭЖ, выявлена прямая связь её с толщиной ЛЖ у женщин ( $r=0,61$ ;  $p=0,015$ ) и с кальцинозом ЛКА у мужчин ( $r=0,59$ ;  $p=0,042$ ).

Таким образом, толщина межпредсердной перегородки при её липоматозе и толщина эпикардальной жировой ткани, демонстрируя ассоциацию с гипертрофией миокарда левого желудочка и кальцинозом коронарных артерий при аутопсии, уровнем триглицеридов, могут являться маркерами кардиоваскулярного риска пациентов.

## Глава 5. КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

### 5.1. Оценка коморбидности

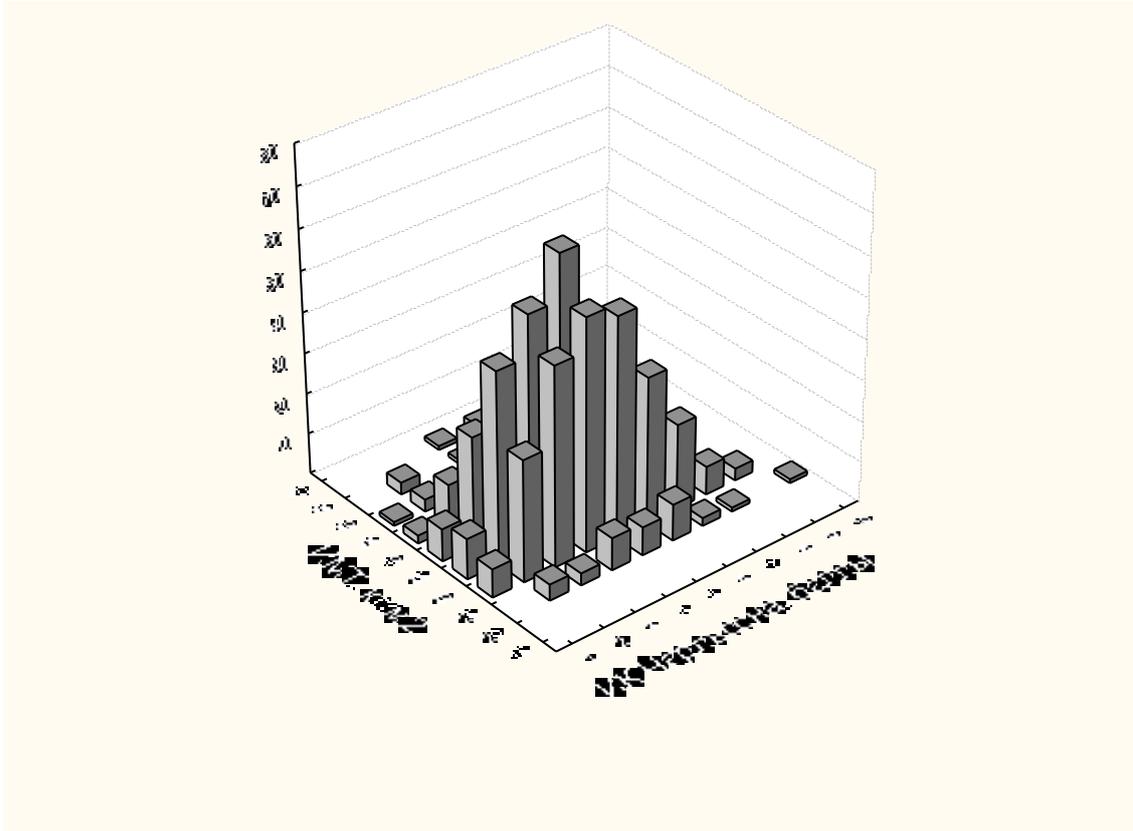
Индекс коморбидности Чарлсон при анализе коморбидности 803 пациентов составил 4(3;5) баллов, разброс составил от 0 до 10 баллов (в группе контроля ИК варьировал от 0 до 9 баллов). Достоверных различий между женщинами и мужчинами с МС по ИК выявлено не было (4(3;5) и 4(3;5) соответственно), недостоверно выше ИК был у мужчин старческого возраста 6(5;7) баллов по сравнению с женщинами такого же возраста 5(4;6) баллов. В таблице 25 представлены сопутствующие заболевания у пациентов с МС, которые учитываются при подсчете ИК Чарлсон.

**Таблица 25**

#### Сопутствующие заболевания, учитываемые при расчете ИК Чарлсон

Сопутствующее заболевание	мужчины	женщины	всего больных
Инфаркт миокарда	205	130	335(41,7%)
Сердечная недостаточность	20	33	53(6,6%)
Поражение периферических сосудов	33	16	49(6,1%)
ОНМК с минимальными остаточными явлениями	23	16	39(4,8%)
Хроническое заболевание легких	32	60	92(11,4%)
ЯБ желудка и/или ДПК	47	44	91(11,3%)
Легкое поражение печени	37	43	80(9,9%)
Умеренное или тяжелое поражение печени	3	21	24(2,9%)
СД без органических поражений	41	97	138(17,2%)
СД с органическими поражениями	29	123	152(18,9%)
Умеренная или тяжелая болезнь почек	1	7	8(0,9%)
Злокачественная опухоль без метастазов	1	11	12(1,5%)

ИК закономерно и достоверно ассоциировался со своими составляющими, такими как возраст ( $r=0,74$ ;  $p=0,000001$ ), СД 2 типа ( $r=0,32$ ;  $p=0,000001$ ), ОНМК в анамнезе ( $r=0,3$ ;  $p=0,000001$ ). Кроме того, обращает на себя внимание отрицательная корреляционная связь ИК с ИМТ ( $r= -0,2$ ;  $p=0,000001$ ) (рисунок 45).



**Рисунок 45. Зависимость ИК Чарлсон от ИМТ.**

Также ИК ассоциируется с уровнем СТ ( $r=0,17$ ;  $p=0,004$ ), с выраженностью атеросклеротических изменений сонных артерий по данным УЗИ ( $r=0,35$ ;  $p=0,000017$ ), с уровнем креатинина ( $r=0,22$ ;  $p=0,000001$ ) и соответственно с СКФ ( $r= -0,45$ ;  $p=0,000001$ ), со стажем АГ ( $r=0,26$ ;  $p=0,000001$ ), с длительностью ожирения ( $r=0,27$ ;  $p=0,00004$ ) и стажем СД ( $r=0,26$ ;  $p=0,0002$ ), с количеством компонентов МС ( $r=0,15$ ;  $p=0,00002$ ).

При анализе гендерных особенностей ИК Чарлсон помимо уже указанных взаимосвязей, характерных для обоих полов, выявлены корреляции ИК у женщин

с наличием липоматоза МПП ( $r=0,11$ ;  $p=0,017$ ) и с комбинацией компонентов МС АО+АГ+↓ЛПВП+НУО ( $r=0,12$ ;  $p=0,007$ ).

Обсуждая ИК Чарлсон, необходимо делать поправку на возраст пациента, поэтому ИК был проанализирован нами по возрастным группам (молодой, средний, пожилой, старческий возраст – по ВОЗ). Выявлено, что у мужчин всех возрастных групп, кроме молодых, ИК достоверно ассоциировался с возрастом. У молодых мужчин ИК коррелировал с длительностью ожирения ( $r=0,8$ ;  $p=0,03$ ) и наличием ЛГМПП ( $r=0,49$ ;  $p=0,03$ ), у мужчин среднего возраста ИК коррелировал не только со стажем АГ и СД 2 типа, но и с уровнем ЛПВП ( $r= -0,19$ ;  $p=0,02$ ). Влияние коморбидности на КЖ пациентов начинает проявляться уже в среднем возрасте: шкала ФА ( $r= -0,45$ ;  $p=0,01$ ), шкала РФ ( $r= -0,38$ ;  $p=0,03$ ), шкала РЭ ( $r= -0,41$ ;  $p=0,02$ ). У пожилых мужчин проявляется взаимодействие ИК с уровнем ЛТ ( $r=0,8$ ;  $p=0,004$ ), усиливаются корреляционные связи с КЖ: шкала ФА ( $r= -0,79$ ;  $p=0,001$ ), шкала РЭ ( $r= -0,76$ ;  $p=0,003$ ).

Аналогично у женщин ИК ассоциировался с возрастом у всех возрастных групп, кроме молодых. У молодых женщин ИК коррелировал с НУО ( $r=0,59$ ;  $p=0,01$ ), в то время как у лиц среднего, пожилого и старческого возраста – с наличием и СД 2 типа ( $r=0,58$ ;  $p=0,000001$ ,  $r=0,32$ ;  $p=0,00001$ ,  $r=0,47$ ;  $p=0,00012$  соответственно) и НУО ( $r=0,43$ ;  $p=0,000001$ ,  $r=0,29$ ;  $p=0,00001$ ,  $r=0,39$ ;  $p=0,001$  соответственно). Важность длительности СД в формировании коморбидности ( $r=0,34$ ;  $p=0,002$ ) подчеркивается обратной связью ИК с наличием впервые выявленного СД 2 типа ( $r= -0,24$ ;  $p=0,025$ ).

У молодых женщин высокий ИК ассоциировался с высоким уровнем ТГ ( $r=0,6$ ;  $p=0,01$ ) и МК ( $r=0,8$ ;  $p=0,04$ ), что актуализирует роль гиперурикемии при метаболическом синдроме.

У женщин среднего возраста к корреляционным связям ИК с уровнем ТГ ( $r=0,24$ ;  $p=0,0006$ ) добавляется связь с уровнем ЛПВП ( $r= -0,25$ ;  $p=0,0005$ ) и, что особенно важно, с уровнем СРБ ( $r=0,37$ ;  $p=0,019$ ) и толщиной ИАЖ ( $r=0,48$ ;  $p=0,003$ ).

В пожилом возрасте для коморбидности у женщин уже не так актуальна длительность ожирения, как длительность СД 2 типа ( $r=0,34$ ;  $p=0,002$ ) и по-прежнему уровень ТГ ( $r=0,19$ ;  $p=0,005$ ) и ЛПВП ( $r= -0,14$ ;  $p=0,048$ ).

И, наконец, в старческом возрасте у женщин достоверные корреляции ИК сводятся к нарушениям углеводного обмена, а именно, кроме ранее указанного СД и НУО, к уровню гликемии натощак ( $r=0,37$ ;  $p=0,004$ ), постнагрузочной гликемии в тесте толерантности к глюкозе ( $r=0,7$ ;  $p=0,006$ ).

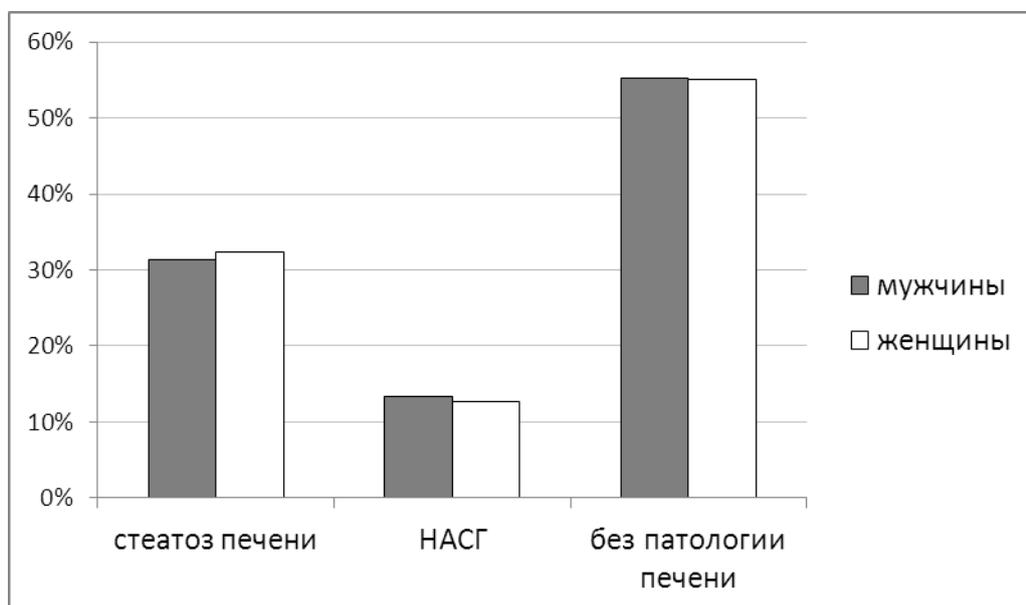
## 5.2. Неалкогольная жировая болезнь печени

После демонстрации роли абдоминального депо жировой ткани в развитии гастроэнтерологической патологии при МС рассмотрим НАЖБП, как проявление МС.

Различные варианты НАЖБП диагностировались на основании данных УЗИ печени (увеличение размеров печени, повышение её эхогенности, относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезёнкой) [31,256], отсутствия других этиологических факторов (вирусных гепатитов, циррозов печени, алкогольных, лекарственных повреждений печени, холестатических и аутоиммунных заболеваний печени, врожденной патологии обмена веществ). Указанные УЗ-признаки позволяли диагностировать стеатоз печени, при наличии повышения в крови уровней АЛТ и АСТ, отражающих активность процесса, диагностировался НАСГ. У пациентов с повышением aminотрансфераз (при НАСГ) рассчитывался коэффициент Де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ), который оказался во всех случаях менее 1, что характерно для НАСГ. Коэффициент Де Ритиса у мужчин достоверно ниже 0,56 (0,43;0,65), чем у женщин 0,68 (0,6;0,82) ( $p=0,000027$ ). Структура патологии печени у обследованных представлена на рисунке 46.

НАЖБП среди обследованных пациентов с МС выявлялась одинаково часто у мужчин (44,7%) и женщин (45,2%). Гендерных различий в частоте выявления стеатоза печени и НАСГ выявлено не было. Сравнительный анализ по ряду

параметров проводился между тремя группами мужчин и женщин, разделенными по принципу наличия патологии печени: без НАЖБП, стеатоз печени, НАСГ.



**Рисунок 46. Структура НАЖБП у обследованных больных**

В следующих двух таблицах представлены данные сравнительного анализа клинико-биохимических показателей мужчин и женщин с МС в зависимости от наличия или отсутствия НАЖБП (таблицы 26-27).

Согласно представленным в таблицах данным, НАСГ встречается в достоверно более молодом возрасте у мужчин и у женщин. Основной компонент МС – ОТ достоверно больше при НАЖБП, а вот ИМТ закономерно достоверно нарастает у мужчин от группы без НАЖБП к группе стеатоза печени и НАСГ, чего не отмечено у женщин. Висцеральные депо жировой ткани также показали свою ассоциацию с НАЖБП у мужчин и женщин, толщина ЭЖ была достоверно выше у мужчин со стеатозом, чем без НАЖБП, а у лиц женского пола наличие стеатоза печени очень слабо коррелировало с наличием липоматоза МПП, а не с толщиной МПП ( $r=0,1$ ;  $p=0,04$ ).

Таблица 26

## Сравнительная характеристика мужчин с НАЖБП и без НАЖБП

показатель	Без НАЖБП 165 чел	Стеатоз печени 94 чел	НАСГ 40 человек
Возраст	59 (52;66)	60 (53;66) <sup>■0,0003</sup>	52 (48;58) <sup>▲0,0006</sup>
ОТ, см	103 (99;109) <sup>●0,0003</sup>	109 (101;115)	109 (103;119) <sup>▲0,0009</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28 (26,2;30,9) <sup>●0,0006</sup>	30 (27,5;33) <sup>■0,0019</sup>	32,1 (29,3;35,1) <sup>▲0,00006</sup>
АСТ, ед/л	22 (18;29)	22 (18;28,5) <sup>■0,000001</sup>	36 (29,5;52,5) <sup>▲0,000001</sup>
АЛТ, ед/л	27 (20;36)	27 (19;32,5) <sup>■0,000001</sup>	58 (53;85) <sup>▲0,000001</sup>
ОХС, ммоль/л	5,57 (4,6;6,5)	5,6 (4,8;6,7)	6,4 (5,19;7,15) <sup>▲0,02</sup>
ТГ, ммоль/л	1,61 (1,2;2,16)	1,79 (1,19;2,65)	2,16 (1,57;2,8) <sup>▲0,009</sup>
ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,9;1,22)	1,0 (0,87;1,14)	1,08 (0,87;1,28)
ЛПНП, ммоль/л	3,63 (2,8;4,38)	3,52 (2,8;4,4)	3,58 (2,75;4,39)
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,7;6,8)	5,3 (4,7;6)	5,4 (4,2;6,2)
Глюкоза 10.00 ПГТТ, ммоль/л	7,35 (6,9;10,2)	7,6 (6,4;11,4)	9,1 (7,1;13,07)
КВР, мм	143 (136;150) <sup>●0,000001</sup>	157 (151;165)	162 (155;170) <sup>▲0,000001</sup>
Размер 1 ЖП, мм	71,5 (62,5;77)	72 (63;82)	73,5 (62;88)
Размер 2 ЖП, мм	27 (24;31,5)	28 (23;31)	29 (25;34)
Стенка ЖП, мм	3 (2,3;3,25)	2,9 (2,3;3,6)	3 (2;3,5)
Головка поджелуд. железы, мм	30 (28;32)	30 (27;32)	30,5 (29;33) <sup>▲0,04</sup>
ПКЖ, мм	10 (9,1;12,5)	11 (9,8;13,5) <sup>■0,04</sup>	14 (10,3;16,2) <sup>▲0,01</sup>
ПреПЖ, мм	9,2 (7,5;11)	9,2 (7,7;12)	9,2 (8;10,7)
ИАЖ, мм	52 (42;63) <sup>●0,0007</sup>	64 (52;70)	66,5 (58,5;76) <sup>▲0,01</sup>
КДР ЛЖ, см	5,7 (5,2;6,1) <sup>●0,003</sup>	5,9 (5,3;6,2) <sup>■0,002</sup>	5,5 (5,1;5,8)
КСР ЛЖ, см	3,9 (3,5;4,3)	4 (3,6;4,4) <sup>■0,003</sup>	3,6 (3,3;4,1) <sup>▲0,02</sup>
ММЛЖ, г	300 (240;343) <sup>●0,016</sup>	327 (274;414)	315 (245;366)
МПП, мм	12 (12;13)	13 (12;14)	12 (12;13)
ЭЖ, мм	8 (6;10) <sup>●0,03</sup>	10 (8;10,5)	10 (8;11)

- – обозначение достоверности различий показателя 1 и 2 групп
- ▲ – обозначение достоверности различий показателя 1 и 3 групп
- – обозначение достоверности различий показателя 2 и 3 групп

## Сравнительная характеристика женщин с НАЖБП и без НАЖБП

показатель	Без НАЖБП 277 чел	Стеатоз пече- ни 163 чел	НАСГ 64 чел
Возраст	60 (53;69) <sup>●0,002</sup>	63 (57;70) <sup>■0,00007</sup>	57 (52;63)
ОТ, см	105(97;113) <sup>●0,0001</sup>	110 (102;117)	108 (102;117)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,5(29,5;37) <sup>●0,05</sup>	33,5 (30,3;37,6)	33 (30,1;36,7)
АСТ, ед/л	21 (18;25)	21 (17;26) <sup>■0,000001</sup>	42 (35;52) <sup>▲0,000001</sup>
АЛТ, ед/л	21 (16;28)	23 (17;29) <sup>■0,000001</sup>	51 (47;62) <sup>▲0,000001</sup>
ОХС, ммоль/л	6,07 (5,2;6,8)	5,9 (5,25;7)	6,13 (5,21;7,1)
ТГ, ммоль/л	1,67 (1,3;2,3)	1,7 (1,3;2,32)	1,93 (1,4;2,76)
ЛПВП, ммоль/л	1,17 (1,02;1,46)	1,21(1,06;1,48)	1,24 (1,01;1,55)
ЛПНП, ммоль/л	3,7 (3;4,39)	3,62 (3;4,37)	3,75 (2,7;4,83)
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,2;5,8)	5 (4,16;5,8)	4,46 (4,2;5)
Глюкоза 10.00 ПГТТ, ммоль/л	7,24 (5,9;8,5) <sup>●0,009</sup>	8,45(7,1;10,2)	8,85 (7,8;10)
КВР, мм	141(134;147) <sup>●0,000001</sup>	157(150;167) <sup>■0,015</sup>	148,5(143;162) <sup>▲0,000029</sup>
Размер 1 ЖП, мм	72 (64;82)	78 (68,5;89)	78,5 (67;92) <sup>▲0,000002</sup>
Размер 2 ЖП, мм	28 (24;33) <sup>●0,001</sup>	30 (25,5;33,5)	28,5 (25;35)
Стенка ЖП, мм	3 (2;3)	3 (2;3,2)	3 (2;3)
Головка поджелуд. железы, мм	27,5 (25;29)	28 (26;31)	27,5 (25;29)
ПКЖ, мм	12,7 (10;15) <sup>●0,004</sup>	14,1 (12;18)	15 (13;18) <sup>▲0,04</sup>
ПреПЖ, мм	9,3 (8;11)	9 (8;11,7)	9,3 (8;13)
ИАЖ, мм	44 (36,5;54,5) <sup>●0,002</sup>	54 (42;64)	48 (44;56)
КДР ЛЖ, см	5,1 (4,8;5,6)	5,2 (4,9;5,7) <sup>■0,03</sup>	5 (4,8;5,6)
КСР ЛЖ, см	3,4 (3,2;3,9)	3,5 (3,3;4) <sup>■0,02</sup>	3,4 (3,2;3,6)
ММЛЖ, г	267(225;304) <sup>●0,026</sup>	286(251;324)	247 (220;323)
МПП, мм	12 (12;13)	13 (12;14)	13,2 (11,5;15)
ЭЖ, мм	10 (9;11)	10 (9;11)	9 (9;11)

- – обозначение достоверности различий показателя 1 и 2 групп
- ▲ – обозначение достоверности различий показателя 1 и 3 групп
- – обозначение достоверности различий показателя 2 и 3 групп

В подтверждение факта ассоциации НАЖБП с кардиоваскулярным риском пациента получены достоверные различия между группами по показателю ММЛЖ, по уровню ОХ и ТГ у мужчин. Кроме того у женщин с НАЖБП степень выраженности каротидного атеросклероза была выше ( $p=0,005$ ). Из не вошедших в таблицу данных следует отметить, что у мужчин с НАСГ чаще, чем у мужчин со стеатозом, выявлялась отягощенная наследственность по СД 2 типа ( $p=0,024$ ), и по ожирению ( $p=0,038$ ), а у женщин уровень  $\gamma$ -ГТП достоверно выше при НАСГ по сравнению со стеатозом ( $p=0,001$ ).

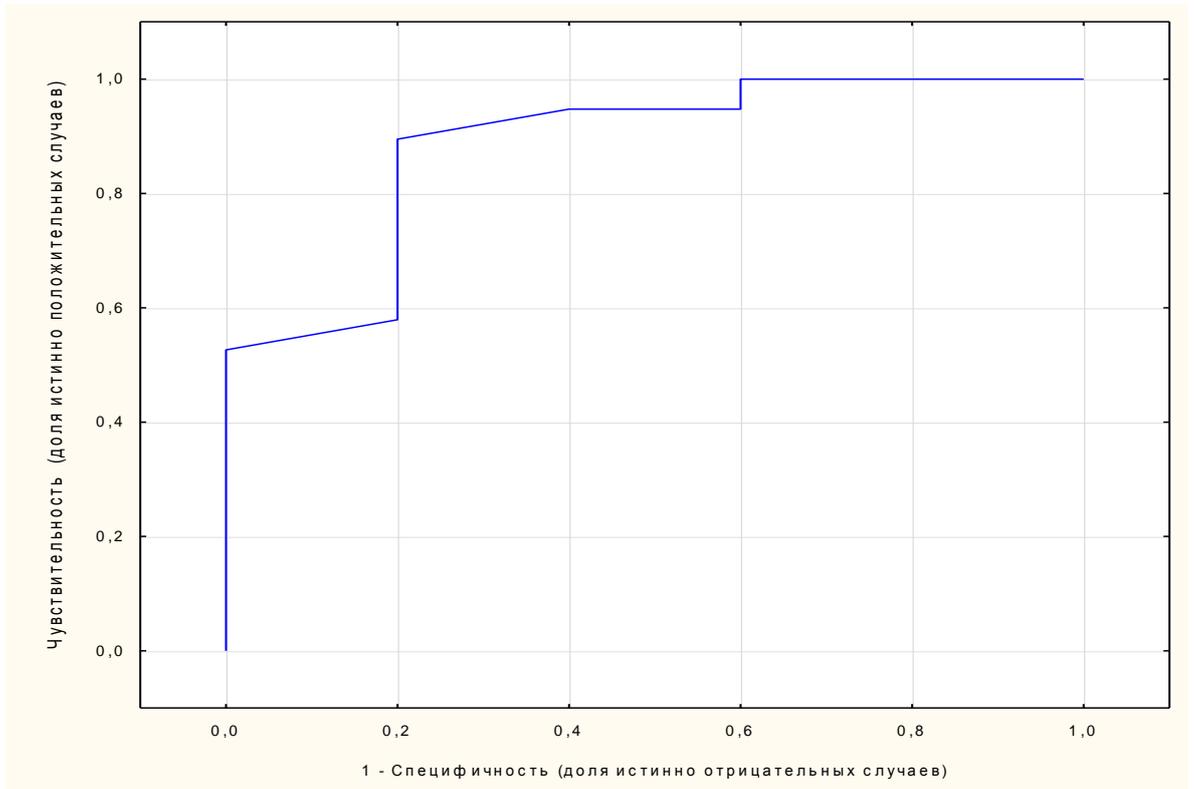
В группе пациентов без АО (контрольная группа) НАЖБП встречалась реже (12,5% среди мужчин и 10% среди женщин), КВР правой доли печени составил 145(136;148) мм у мужчин и 127,5(124;145) мм у женщин, при этом группа контроля достоверно отличалась от группы МС не только по КВР правой доли печени ( $p=0,0001$  для мужчин и  $p=0,00002$  для женщин), но и по размеру головки поджелудочной железы: 26,5(24;29,5) мм мужчины и 23(20;24) мм женщины ( $p=0,000003$  для мужчин и  $p=0,000001$  для женщин). У мужчин основной группы концентрация АЛТ была достоверно выше, чем у мужчин в контроле ( $p=0,005$ ). Кроме того, у пациентов с МС размеры ЖП были достоверно больше, чем в контроле как у женщин ( $p=0,007$  и  $p=0,0002$ ), так и мужчин ( $p=0,03$  для продольного размера ЖП).

Необходимо отметить, что у пациентов с МС и впервые выявленным СД 2 типа обнаружено повышение сывороточного уровня АЛТ ( $p=0,005$  по сравнению с больными с ранее выявленным СД 2 типа).

Уровень  $\gamma$ -ГТП у обследованных составил 31(24;69,5) ЕД/л. При проведении корреляционного анализа выявлено, что уровень  $\gamma$ -ГТП положительно коррелирует с НТГ ( $r=0,39;p=0,003$ ), с уровнями АСТ и АЛТ ( $r=0,5;p=0,0004$  и  $r=0,46;p=0,0005$  соответственно), с НАЖБП ( $r=0,38;p=0,004$ ).

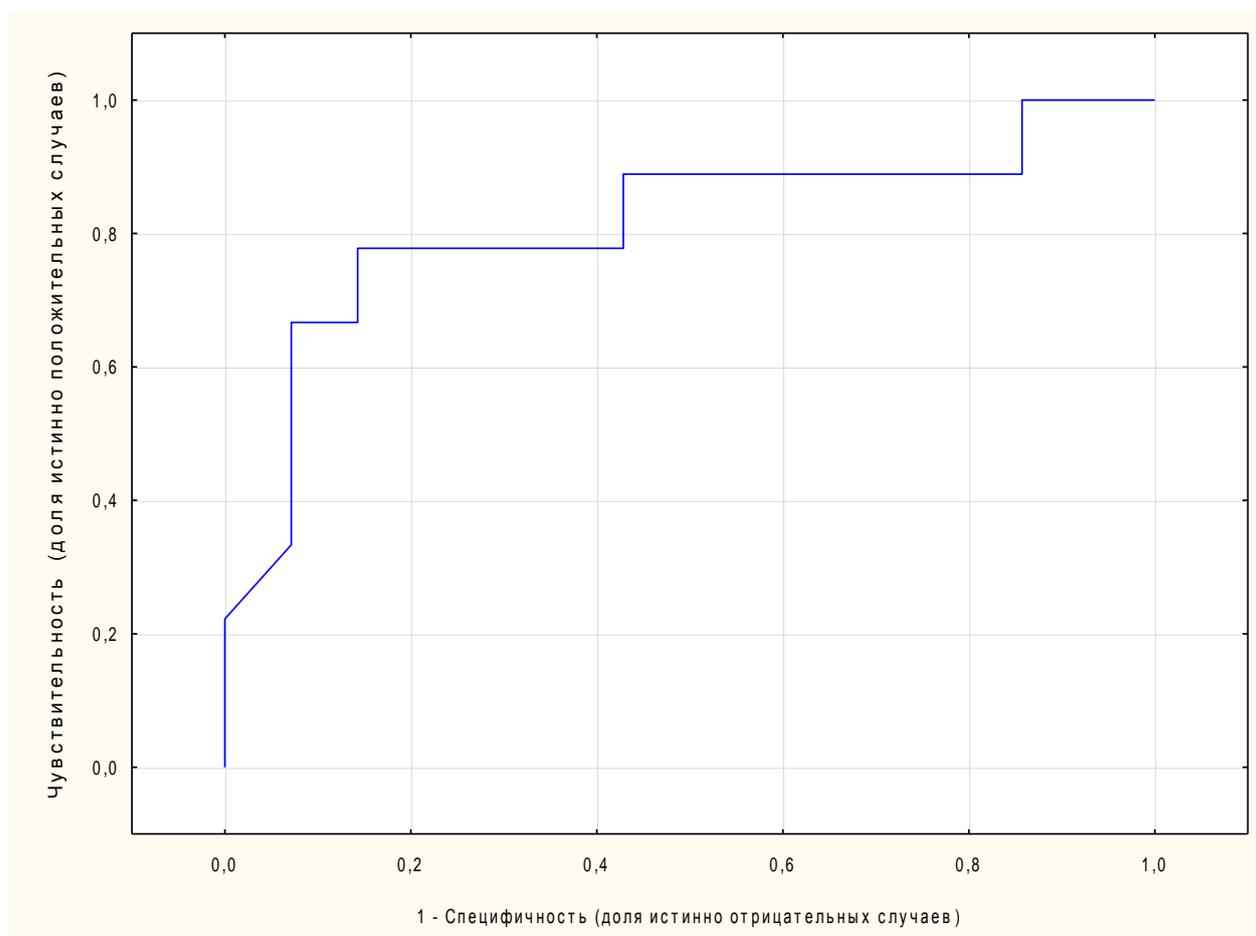
ROC-анализ, проведенный с целью установления прогностической значимости толщины ИАЖ в диагностике НАЖБП у пациентов с МС и пациентов контрольной группы показал следующие результаты. У мужчин чувствительность

толщины ИАЖ в диагностике НАЖБП составляет 80% (специфичность 31,6%), в тоже время чувствительность ИМТ – 47,6%, ОТ – всего 10,5%. Показатель AUC (рисунок 47) составил 0,81, что отражает очень хорошее качество прогностической модели.



**Рисунок 47. ROC-кривая модели прогноза НАЖБП у мужчин**

У женщин толщина ИАЖ прогнозирует НАЖБП с чувствительностью 100% (специфичность – 88,8%), что имеет бóльшую прогностическую ценность по сравнению с ОТ (чувствительность 31,4%); при установлении прогностической ценности показателя ИМТ в диагностике НАЖБП модель взаимосвязей построить не удалось. Показатель AUC (рисунок 48) составил 0,88, что так же, как и у мужчин, отражает очень хорошее качество прогностической модели.



**Рисунок 48. ROC-кривая модели прогноза НАЖБП у женщин**

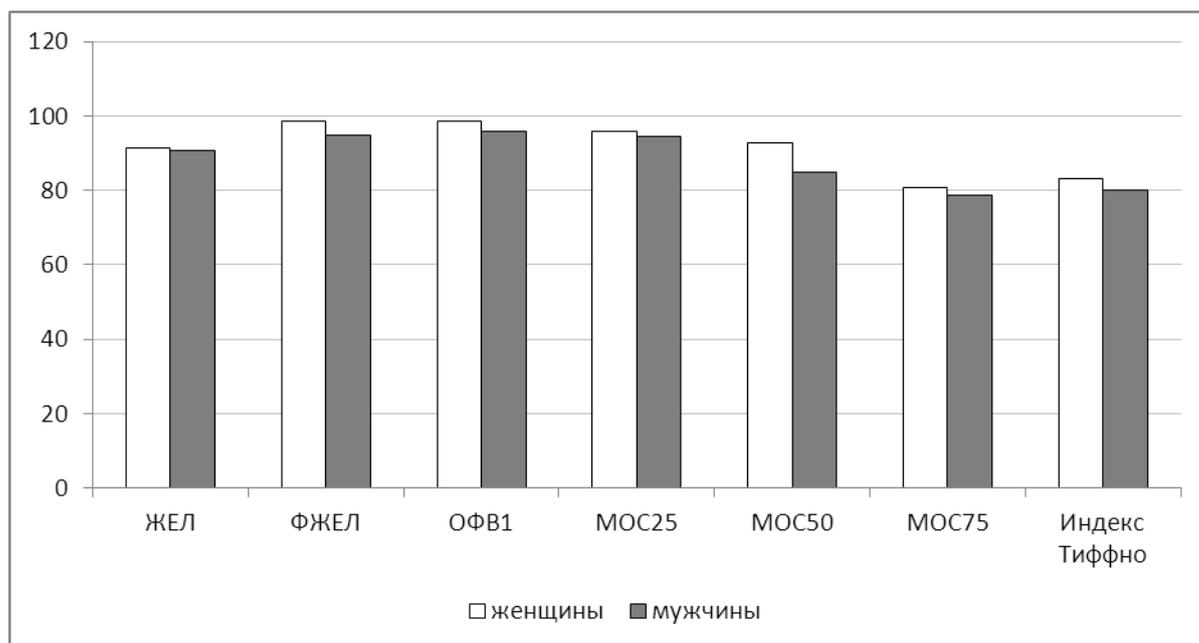
Данные, полученные в ходе проведения ROC-анализа, позволяют рассматривать толщину ИАЖ как тест, чувствительный в диагностике НАЖБП, приемлемый для использования в скрининге патологии печени и превосходящий по диагностической ценности такие антропометрические показатели, как ОТ и ИМТ, что ещё раз подтверждает роль висцеральных жировых отложений, а не общего ожирения в развитии коморбидной патологии.

### **5.3. Нарушение функции внешнего дыхания и особенности легочного газообмена**

Для изучения влияния компонентов МС на ФВД спирографическое исследование было проведено у 91 пациента (59 женщин, 32 мужчины) без заболеваний респираторной системы, в первую очередь без бронхообструктивных заболеваний (БА, ХОБЛ).

Среди обследованных НУО выявлено у 45 % больных (41 пациента): СД типа 2 имелся у 25 (60,9 %), нарушение толерантности к глюкозе (выявлено у 10 (24,4 %) и нарушенная гликемия натощак (у 6 (14,7 %) пациентов. Уровень СРБ в сыворотке крови составил  $6,08 \pm 0,6$  мг/л. Толщина ИАЖ у пациентов, прошедших СПГ, составила  $51,9 \pm 3$  мм (разброс показателей от 32 до 88 мм), у мужчин толщина ИАЖ несколько выше –  $53,1 \pm 6,2$  мм, чем у женщин –  $51,5 \pm 3,6$  мм (различия недостоверны). Эхокардиография продемонстрировала нормальную систолическую функцию ЛЖ (ФВ  $62,1 \pm 0,5\%$ ), нарушение диастолической функции ЛЖ – IVRT в среднем  $0,1 \pm 0,002$  сек. При этом корреляционный анализ не выявил взаимосвязей показателей ЭхоКГ с показателями СПГ.

Переходя к обсуждению показателей спирографии, следует отметить, что среди 91 обследованного курили 35 человек, из них 14 пациентов бросили курить в течение последних трех лет. Из данных диаграммы (рисунок 49) следует, что мужчины и женщины достоверно не различались по показателям ФВД, при этом незначительные изменения зарегистрированы у обоих полов по показателю  $MOC_{75\%}$ , что свидетельствует о тенденции к нарушению проходимости мелких бронхов.



**Рисунок 49. Результаты спирографического исследования**

Проводился корреляционный анализ показателей ФВД с различными компонентами МС, при этом были выявлены некоторые гендерные различия. Так, у мужчин факторами риска нарушения ФВД явились наличие СД 2 типа и показатель ОТ/ОБ, отражающий абдоминальный характер ожирения (таблица 28).

Таблица 28

**Корреляционные взаимосвязи показателей ФВД у мужчин**

<b>показатели</b>	<b>ЖЕЛ</b>	<b>ОФВ<sub>1</sub></b>
Наличие СД 2 типа	$r = -0,48; p = 0,005$	$r = -0,4; p = 0,02$
Показатель ОТ/ОБ	$r = -0,37; p = 0,03$	$r = -0,36; p = 0,04$

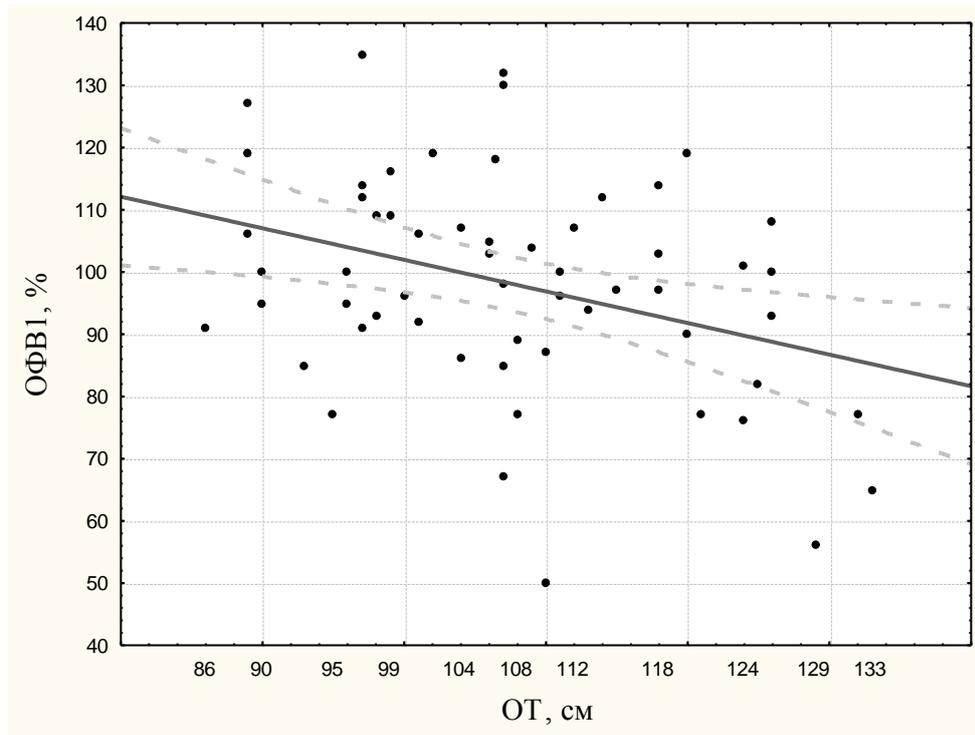
У женщин выявлены несколько другие важные факторы риска поражения респираторной системы (таблица 29) – это уровень СРБ, который при метаболическом синдроме отражает уровень системного воспаления и рассматривается в последние годы как маркер МС.

Таблица 29

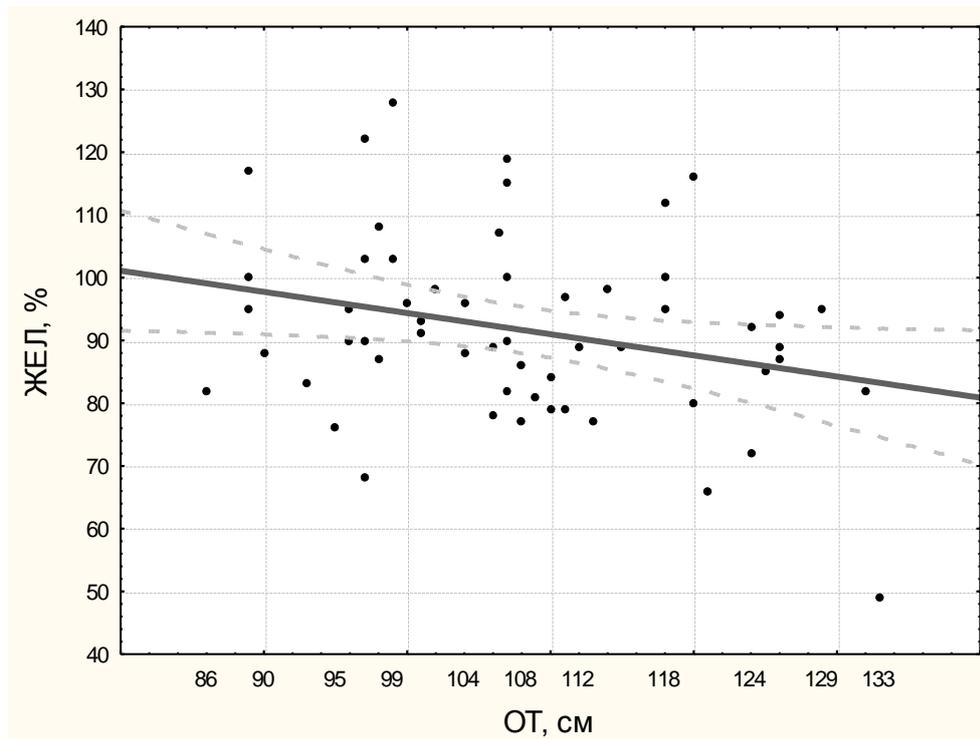
**Корреляционные взаимосвязи показателей ФВД у женщин**

<b>показатели</b>	<b>ЖЕЛ</b>	<b>ОФВ<sub>1</sub></b>
Уровень СРБ	$r = -0,5; p = 0,026$	$r = -0,52; p = 0,017$
Глюкоза крови натощак	$r = -0,29; p = 0,027$	$r = -0,43; p = 0,0006$
Толщина ИАЖ	$r = -0,59; p = 0,007$	$r = -0,51; p = 0,02$

Также у женщин в нашем исследовании уровень тощачевой гликемии независимо от наличия НУО показал отрицательную обратную связь с показателями ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>. Важным является выявление взаимосвязи толщины ИАЖ у женщин с нарушением ФВД по результатам спирометрии, что подтверждается и ассоциацией величины ОТ с показателями ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,21; p = 0,03$  и  $r = -0,28; p = 0,02$  соответственно) (рисунки 50-51).



**Рисунок 50. Изменение  $OFV_1$  в зависимости от величины ОТ у женщин**



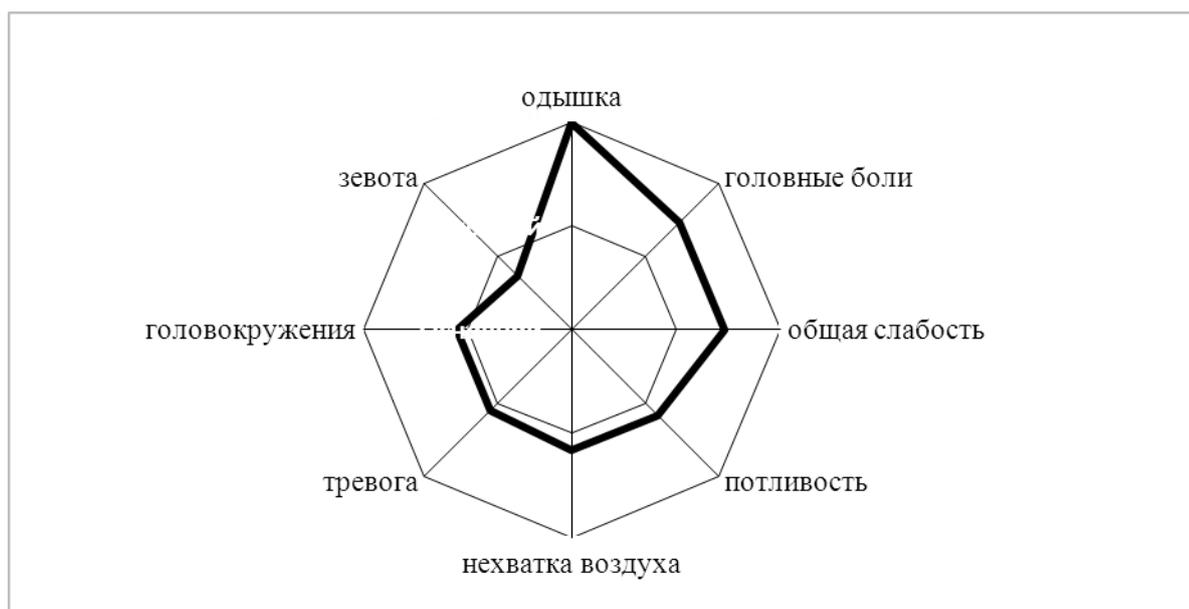
**Рисунок 51. Изменение ЖЕЛ в зависимости от величины ОТ у женщин**

Таким образом, факторами риска нарушения ФВД при МС являются абдоминальный характер отложения жира, определенный не только по

традиционным показателям ОТ, отношению ОТ/ОБ, но и по толщине ИАЖ; нарушения углеводного обмена; системное воспаление, оцененное по уровню СРБ крови.

Дополнительно к спирографии капнографическое исследование было проведено 60 из 91 пациента с МС (36 женщин и 24 мужчины). У половины больных выявлены различные НУО: 16 человек – СД 2 типа (53%), 9 пациентов (30%) – нарушенная толерантность к глюкозе, у 5 человек (17%) – нарушенная гликемия натощак. У 12 женщин и 9 мужчин имела место ИБС: стабильная стенокардия напряжения 2 ФК (в 7 случаях - в сочетании с нарушением ритма по типу желудочковой экстрасистолии). На курение указали 15 человек (14 мужчин и 1 женщина), 11 из которых прекратили курить в течение последних 3 лет.

Перед проведением капнографии нами были проанализированы возможные гипокапнические жалобы пациентов (рисунок 52). Чаще всего больных беспокоили головные боли (73,3%), общая слабость (73,3%), потливость (58,3%), нехватка воздуха (58,3%), тревога (55%), головокружения (55%), зевота (36,6%). Степень субъективного восприятия одышки, оцененная по визуальной аналоговой шкале, колебалась в пределах от 0 до 10 баллов, медиана составила 5(4; 6) баллов.



**Рисунок 52. Частота встречаемости гипокаптических жалоб больных**

При расспросе на наличие храпа указали 28,3% больных (17 человек: 8 мужчин и 9 женщин). Наличие храпа коррелировало положительно с ОТ ( $r=0,3$ ;  $p=0,01$ ) и отношением ОТ/ОБ ( $r=0,27$ ;  $p=0,03$ ). Кроме того, степень неравномерности дыхания по результатам капнографии прямо коррелировала с наличием храпа ( $r=0,35$ ;  $p=0,006$ ), что открывает возможности капнографии в скрининге нарушений дыхания во сне при МС.

На основании результатов исходного капнографического исследования и ППГВ пациенты разделены на 3 группы (таблица 30).

**Таблица 30**

**Распределение пациентов в зависимости от результатов капнографии**

показатель	Исх.РАСО <sub>2</sub> , мм рт.ст.	ППГВ	Кол-во больных	мужчины	женщины
1 группа	29,38±0,53	Не проводилась	39	14	25
2 группа	37±0,6	Положительная	5	1	4
3 группа	37,6±0,59	Отрицательная	16	9	7

Таким образом, гипокапнические нарушения вентиляции диагностированы с помощью капнографии у 44 пациентов (1 и 2 группы) из 60 (73%).

Наличие гипокапнических нарушений регуляции дыхания (но не исходный уровень РАСО<sub>2</sub>) при МС коррелировало с наличием жалобы на головокружение ( $r=0,3$ ;  $p=0,01$ ), общую слабость ( $r=0,4$ ;  $p=0,001$ ), с уровнем одышки по визуальной аналоговой шкале ( $r=0,29$ ;  $p=0,02$ ), и, что примечательно, с уровнем КЖ по шкале Психическое здоровье выявлена обратная связь ( $r= -0,3$ ;  $p=0,02$ ). В свою очередь уровень РАСО<sub>2</sub> после гипервентиляции коррелировал с одышкой по визуальной аналоговой шкале ( $r= -0,46$ ;  $p=0,04$ ), с наличием жалобы на парестезии ( $r= -0,54$ ;  $p=0,01$ ). Для пациентов с исходной нормакапнией именно этот уровень РАСО<sub>2</sub> является решающим в оценке результата ППГВ, а значит в диагностике скрытого ГВС следует уделять внимание субъективной оценке пациентами интенсивности одышки и выявлению гипокапнических жалоб.

Собственно исходный уровень  $\text{РАСО}_2$  коррелировал закономерно с частотой дыхательных движений (ЧДД) ( $r=-0,33$ ;  $p=0,009$ ); с показателем неравномерности дыхания установлена связь слабой силы ( $r=0,26$ ;  $p=0,04$ ), но она отражает нарастание неравномерности дыхания с увеличением  $\text{РАСО}_2$ . Уровень  $\text{РАСО}_2$ , достигнутый в исходе ППГВ коррелировал с индексом Туло ( $r= - 0,57$ ;  $p=0,007$ ), наличием СД 2 типа ( $r= - 0,59$ ;  $p=0,006$ ), индексом инспираторной загрузки ( $r=0,52$ ;  $p=0,017$ ), что позволяет предположить роль СД в формировании гипервентиляционных расстройств дыхания при МС и наличие у таких пациентов вентиляционно-перфузионных нарушений. Адекватному снижению  $\text{РАСО}_2$  при ППГВ, возможно препятствует удлинение фазы вдоха при МС. Кроме того, уровень  $\text{РАСО}_2$  в исходе ППГВ коррелировал с наличием храпа у пациентов ( $r=0,44$ ;  $p=0,048$ ), это позволяет предположить, что лица с нарушениями дыхания во сне не достигают уровня  $\text{РАСО}_2$ , адекватного гипервентиляции.

ЧДД достоверно коррелировала с женским полом ( $r=0,38$ ;  $p=0,002$ ), тахипноэ ассоциировалось с более высоким ДАД ( $r=0,26$ ;  $p=0,04$ ). Важно обнаружение корреляционной связи между объективно зарегистрированным тахипноэ и интенсивностью субъективного восприятия одышки по визуальной аналоговой шкале ( $r=0,25$ ;  $p=0,006$ ). Значимость тахипноэ у больных МС подтверждается следующими корреляционными связями: ЧДД коррелировала с показателями качества жизни по шкалам Ролеевое функционирование ( $r= -0,35$ ;  $p=0,006$ ), Жизнеспособность ( $r=-0,29$ ;  $p=0,007$ ), Психическое здоровье ( $r=-0,28$ ;  $p=0,029$ ). Эти данные доказывают негативное влияние одышки (субъективной и объективно подтвержденной) на качество жизни пациентов с МС.

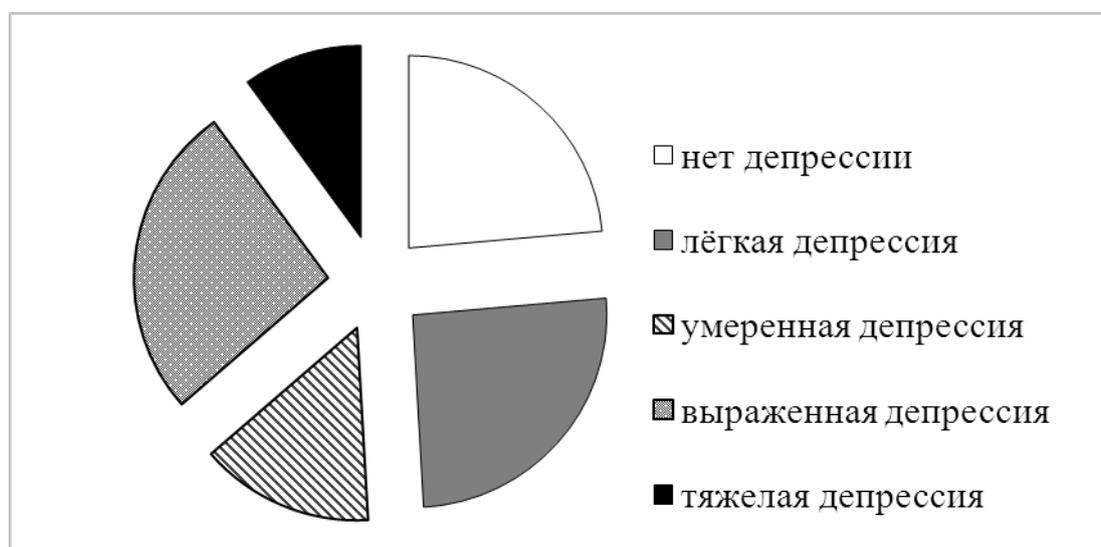
При анализе корреляционных взаимосвязей уровня  $\text{РАСО}_2$  в зависимости от пола, для мужчин выявлено недостаточное снижение  $\text{РАСО}_2$  при ППГВ с увеличением длительности АГ ( $r=0,76$ ;  $p=0,017$ ), а уменьшение  $\text{РАСО}_2$  в восстановительном периоде ППГВ ассоциировалось с бессонницей ( $r= -0,69$ ;  $p=0,039$ ), с большим отношением ОТ/ОБ ( $r= -0,83$ ;  $p=0,004$ ), с увеличением доли мертвого пространства в альвеолярной вентиляции ( $r= -0,67$ ;  $p=0,04$ ). Полученные

результаты согласуются с литературными данными о роли хронической гипервентиляции и гипокапнии в генезе нарушений дыхания во сне.

Женщины с более высоким исходным  $PaCO_2$  имели более низкий показатель  $ОФВ_1$  ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,03$ ). Наличие стабильной стенокардии напряжения у женщин коррелировало с более низким  $PaCO_2$  на фоне ППГВ ( $r = -0,75$ ;  $p = 0,007$ ), что подтверждает роль гипокапнии в развитии спазма коронарных артерий [245].

#### 5.4. Тревожно-депрессивные расстройства

Диагностике депрессии необходимо уделять особое внимание у соматических пациентов и особенно коморбидных больных. В нашем исследовании показатель депрессии составил  $16,8 \pm 9,06$  баллов (что сравнимо с группой контроля –  $14,0 \pm 7,8$  баллов). Распределение больных по наличию и степени выраженности депрессии представлено на рисунке 53.



**Рисунок 53. Распределение пациентов по степени депрессии**

Следует отметить, что уровень депрессии, личностной и ситуационной тревожности (а также показатели КЖ) определялись у пациентов с АГ или АГ в сочетании со стабильной ИБС, тем самым исключая влияние острых форм ИБС на результаты тестирования. Достоверные обратные корреляционные связи степени депрессии обнаружены с КЖ по 7 шкалам (таблица 31).

Таблица 31

## Взаимосвязь степени депрессии с показателями качества жизни

Шкалы КЖ	ОЗ	ФА	РФ	РЭ	Б	ЖС	ПЗ
r	-0,45	-0,35	-0,21	-0,35	-0,37	-0,57	-0,53
p	0,00001	0,0007	0,042	0,0007	0,0003	0,000001	0,000001

Степень депрессии при МС коррелировала со степенями ЛТ и СТ ( $r=0,48$ ,  $p=0,000001$  и  $r=0,45$ ,  $p=0,000001$  соответственно). Уровень депрессии по шкале Бека коррелировал с длительностью СД 2 типа в группе контроля ( $r=0,8$ ;  $p=0,04$ ).

Личностная тревожность, как особенность человека, составила в среднем  $52,9 \pm 8,6$  баллов, ситуационная тревожность, как особенность реагирования человека на ту или иную ситуацию, составила в баллах  $50,7 \pm 10,6$ . Сочетание ЛТ и депрессии отмечено у 45,8% мужчин и 66,6% женщин. Рисунок 54 наглядно демонстрирует преобладание выраженной ЛТ и СТ у обследованных лиц.

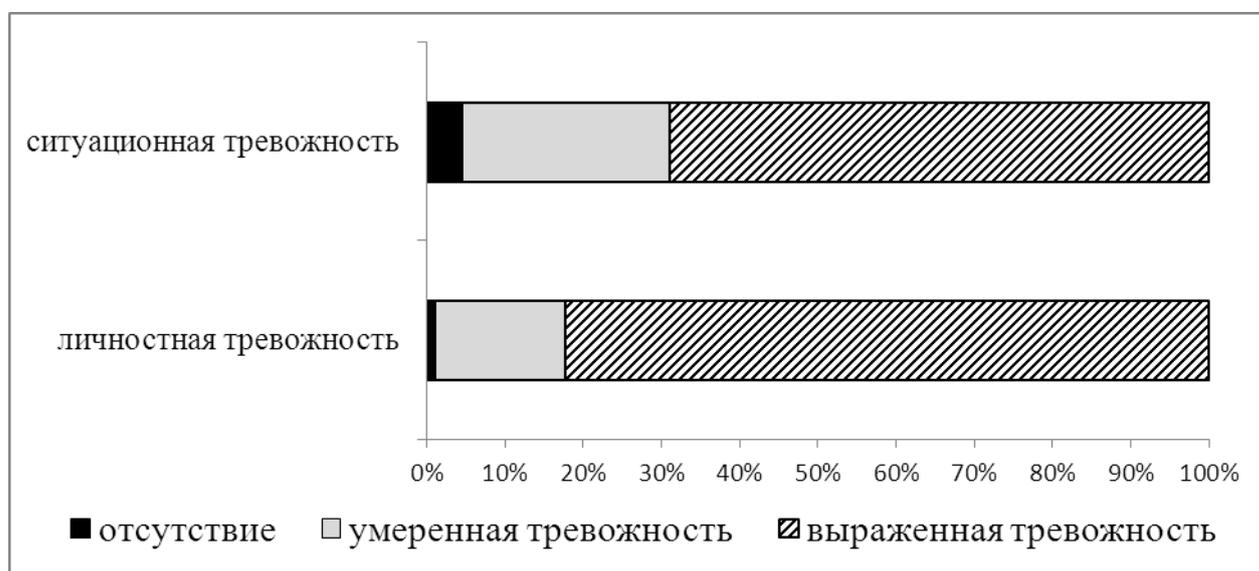


Рисунок 54. Степени личностной и ситуационной тревожности

Степень ЛТ, как более устойчивая характеристика, продемонстрировала многочисленные корреляционные взаимодействия с качеством жизни, степенью депрессии и нарушениями пищевого поведения (таблица 32). В контрольной

группе установлена ассоциация уровня ЛТ с показателями КЖ по шкалам ОЗ и ФА ( $r = -0,7; p = 0,04$  и  $r = -0,8; p = 0,004$  соответственно).

Таблица 32

**Корреляционные взаимосвязи тревоги, депрессии, нарушений пищевого поведения и показателя качества жизни**

показатель	Степень ЛТ		Степень СТ	
	г	р	г	р
ОЗ	<b>-0,32</b>	<b>0,0006</b>	<b>-0,36</b>	<b>0,00013</b>
ФА	<b>-0,33</b>	<b>0,0004</b>	<b>-0,31</b>	<b>0,0008</b>
РФ	<b>-0,28</b>	<b>0,002</b>	<b>-0,45</b>	<b>0,000001</b>
РЭ	<b>-0,3</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,54</b>	<b>0,000001</b>
Б	<b>-0,26</b>	<b>0,006</b>	-0,18	0,059
ЖС	<b>-0,31</b>	<b>0,0008</b>	<b>-0,49</b>	<b>0,000001</b>
ПЗ	<b>-0,33</b>	<b>0,0004</b>	<b>-0,4</b>	<b>0,000013</b>
Эмоциогенный ТПП	<b>0,27</b>	<b>0,02</b>	0,17	0,15
Экстернальный ТПП	<b>0,29</b>	<b>0,014</b>	0,15	0,19
Количество ТПП	<b>0,28</b>	<b>0,017</b>	0,18	0,12
Степень депрессии	<b>0,48</b>	<b>0,000001</b>	<b>0,45</b>	<b>0,000001</b>

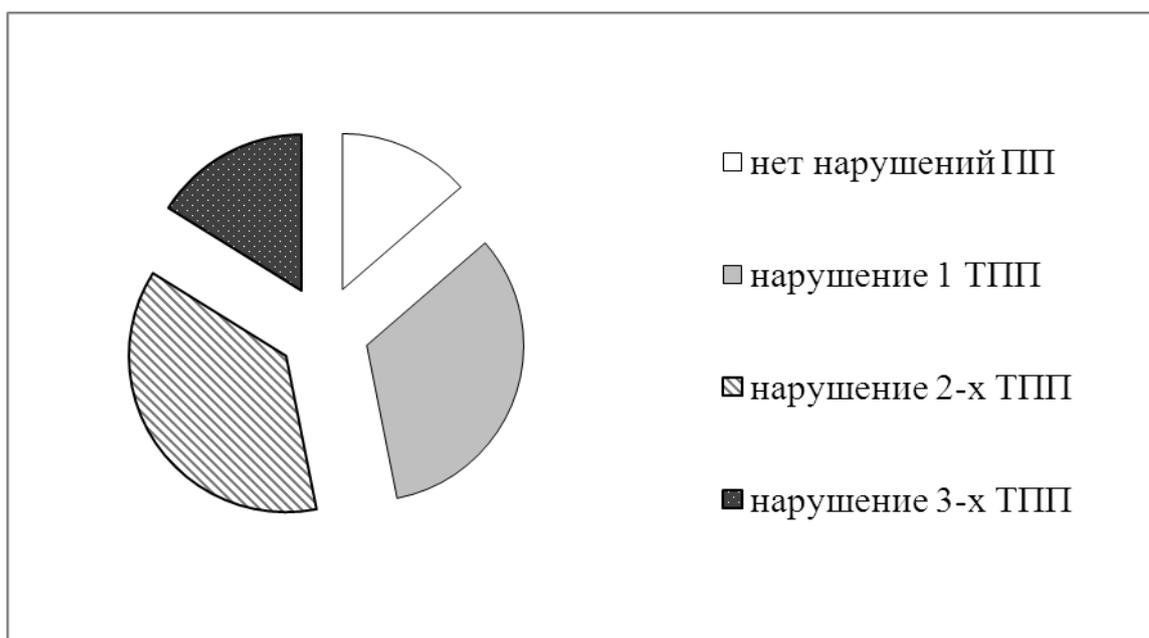
Ситуационная тревожность у женщин с МС ниже в молодом возрасте ( $r = -0,21, p = 0,02$ ), у мужчин она обратно зависима от степени ожирения ( $r = -0,47, p = 0,018$ ), ИМТ ( $r = -0,42, p = 0,038$ ), ОТ ( $r = -0,5, p = 0,013$ ) и прямо коррелирует с наличием ОНМК в анамнезе как при МС ( $r = 0,48, p = 0,016$ ), так и в контрольной группе ( $r = 0,7, p = 0,004$ ).

Таким образом, тревожно-депрессивные расстройства влияют на КЖ пациентов с МС, а степень СТ ассоциирована с ОТ и ИМТ пациента.

## 5.5. Нарушение пищевого поведения

Под пищевым поведением понимается ценностное отношение к пище и ее приему, стереотип питания в обыденных условиях и в ситуации стресса, поведение, ориентированное на образ собственного тела, и деятельность по формированию этого образа. Пищевое поведение человека направлено на удовлетворение не только биологических и физиологических, но также его психологических и социальных потребностей. Безусловно, существуют общепринятые принципы здорового питания, однако каждый человек индивидуален в своих пищевых привычках, имеет определенный тип пищевого поведения, отличных от других людей. С помощью голландского опросника пищевого поведения можно определить расстройства по трем типам пищевого поведения: ограничительный, эмоциогенный, экстернальный. Опыт показывает, что данный тест не труден для пациентов, интересен им, понятен в интерпретации результатов. По результатам тестов пациенту становится ясно, что чрезмерное ограничение в питании вплоть до голодания – не есть положительный момент, рано или поздно, такой пациент «срывается». Многие пациенты с эмоциогенным ТПП понимают свои проблемы и стараются перекусывать в периоды стресса продуктами с низким гликемическим индексом (если стрессов невозможно избежать). Наконец, экстернальный ТПП, отражает определенные культуральные особенности питания, пациенту ставится на вид необходимость избегать застолий, не ходить голодным в продуктовые магазины и т.д.

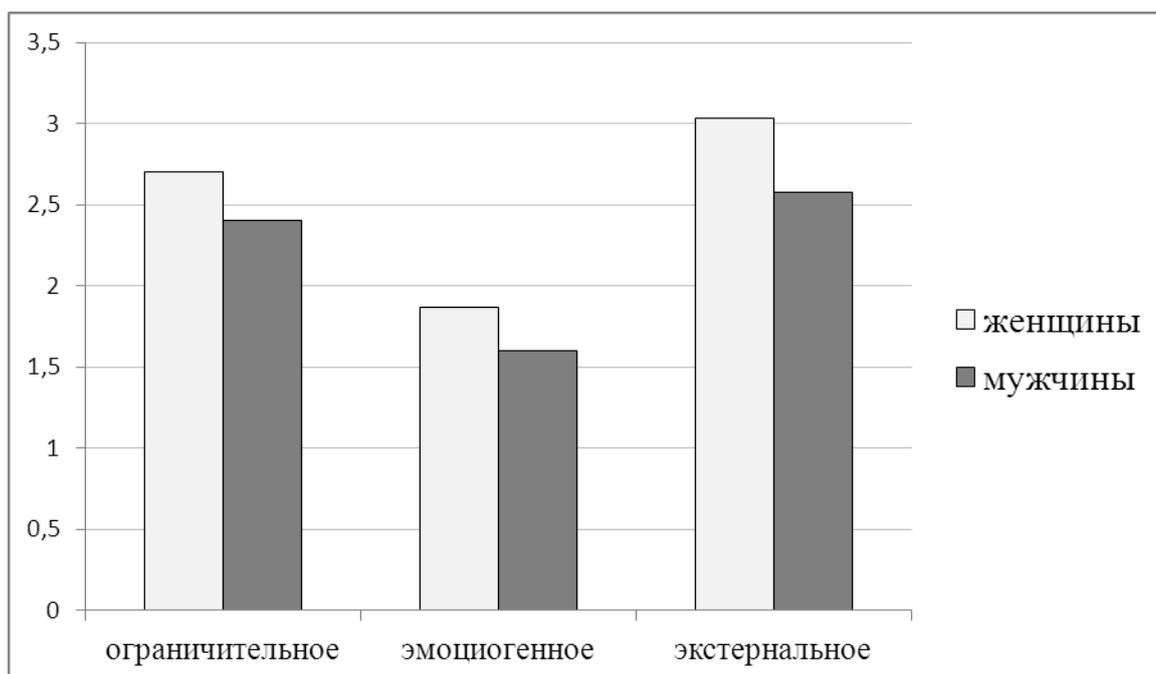
В ходе анкетирования пациентов с МС выявлено, что лишь 13,6% обследованных не имели нарушений пищевого поведения, ограничительный ТПП присущ 60%, эмоциогенный – 35% пациентов, экстернальное пищевое поведение присуще 57% больных. У трети обследованных имел место всего один вид нарушения ТПП, у 37%- сочетания нарушений двух ТПП, и у 16,1% - по результатам теста присутствовали все 3 типа нарушения пищевого поведения (рисунок 55).



**Рисунок 55. Структура нарушений пищевого поведения при МС**

В ходе корреляционного анализа выявлено, что наличие ограничительного ТПП характерно для пациентов с ХЭ в анамнезе ( $r= 0,22$ ,  $p=0,04$ ), для женщин с ЖКБ ( $r= 0,27$ ,  $p=0,03$ ) и мужчин со стеатозом печени ( $r=0,55$ ,  $p=0,009$ ). Эти данные показывают роль коморбидной гастроэнтерологической патологии в формировании нарушения пищевого поведения у лиц с метаболическим синдромом. Эмоциогенный ТПП ассоциируется со снижением КЖ по шкале РЭ ( $r=-0,36$ ,  $p=0,015$ ), со степенью депрессии ( $r=0,33$ ,  $p=0,0057$ ). Наличие экстернального ТПП ассоциировалось со степенью депрессии ( $r=0,25$ ,  $p=0,036$ ), с личностной тревожностью пациента ( $r=0,32$ ,  $p=0,005$ ). Количество ТПП у одного пациента, которое колебалось от 0 до 3-х, коррелировало с показателями КЖ по шкалам РЭ ( $r=-0,4$ ,  $p=0,005$ ) и ЖС ( $r=-0,42$ ,  $p=0,0039$ ), со степенью депрессии по шкале Бека ( $r=0,41$ ,  $p=0,0006$ ), с личной тревожностью ( $r=0,36$ ,  $p=0,002$ ).

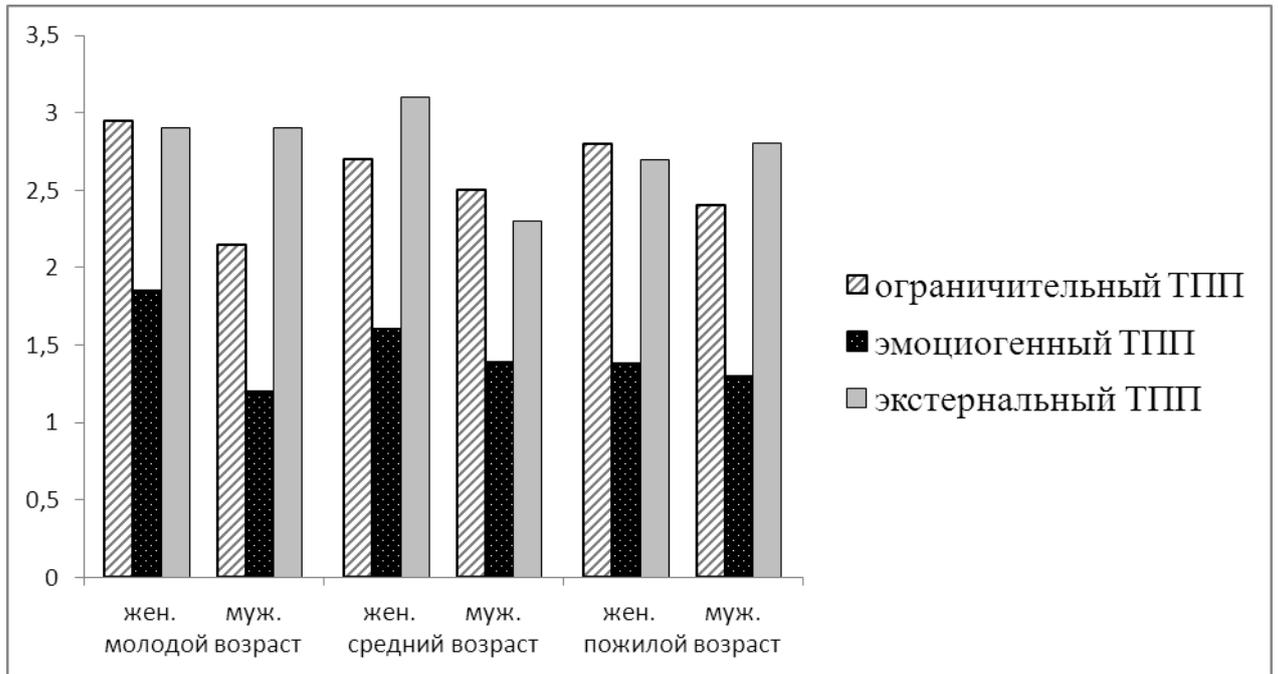
Говоря о гендерных особенностях пищевого поведения, необходимо отметить, что нарушения ТПП преобладают у женщин по всем шкалам (рисунок 56), женщины так же лидируют по количеству нарушений ТПП у одного пациента –  $1,74 \pm 0,8$  у женщин против  $1 \pm 0,89$  у мужчин.



**Рисунок 56. Гендерные особенности различных ТПИ у пациентов с МС**

Эмоциогенный ТПИ у женщин коррелировал со степенью ожирения ( $r=0,33$ ,  $p=0,01$ ), ЧСС ( $r=0,4$ ,  $p=0,006$ ). Экстернальный ТПИ коррелировал у женщин с диабетом с впервые выявленным СД 2 типа ( $r=0,48$ ,  $p=0,026$ ). Кроме того, у женщин эмоциогенный и экстернальный ТПИ ассоциированы с отягощенной наследственностью по СД 2 типа ( $r=0,32$ ,  $p=0,011$  и  $r=0,35$ ,  $p=0,005$  соответственно). У мужчин эмоциогенный ТПИ коррелировал с ЛТ ( $r=0,6$ ,  $p=0,004$ ).

С возрастом у женщин снижается эмоциогенный ТПИ, выраженность ограничительного и экстернального ТПИ остается на повышенном уровне, ограничительный ТПИ повышается у мужчин от молодого к среднему возрасту, в то время как экстернальный ТПИ снижается от молодого к среднему возрасту (рисунок 57).

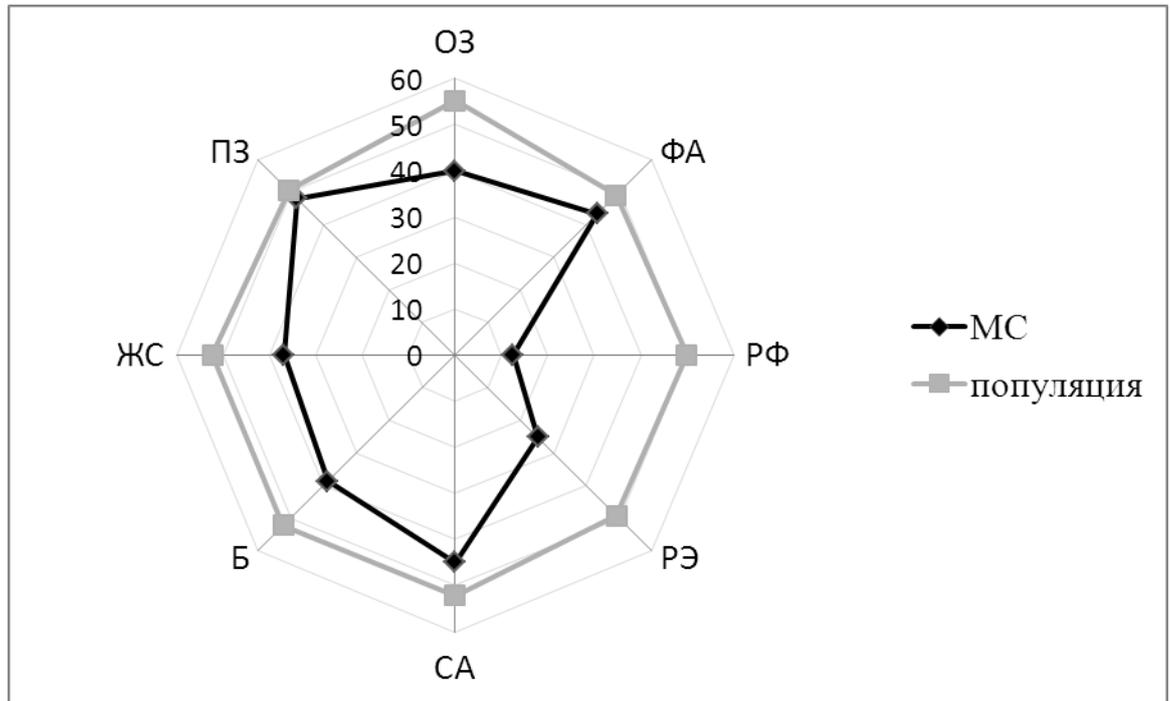


**Рисунок 57. Возрастные особенности ТП при МС**

### **5.6. Качество жизни и коморбидность**

С помощью опросника качества жизни SF-36 анкетировано 287 пациентов с МС. Необходимо указать, что опросник КЖ применялся только у пациентов молодого-среднего-пожилого возраста с АГ без ИБС, с ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения, вследствие чего показатели качества жизни не анализировались нами у пациентов старческого возраста (большинство из которых госпитализированы с ИМ).

На диаграмме (рисунок 58) представлены медианы показателей 8 шкал КЖ обследуемых больных с МС в сравнении с медианами популяционных показателей [69]. Как следует из диаграммы, наиболее низкие показатели продемонстрированы по двум шкалам – ролевое физическое (РФ) и ролевое эмоциональное функционирование (РЭ), что означает по мнению пациента ограничение выполнения повседневной деятельности из-за проблем со здоровьем и эмоционального состояния пациента с МС.



**Рисунок 58. Показатели качества жизни у пациентов с МС в сравнении с популяционными показателями**

Какие же компоненты МС синдрома влияют на различные шкалы КЖ? Какой вклад вносит коморбидность в снижение КЖ при МС? Для ответа на эти вопросы проведен корреляционный анализ.

Корреляционная матрица показателей КЖ для пациентов обоих полов с МС выглядит следующим образом (таблица 33), в ней жирным шрифтом отмечены достоверные корреляции между показателями КЖ ( $p < 0,05$ ).

Шкала СА практически не показывает корреляций. Сильная положительная корреляционная связи отмечена между шкалами ПЗ и ЖС, большинство остальных связей средней силы также положительные.

Корреляционная матрица показателей КЖ

	ОЗ	ФА	РФ	РЭ	СА	Б	ЖС	ПЗ
ОЗ	1,00	<b>0,43</b>	<b>0,32</b>	<b>0,26</b>	-0,01	<b>0,40</b>	<b>0,49</b>	<b>0,42</b>
ФА	<b>0,43</b>	1,00	<b>0,47</b>	<b>0,37</b>	-0,10	<b>0,45</b>	<b>0,45</b>	<b>0,34</b>
РФ	<b>0,32</b>	<b>0,47</b>	1,00	<b>0,53</b>	-0,01	<b>0,38</b>	<b>0,40</b>	<b>0,26</b>
РЭ	<b>0,26</b>	<b>0,37</b>	<b>0,53</b>	1,00	-0,10	<b>0,30</b>	<b>0,40</b>	<b>0,39</b>
СА	-0,01	-0,10	-0,01	-0,10	1,00	<b>-0,15</b>	-0,04	-0,04
Б	<b>0,40</b>	<b>0,45</b>	<b>0,38</b>	<b>0,30</b>	<b>-0,15</b>	1,00	<b>0,52</b>	<b>0,45</b>
ЖС	<b>0,49</b>	<b>0,45</b>	<b>0,40</b>	<b>0,40</b>	-0,04	<b>0,52</b>	1,00	<b>0,71</b>
ПЗ	<b>0,42</b>	<b>0,34</b>	<b>0,26</b>	<b>0,39</b>	-0,04	<b>0,45</b>	<b>0,71</b>	1,00

Проследим вклад компонентов МС и ряда других параметров в снижение КЖ по различным шкалам.

Показатель КЖ по шкале ОЗ коррелирует с наличием СД 2 типа ( $r=-0,36$ ,  $p=0,000001$ ), в общем с НУО ( $r=-0,21$ ,  $p=0,00052$ ), с длительностью ожирения ( $r=-0,2$ ,  $p=0,029$ ), с количеством компонентов МС ( $r=-0,12$ ,  $p=0,042$ ).

Показатель КЖ по шкале ФА коррелирует с возрастом пациентов ( $r=-0,31$ ,  $p=0,000001$ ), с наличием СД 2 типа ( $r=-0,41$ ,  $p=0,000001$ ), с наличием в целом НУО ( $r=-0,23$ ,  $p=0,00024$ ), со степенью ожирения ( $r=-0,16$ ,  $p=0,005$ ), с ИМТ ( $r=-0,19$ ,  $p=0,001$ ), с ОТ ( $r=-0,15$ ,  $p=0,008$ ), с длительностью АГ ( $r=-0,23$ ,  $p=0,0001$ ), с наличием ПИКС в анамнезе ( $r=-0,13$ ,  $p=0,029$ ). Так же физическую активность пациента ограничивают коморбидные состояния, такие как БА ( $r=-0,15$ ,  $p=0,009$ ), ОНМК ( $r=-0,18$ ,  $p=0,001$ ), деформирующий остеоартроз (ДОА) ( $r=-0,19$ ,  $p=0,001$ ), наличие стабильной стенокардии напряжения ( $r=-0,18$ ,  $p=0,001$ ).

По шкале РФ получены следующие корреляционные связи: с возрастом пациентов ( $r=-0,23$ ,  $p=0,00006$ ), с длительностью АГ ( $r=-0,21$ ,  $p=0,00026$ ), с наличием ИМ ( $r=-0,12$ ,  $p=0,03$ ) и ОНМК ( $r=-0,13$ ,  $p=0,02$ ) в анамнезе больного.

Качество жизни по шкале РЭ также коррелировало с возрастом больных ( $r = -0,14$ ,  $p = 0,01$ ), с наличием СД 2 типа ( $r = -0,2$ ,  $p = 0,00059$ ), в целом с НУО ( $r = -0,14$ ,  $p = 0,01$ ), с длительностью ожирения ( $r = -0,27$ ,  $p = 0,0027$ ), с наличием ИМ ( $r = -0,14$ ,  $p = 0,018$ ) и ОНМК ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,004$ ) в анамнезе, с количеством компонентов МС у пациента ( $r = -0,13$ ,  $p = 0,024$ ).

Как и в случае корреляций между показателями разных шкал КЖ, шкала СА не показала значимых корреляционных связей. Тем не менее, у мужчин КЖ по шкале СА снижалось с увеличением количества ТПП у одного больного ( $r = -0,7$ ,  $p = 0,0015$ ), а у женщин – с наличием СД 2 типа впервые выявленного ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,0039$ ).

По показателю шкалы Боли выявлены следующие взаимосвязи: со степенью ожирения ( $r = -0,13$ ,  $p = 0,02$ ), с показателем ИМТ ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,003$ ), с ОТ ( $r = -0,13$ ,  $p = 0,02$ ), с уровнями САД и ДАД ( $r = -0,16$ ,  $p = 0,007$  и  $r = -0,16$ ,  $p = 0,005$  соответственно). Корреляция с наличием ДОА позволяет объяснить болевой синдром этой патологией ( $r = -0,15$ ,  $p = 0,006$ ), увеличение давности холецистэктомии также усиливает показатель по шкале Боли ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,02$ ), показывая тем самым вклад абдоминального болевого синдрома в снижение КЖ пациента с МС.

По шкале ЖС качество жизни определяется наличием СД 2 типа ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,001$ ) и в целом НУО ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,0001$ ).

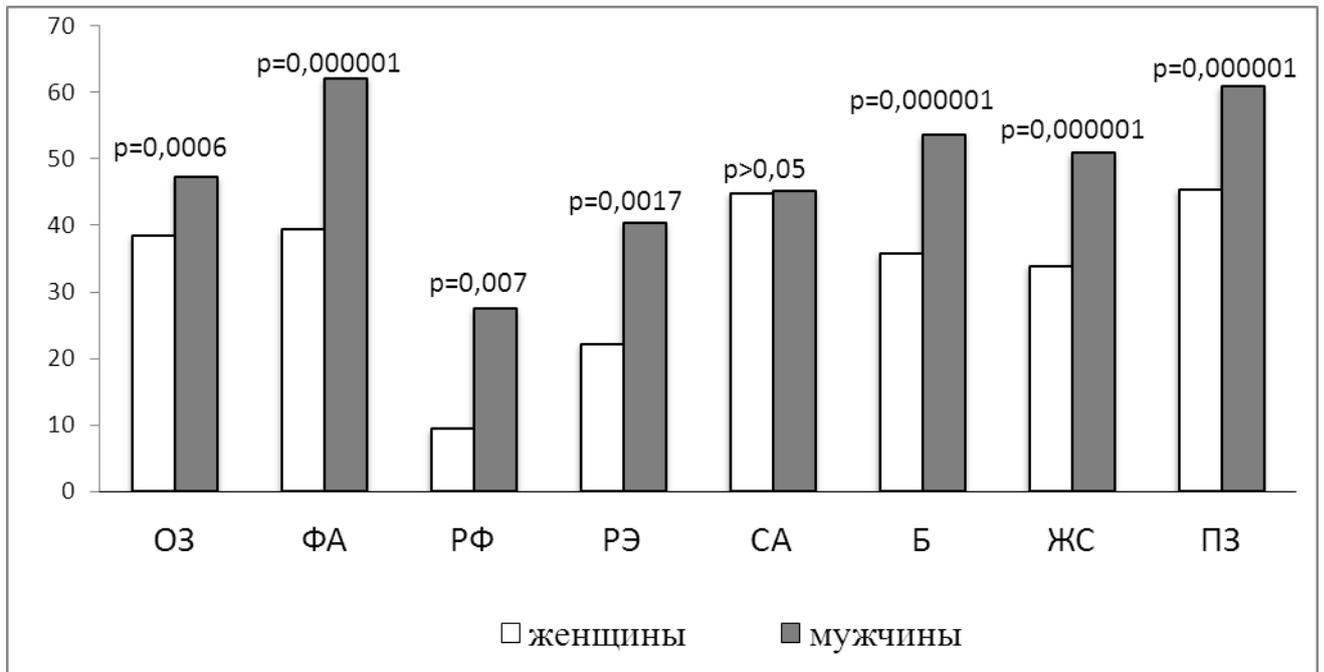
И, наконец, шкала ПЗ продемонстрировала взаимосвязи с наличием СД 2 типа ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,001$ ) и в целом НУО ( $r = -0,16$ ,  $p = 0,005$ ), с количеством компонентов МС ( $r = -0,11$ ,  $p = 0,04$ ).

Как следует из вышесказанного, НУО вносят немалый вклад в снижение КЖ пациента с МС, что подтверждается тестом Манна-Уитни. КЖ достоверно ниже при наличии НУО по следующим шкалам: ОЗ ( $p = 0,00006$ ), ФА ( $p = 0,0008$ ), РЭ ( $p = 0,02$ ), ЖС ( $p = 0,0001$ ), ПЗ ( $p = 0,005$ ).

Выявлена обратная взаимосвязь снижения КЖ по 7 шкалам с женским полом исследуемых: ОЗ ( $r = -0,2$ ,  $p = 0,00056$ ), ФА ( $r = -0,3$ ,  $p = 0,000001$ ), РФ ( $r = -0,21$ ,

$p=0,0002$ ), РЭ ( $r=-0,2$ ,  $p=0,0004$ ), Б ( $r=-0,3$ ,  $p=0,000001$ ), ЖС ( $r=-0,33$ ,  $p=0,000001$ ), ПЗ ( $r=-0,32$ ,  $p=0,000001$ ).

На диаграмме представлены гендерные особенности показателей КЖ по 8 шкалам (рисунок 59).

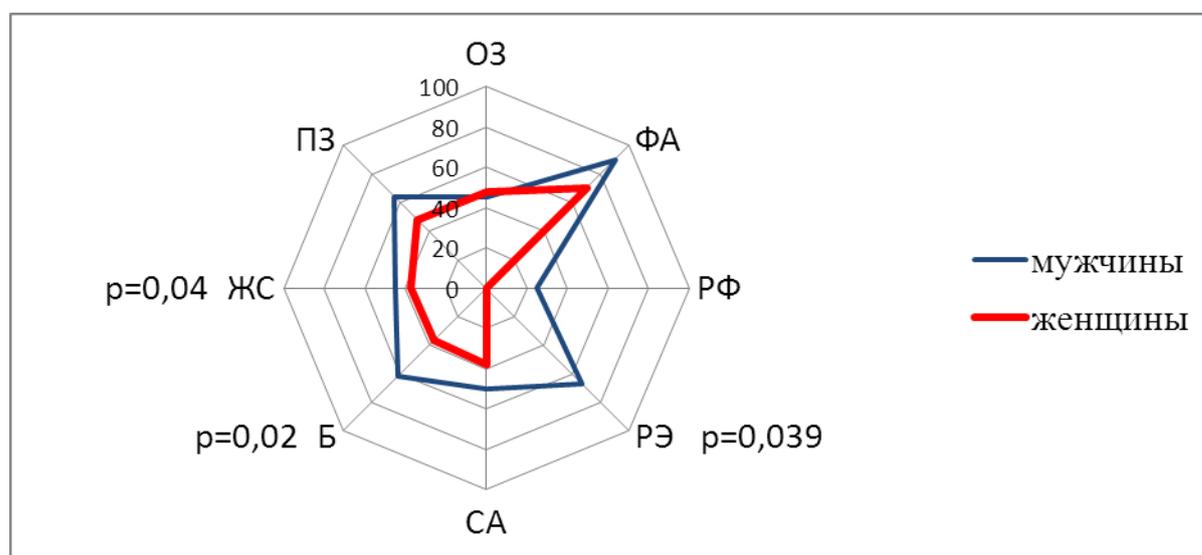


**Рисунок 59. Гендерные различия показателей КЖ**

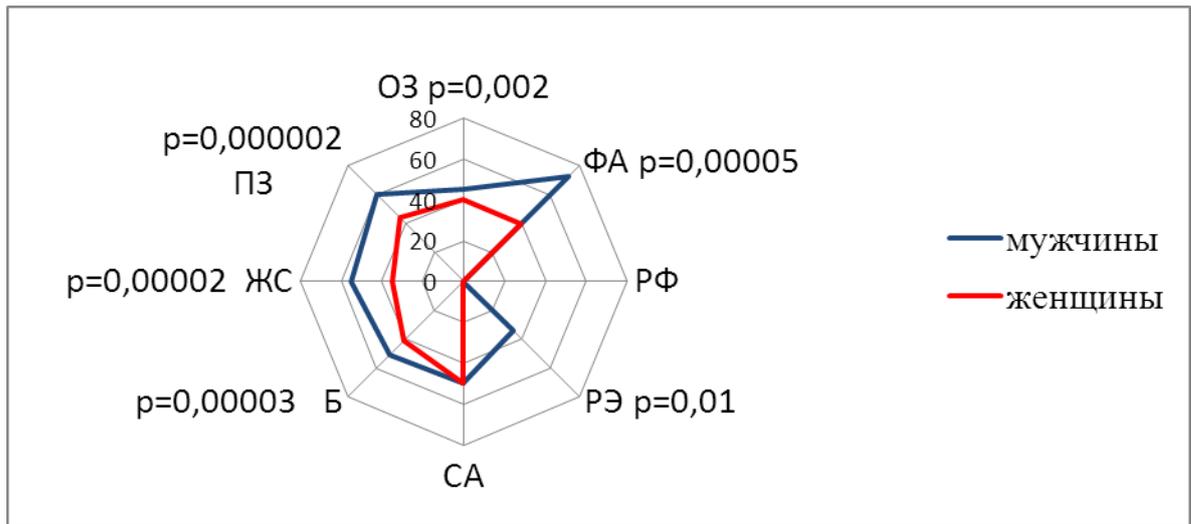
Диаграмма наглядно демонстрирует достоверное снижение показателей КЖ у женщин относительно мужчин по 7 шкалам (достоверность определена с помощью теста Манна-Уитни для ненормального распределения признака в выборке), сопоставимость уровня КЖ наблюдается лишь по шкале СА у лиц обоих полов.

Анализируя гендерные различия пациентов по КЖ, отметим, что в молодом возрасте (рисунок 60) пациенты обоих полов одинаково оценивают состояние своего здоровья (шкала ОЗ), с увеличением возраста у женщин этот показатель становится ниже, чем у мужчин (достоверно для среднего возраста) (рисунок 61). ФА, оцениваемая пациентами, во все возрастные периоды выше у мужчин (различия достоверны для среднего и пожилого возраста). Показатели по шкале РФ невысоки у обоих полов, недостоверно ниже у женщин в молодом возрасте и

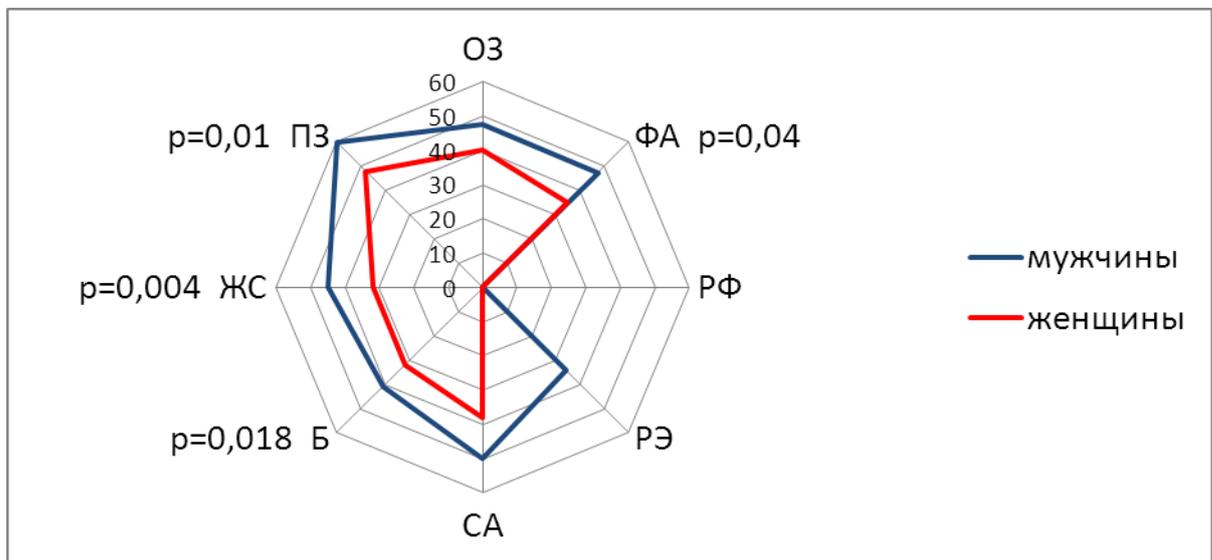
сравнимы с мужчинами в среднем и пожилом возрасте (медиана шкалы – 0 баллов) (рисунок 62). Эмоциональное состояние женщин в большей мере влияет на выполнение повседневной активности, о чём свидетельствуют их более низкие показатели по шкале РЭ, по сравнению с мужчинами, во все возрастные периоды (различия достоверны для среднего и пожилого возраста). Уровень социальной активности (шкала СА) у женщин достоверно ниже в молодом и пожилом возрасте и сравним с таковым показателем у мужчин среднем возрасте. Ограничение физической активности из-за боли (шкала Б) присуще женщинам в большей степени, чем мужчинам во всех возрастных группах. Жизненная активность (шкала ЖС) женщин с МС достоверно снижена в любом возрасте по сравнению с мужчинами с МС. Психологическое неблагополучие женщин с МС выражается снижением показателя КЖ по шкале ПЗ по сравнению с мужчинами (разница достоверна для среднего и пожилого возраста). Таким образом, КЖ по большинству показателей у мужчин с МС выше, чем у женщин с МС, и имеет свои особенности в различные возрастные периоды, а также динамику по мере старения организма.



**Рисунок 60. Гендерные особенности КЖ пациентов молодого возраста с МС**



**Рисунок 61. Гендерные особенности КЖ пациентов среднего возраста с МС**



**Рисунок 62. Гендерные особенности КЖ пациентов пожилого возраста с МС**

Коморбидность, оцененная с помощью индекса коморбидности Чарлсон, достоверно коррелировала со следующими шкалами КЖ (таблица 34). В таблице представлены только те шкалы КЖ, которые продемонстрировали значимые достоверные корреляции.

Из 8 шкал КЖ наибольшее влияние коморбидности испытывают 4 из них: коморбидность затрудняет физическую активность, влияет на общее здоровье, ролевое эмоциональное и физическое функционирование.

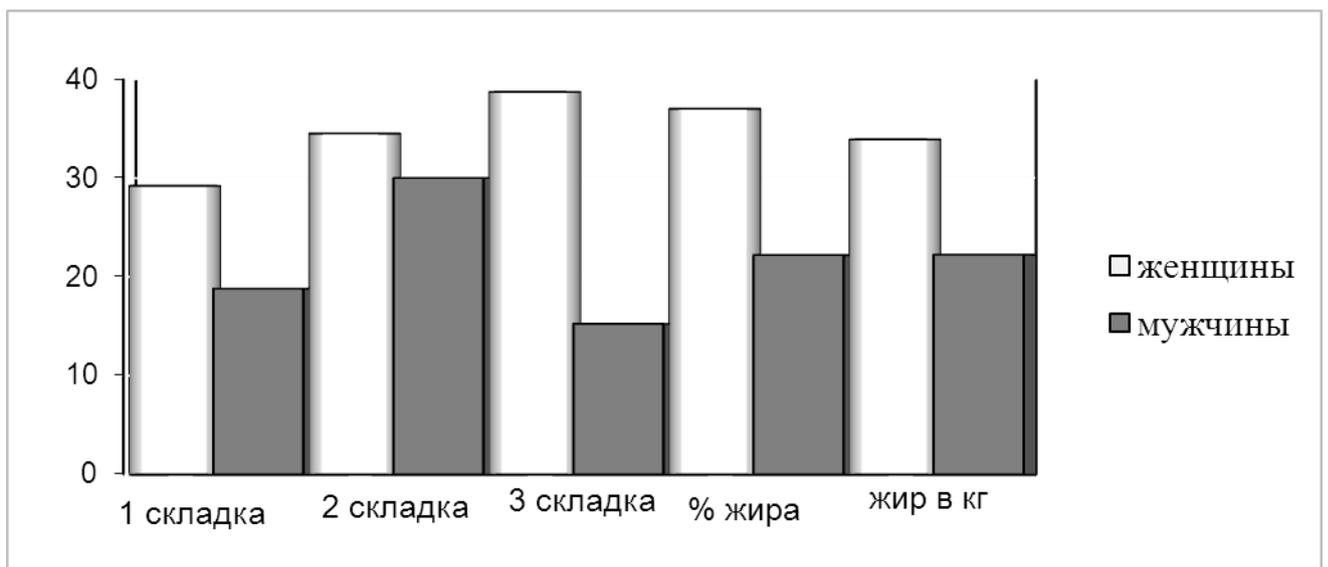
**Корреляционные взаимосвязи Индекса Коморбидности и шкал КЖ**

шкала	Все пациенты		мужчины		женщины	
	г	р	г	р	г	р
ОЗ	-0,2	0,0005	-0,28	0,04	-0,16	0,01
ФА	-0,3	0,000001	-0,6	0,000004	-0,25	0,0001
РФ	-0,17	0,002	-0,46	0,0006	-0,08	0,2
РЭ	-0,21	0,0003	-0,48	0,0003	-0,14	0,02

## Глава 6. ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВНОГО ОБМЕНА И АНАЛИЗ СОСТАВА ТЕЛА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Для выявления факторов, влияющих на энерготраты покоя у лиц с МС, изучение RMR с помощью портативного метабологафа Fitmate MED проведено у 70 пациентов с МС (57 женщин, 13 мужчин), страдающих АГ и ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения. Пациенты с МС, перенесшие ИМ, имеющие ХСН не обследовались в данном направлении, дабы исключить влияние различных дополнительных факторов на потребление кислорода.

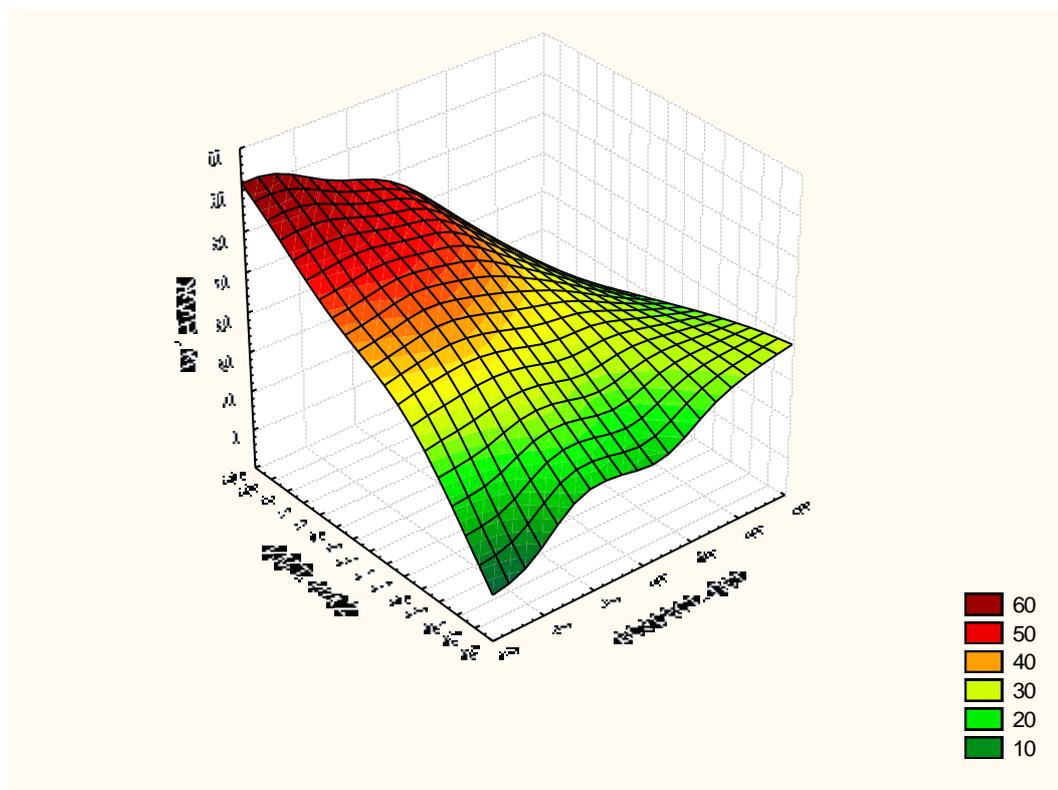
Анализ состава тела показал следующие результаты (рисунок 63). При проведении калиперометрии выявлено, что толщина подкожного жира больше у женщин с характерным распределением, толщина подкожного жира на бедре достоверно выше у женщин, чем у мужчин ( $p=0,0001$ ), также достоверно выше у женщин ( $p=0,0001$ ) толщина 1-ой складки (у женщин измеряется по задней поверхности плеча, у мужчин – в области большой грудной мышцы). Содержание жира достоверно выше было у лиц женского пола, как в килограммах, так и в процентах ( $p=0,001$  и  $p=0,000001$  соответственно).



**Рисунок 63. Результаты калиперометрии и содержание жира в организме**

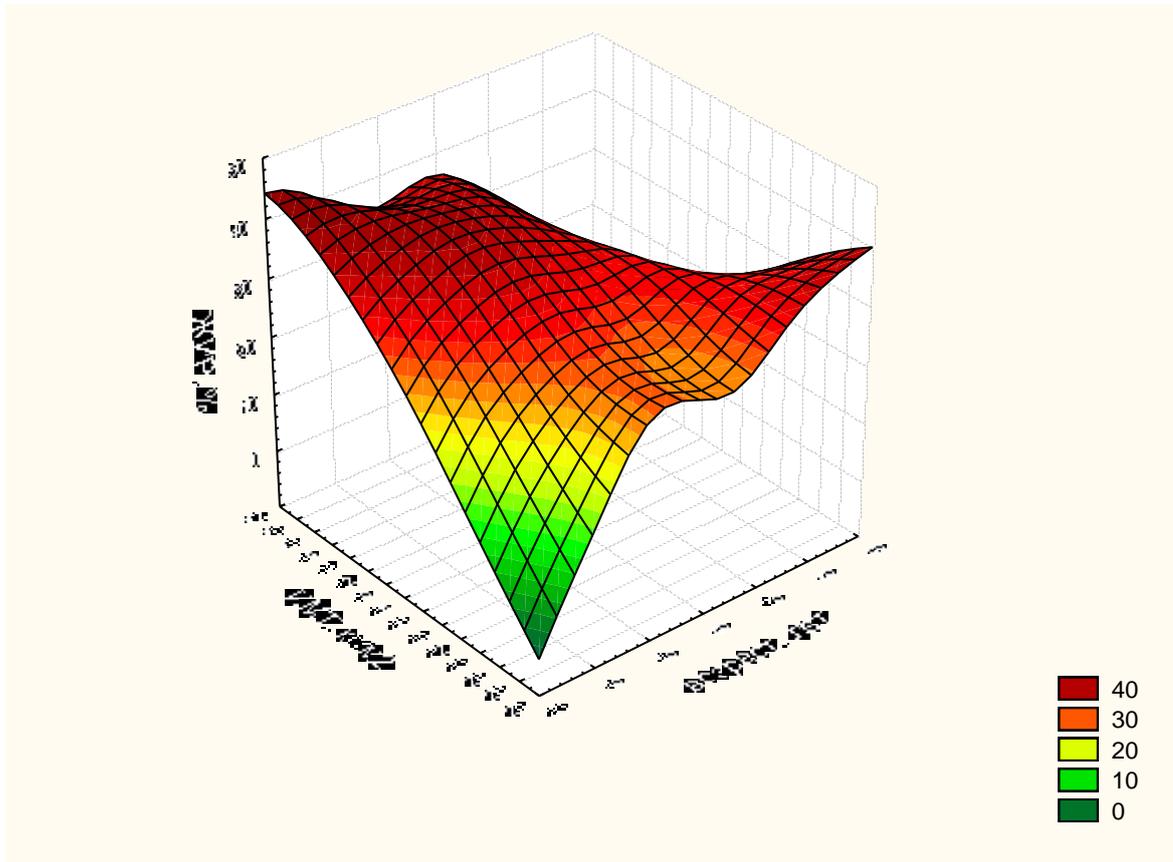
При проведении корреляционного анализа выявлено, что процентное содержание жировой ткани коррелирует с основными антропометрическими показателями ИМТ ( $r=0,64$ ,  $p=0,002$ ,  $r=0,44$ ,  $p=0,0004$  у мужчин и женщин соответственно), ОТ ( $r=0,59$ ,  $p=0,006$  у мужчин), уровнем САД ( $r=0,6$ ,  $p=0,0000004$ ) и ДАД ( $r=0,54$ ,  $p=0,00005$ ) у женщин. Кроме того у мужчин процентное содержание жира в организме ассоциировалось с НУО ( $r=0,5$ ,  $p=0,021$ ), повышением эхогенности печени ( $r=0,6$ ,  $p=0,023$ ). Помимо указанных взаимосвязей более высокое содержание жира в кг ассоциировалось с уровнем СРБ у женщин ( $r=0,31$ ,  $p=0,026$ ), показателями КДР и КСР ЛЖ ( $r=0,57$ ,  $p=0,01$ ,  $r=0,48$ ,  $p=0,047$  соответственно) у женщин, с толщиной МЖП и ЗСЛЖ у мужчин ( $r=0,59$ ,  $p=0,03$ ,  $r=0,6$ ,  $p=0,028$  соответственно).

Представленный на рисунке 64 3D график наглядно демонстрирует снижение содержания количества жировой ткани с увеличением возраста пациента, максимально же количество жира у лиц молодого-среднего возраста с ИМТ  $>40 \text{ кг/м}^2$ .



**Рисунок 64. Изменение количества ЖТ в зависимости от ИМТ и возраста**

Следующий рисунок наглядно демонстрирует так называемое саркопеническое ожирение, развивающееся по мере старения организма и сопровождающееся снижением мышечной массы, а значит возрастанием процентного содержания жировой ткани (рисунок 65).

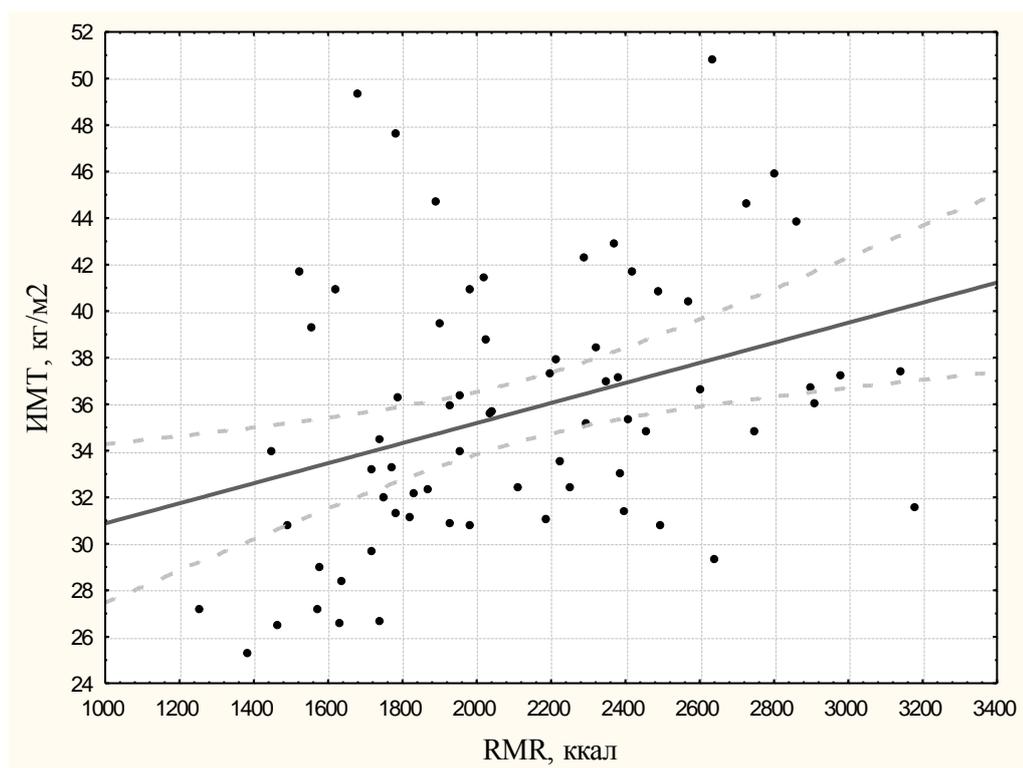


**Рисунок 65. Изменение процентного содержания ЖТ  
в зависимости от ИМТ и возраста**

Получены достоверные различия лиц с МС по сравнению с контрольной группой без АО по содержанию жира: 32,05(23,6;41,8) кг против 14,9(12,7;22,6)кг или 33,5(29;40,3)% против 25,6(23,4;30)% ( $p=0,0028$  и  $p=0,00059$  соответственно).

Измеренный методом непрямой калориметрии показатель основного обмена (RMR) колебался от 1254 до 3180 ккал и составил в среднем 2021 (1741; 2407)ккал 122 (110; 138)%.

У мужчин RMR достоверно выше, чем у женщин: 2396 (2227; 2601)ккал против 1955 (1720; 2369)ккал ( $p=0,018$ ). Показатель RMR в процентах от должного составил у мужчин 110,5 (101,5; 125,5)%, у женщин – 126 (114; 138)%. Уровень RMR у мужчин коррелировал с ИМТ ( $r=0,59$ ,  $p=0,03$ ) (рисунок 66), с уровнем САД ( $r=0,57$ ,  $p=0,049$ ), ЧСС ( $r=0,67$ ,  $p=0,015$ ), а также с качеством жизни по шкале ФА ( $r=-0,75$ ,  $p=0,019$ ) и с наличием экстернального ТПП ( $r=-0,72$ ,  $p=0,007$ ). У женщин RMR показал следующие корреляционные взаимосвязи: с возрастом ( $r=-0,27$ ,  $p=0,03$ ), с ИМТ ( $r=0,44$ ,  $p=0,0006$ ), с ОТ ( $r=0,46$ ,  $p=0,0003$ ), с уровнем САД и ДАД ( $r=0,35$ ,  $p=0,01$ ,  $r=0,35$ ,  $p=0,01$  соответственно), уровнем ТГ ( $r=0,44$ ,  $p=0,0008$ ), уровнем ЛПВП ( $r=-0,33$ ,  $p=0,01$ ), уровнем глюкозы крови ( $r=0,28$ ,  $p=0,04$ ).



**Рисунок 66. Корреляция RMR с ИМТ при метаболическом синдроме**

В контрольной группе RMR составил 1555(1272;1871) ккал или 109,5(105;125)%, что достоверно меньше, чем при МС ( $p=0,024$ ).

Таким образом, показано достоверное увеличение RMR с нарастанием ИМТ, абдоминальным характером ожирения, содержанием жира в организме.

## Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Во всем мире и в Российской Федерации отмечается неуклонный рост распространенности избыточной массы тела и ожирения [61]. Однако, индекс массы тела давно перестал быть критерием метаболического неблагополучия. Внимание врачей привлекают лица с нормальным ИМТ, но повышенными отложениями висцерального жира. И, наоборот, в современных научных публикациях встречается термин «метаболически здоровые лица с ожирением» [279]. Y.C. Hwang et al. показано, что это - транзиторная стадия, которая у 2/3 лиц перейдет в метаболические нарушения в течение 10 лет и предикторами такой конверсии станут инсулинорезистентность, дислипидемия, выраженные висцеральные абдоминальные отложения, женский пол [373].

М.Н. Мамедов придерживается концепции, что АО это важный компонент МС, но в некоторых случаях МС может протекать с нормальными показателями ОТ как среди женщин, так и среди мужчин [50]. Исследованиями Чубриевой С.Ю. показано, что у женщин проявления МС могут быть на фоне должной массы тела и при гиноидном распределении жировой ткани [91].

Анализируя данные литературы, становится очевидным, что именно распределение жировой ткани играет главную роль в формировании и прогрессировании метаболических, клинико-функциональных нарушений.

С целью изучения структуры МС, последовательности появления его компонентов, а также для оценки роли локальных висцеральных жировых депо (абдоминального, эпикардального, липоматоза МПП) в развитии коморбидности при МС было обследовано 803 пациента. Контрольную группу составили 70 человек без абдоминального ожирения (ОТ у женщин  $\leq 80$  см, у мужчин  $\leq 94$  см).

Среди обследованных нами пациентов с МС присутствовали лица с ДМТ, но при этом ОТ соответствовала абдоминальному типу отложения жира. Также заслуживает внимания факт наличия у 51,9% мужчин с МС избыточной массы тела, частота встречаемости которой возрастает по мере старения пациентов. У женщин с МС с возрастом так же появляется тенденция к увеличению доли лиц с ИзМТ. Саркопеническое ожирение пожилых с МС протекает на фоне должной

массы тела. Важность полученной информации заключается в том, что незначительный избыток массы тела остается без внимания как самого пациента (уже имеющего МС), так и врача. На примере кавказской популяции показана ассоциация саркопенического ожирения с МС и системным воспалением по уровню СРБ [334].

Говоря о структуре МС обследованных больных, следует отметить, что все пациенты в нашем исследовании имели АГ в качестве дополнительного критерия МС (ВНОК, 2009г.). Среди других компонентов МС частота гипертриглицеридемии была максимальна в молодом возрасте как у женщин, так и мужчин, частота НУО максимальна у мужчин в среднем возрасте и у женщин в пожилом (НУО включают в себя не только СД 2 типа, но и НТГ, НГН). Что касается такого критерия МС, как  $\uparrow$ ЛПНП, то у женщин наиболее часто он встречался в пожилом возрасте, у мужчин - в молодом возрасте. Компонент  $\downarrow$ ЛПВП- закономерно чаще встречался у женщин в старческом возрасте (69,5%), у мужчин – в пожилом. Проведенный возрастно-половой анализ структуры МС позволяет определить группы лиц для ранней диагностики МС: необходимо активнее выявлять  $\uparrow$ ТГ у лиц молодого возраста (исследуя липидный спектр, а не ограничиваться только уровнем ОХС), акцентировать внимание на своевременной диагностике НУО в среднем и пожилом возрасте (повторное исследование тощаковой гликемии, ПГТТ, гликозилированный гемоглобин).

При анализе возможных комбинаций компонентов МС (всего из выявлено 15) установлено, что кластер АО+АГ+ $\uparrow$ ЛПНП ассоциировался с наличием АГ без ИБС, кластер АО+АГ+ $\downarrow$ ЛПВП ассоциировался с наличием ИМ в анамнезе у мужчин, сочетание всех 6 компонентов МС по критериям ВНОК – с ИМ в анамнезе у женщин.

Основным компонентом МС является абдоминальное ожирение, в связи с чем мы разделили пациентов в зависимости от длительности АО на группы: стаж АО до 5 лет, 5-10 лет и более 10 лет. Подобное разделение пациентов на группы позволило выявить, что с увеличением длительности АО в первую очередь возрастает частота НУО в целом и СД 2 типа в частности. Таким образом, ранняя

коррекция избытка массы тела и ожирения если не предотвратит развитие НУО, то хотя бы отдалит дебют заболевания на более поздний возраст. Следует отметить, что пациенты, разделенные по стажу ожирения, не отличались достоверно по возрасту между собой, а индекс коморбидности нарастал от первой группы к третьей, это позволяет сделать вывод о существовании связи коморбидности с длительностью ожирения независимо от возраста. Важен так же и тот факт, что между группами не было достоверных различий по ИМТ.

НУО – одна из важных составляющих МС, оказывающих влияние на прогноз, в связи с чем особенно важно было впервые диагностировать 69 случаев НТГ и 74 случая НГН в проведенном нами исследовании. Худший прогноз при наличии НУО обусловлен выявлением у женщин с НУО достоверно более высокого ИМТ, ОТ, длительности АО и АГ, большей гипертрофии миокарда ЛЖ, достоверно худших показателей липидного спектра и уровня МК. У женщин с НУО достоверно чаще встречались ЖКБ, НАЖБП, стеатоз поджелудочной железы. Стеатоз поджелудочной железы является с одной стороны проявлением локального отложения висцеральной жировой ткани при НУО, с другой стороны – может приводить к нарушению выработки инсулина в поджелудочной железе и развитию НУО. У мужчин с НУО также достоверно выше ОТ, ИМТ, уровень ТГ и гипертрофия миокарда ЛЖ - каждый из этих показателей является самостоятельным фактором кардиоваскулярного риска.

Среди всех случаев СД 2 типа в проведенном нами исследовании у 25 мужчин и 28 женщин СД был диагностирован впервые, у остальных больных стаж заболевания составил 8(4;15)лет. При анализе особенностей женщин с впервые выявленным СД 2 типа было установлено, что их возраст достоверно выше, а СКФ достоверно ниже, чем у женщин с ранее диагностированным диабетом. Этот факт может иметь несколько объяснений. С одной стороны, закономерно снижение фильтрационной способности почек с возрастом, с другой стороны, в основе может лежать латентное течение диабета и поздняя его диагностика, поскольку при анализе амбулаторных карт и расспросе больных выяснялась недооценка предшествующих изменений тощаковой гликемии, за которыми не последовало

ни рекомендаций, ни дополнительных обследований, ни консультации эндокринолога. Поэтому факт возможного недиагностированного, нелеченного по сути СД 2 типа, приведшего снижению функции почек, невозможно полностью исключить. Пациентов с впервые выявленным СД 2 типа также отличает экстернальный ГПП по сравнению с лицами с ранее диагностированным СД 2 типа, которые в большинстве своем следуют диетическим рекомендациям.

Напротив, мужчины с впервые выявленным СД достоверно моложе, имеют достоверно более высокий уровень АЛТ и МК. Что касается повышения сывороточного уровня АЛТ у пациентов с впервые выявленным диабетом, то в одном из зарубежных исследований повышенный уровень АЛТ явился предиктором СД 2 типа у лиц с АГ [200]. В другом исследовании, опубликованном в 2016 году, выявлено, что даже пограничные значения сывороточной АЛТ и  $\gamma$ -ГТП (но не АСТ) являются независимыми факторами риска НГН и СД 2 типа [327]. Связь повышенного уровня АЛТ в крови с риском СД 2 типа также подтверждена и другими исследователями [228,230].

В литературе описаны прямые диабетогенные, гипертензивные и кофеиноподобные эффекты МК [5]. Гиперурикемия связана с увеличенной продукцией свободных кислородных радикалов. Известно, что процесс образования МК из ксантина идет при участии ксантиноксидазы. В ходе этой реакции генерируются супероксидные анион-радикалы - инициаторы липопероксидации. Не исключено, что связь гиперурикемии с сахарным диабетом отчасти опосредована через ксантиноксидазу: высокая активность этого фермента в бета-клетках островков Лангерганса способна через активацию свободно-радикального окисления нарушать секрецию инсулина [15]. Ранее была изучена связь гиперурикемии с компонентами МС на уровне популяции [15], результаты этой работы позволили сделать вывод о гиперурикемии - как индикаторе гормонально-метаболических сдвигов атеро- и диабетогенной направленности, что подтверждается современными исследованиями [32,332]. В публикациях последних лет активно обсуждаются вопросы взаимосвязи уровня МК и артериальной гипертензии [371], гиперурикемии и диабета [370], гиперурикемии

отводится роль предиктора СД 2 типа, повышение уровня МК присутствует на ранних стадиях нарушения углеводного обмена и связано с микро- и макроваскулярными осложнениями диабета на поздних стадиях [137,305,370]. При исследовании иранской популяции пациентов с СД 2 типа выявлено превалирование МС и его компонентов с увеличением уровня МК [127]. В исследовании Rancho Bernardo Study [101] показано, что смертность от всех причин независимо связана с гиперурикемией, но смертность от ССЗ связана с ней только у лиц с нарушением толерантности к глюкозе.

Результаты проведенного корреляционного анализа показывают достоверные корреляции уровня МК с компонентами МС: ОТ, НУО, ТГ, а также с толщиной ИАЖ, наличием ЖКБ, уровнем АСТ, АЛТ; у лиц без НУО гиперурикемия коррелирует с уровнем СРБ. В работе А.А. Ал-Нувайрах подчеркивается [3], что ассоциация МС и гиперурикемии сопровождается эндотелиальной дисфункцией, одним из проявлений которой является увеличение содержания СРБ. Согласно другим данным, МК связана с уровнем ТГ, однако независимо от уровня инсулина натощак и ожирения, показывая, что механизм, лежащий в основе этой связи, только частично относится к инсулинорезистентности и ожирению [204].

До сих пор нет однозначного ответа на вопрос: является ли мочевая кислота непосредственной причиной развития заболеваний сердечно-сосудистой системы или маркером установленных сердечно-сосудистых факторов риска [57]. Однако, данные литературы и полученные нами данные подтверждают обоснованность включения гиперурикемии Zimmet в состав МС [384].

Согласно литературным данным, последовательность появления компонентов МС различна [52,90,366]. В связи с этим мы проанализировали группы пациентов в зависимости от возраста начала АО, а не от длительности АО как такового. У женщин таких групп получилось три: 1 группа отметила развитие АО после родов, у большинства из них АГ развилась после беременности, осложнённой гестозом. 2 группа пациенток указала на развитие АО в перименопаузе и у женщин 3 группы АО и АГ развились за 10 лет до менопаузы без связи с беременностями и родами. При проведении сравнительного анализа клинико-

анамнестических и лабораторных данных между группами женщин выявлено, что женщины с послеродовым МС обладали самым неблагоприятным метаболическим профилем по ИМТ, ОТ, уровню ЛПНП (различия между группами достоверны). И к сожалению, именно эта группа выпадает из поля зрения терапевта и кардиолога в связи с необращаемостью пациенток к врачам амбулаторно-поликлинического звена, в связи с отсутствием преемственности между гинекологом женской консультации и участковым терапевтом поликлиники. Так же при сборе анамнестических данных выяснено, что женщины с послеродовым МС достоверно чаще имели отягощенную наследственность по ожирению, СД 2 типа и АГ по сравнению с перименопаузальным МС, достоверно большее количество беременностей, чем в 3 группе. Группа с послеродовым МС оказалась неблагополучной и по количеству компонентов МС – отмечено преобладание 5-компонентного МС (36,1% случаев). Из других результатов анализа гинекологического анамнеза женщин с МС следует отметить ассоциацию ранней и преждевременной менопаузы с курением и уровнем ДАД.

Таким образом, послеродовой метаболический синдром развивается у женщин с отягощенной наследственностью по ожирению и сахарному диабету 2 типа, характеризуется повышением ЛПНП и ТГ в крови, тогда как для постменопаузального метаболического синдрома характерно снижение уровня ЛПВП. Сердечно-сосудистый риск женщин нарастает с увеличением количества беременностей пациенток, увеличением длительности АО, с понижением уровня ЛПВП, с наличием раннего климакса на фоне гистерэктомии. Полученные данные позволяют определить группы риска по развитию МС среди женщин и наметить мероприятия по первичной профилактике, что позволит снизить сердечно-сосудистый риск пациенток.

Аналогичный анализ у лиц мужского пола проведен после разделения пациентов на 2 группы – с манифестацией АО до 40-летнего возраста и после 40 лет. Эти 2 группы пациентов не отличались по ОТ, но мужчины с ранним дебютом ожирения имели достоверно более высокий ИМТ, что свидетельствует о различном распределении жировой ткани. Одинаковый стаж АГ в группах

мужчин и достоверно более молодой возраст мужчин в 1 группе свидетельствует о более раннем дебюте АГ при раннем развитии ожирения. Не смотря на то, что ИБС достоверно чаще выявлялась во 2 группе (достоверно старший возраст), ПИКС достоверно чаще встречался в 1 группе мужчин.

Наш интерес к висцеральным депо жировой ткани заключается в выяснении их роли в развитии коморбидности при МС.

Впервые Armellini применил УЗИ для определения толщины подкожного и интраабдоминального жира [357,365], показав корреляционную взаимосвязь своих результатов с показателями КТ-исследования распределения жировой ткани.

Согласно изложенным в иностранной литературе методикам было проведено измерение толщины ПКЖ и ИАЖ, ПреПЖ. По результатам измерений подкожные жировые депо достоверно больше развиты у женщин, чем у мужчин, что согласуется с данными литературы, в тоже время толщина ИАЖ достоверно выше у мужчин с МС, достигая максимума 106 мм. Толщина ИАЖ достоверно коррелировала с основным компонентом МС - ОТ, с ИМТ. Кроме того, толщина ИАЖ ассоциировалась с количеством компонентов МС, ремоделированием и гипертрофией миокарда ЛЖ, с нарушением диастолической функции ЛЖ. Повышение толщины ИАЖ сопровождалось развитием коморбидной патологии: НАЖБП, ЖКБ, грыж передней брюшной стенки и снижением ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> у пациентов без бронхообструктивных заболеваний.

Как установлено ранее [369,375], абдоминальное ожирение характеризуется толщиной ИАЖ более 47,6 мм у мужчин и более 35,5 мм у женщин. Разделение пациентов на группы в зависимости от значения данного показателя ещё раз подтвердило роль ИАЖ в развитии НУО, стеатоза печени и поджелудочной железы, атеросклероза сонных артерий, нарушений ФВД и пищевого поведения. Примечательно, что среди лиц без АО в контрольной группе у 7 мужчин и 4 женщин толщина ИАЖ превысила указанные значения (47,6 мм и 35,5 мм), что позволяет назвать данных пациентов «метаболически нездоровыми без ожирения», при этом ИК у них был достоверно выше у лиц женского пола, чаще

встречался ПИКС и гипертрофия миокарда ЛЖ была более выраженной. Также о метаболическом неблагополучии лиц без МС свидетельствует индекс VAI, который продемонстрировал положительные корреляционные связи с толщиной ИАЖ у мужчин контрольной группы. Тот же индекс дисфункции жировой ткани (VAI) коррелировал у лиц с МС с НУО, ИМ, количеством компонентов МС и ИК Чарлсон. Полученные нами данные согласуются с исследованиями Р.А.Либис, Е.Н.Исаевой [48], которые обнаружили положительные корреляционные связи VAI с АД, гликемией натощак, уровнем ЛПНП и отрицательные связи с уровнем адипонектина, по результатам множественного регрессионного анализа VAI явился независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений МС и фактором риска развития СД 2 типа.

Таким образом, интраабдоминальное депо жировой ткани коррелирует с основным компонентом МС - величиной окружности талии, количеством компонентов МС, с гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией левого желудочка. Интраабдоминальная аккумуляция жира предрасполагает к развитию патологии печени и желчного пузыря, грыж брюшной стенки, развитию нарушений углеводного обмена, нарушению функции внешнего дыхания.

В Консенсусе Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом появился раздел, посвященный эпикардиальному ожирению, как маркеру МС [37]. Это стало возможным благодаря уточнению его роли в сердечно-сосудистой заболеваемости работами отечественных и иностранных авторов [25,26,76,93,96,217,232], установивших роль ЭЖ в развитии атеросклероза коронарных артерий, рестеноза коронарных артерий после проведения чрескожных коронарных вмешательств.

Толщина ЭЖ в исследовании оказалась достоверно больше у женщин, чем у мужчин ( $p=0,003$ ), что согласуется с данными литературы [182]. У обследованных нами пациентов с МС толщина ЭЖ коррелировала с ОТ, ИМТ, гипертрофией ЛЖ, НАЖБП (у мужчин), с липоматозом МПП, стеатозом поджелудочной железы при СД 2 типа и постпрандиальной гликемией при СД 2 типа.

Эпикардальное ожирение по праву становится одним из компонентов МС вследствие корреляции с основным его компонентом – ОТ, другими висцеральными депо жировой ткани.

В литературе толщина ЭЖ  $\geq 7$  мм рассматривается как фактор риска ИР [93], среди наших пациентов с МС таких было 85,3%, при этом толщина ЭЖ  $\geq 7$  мм ассоциировалась с длительностью АГ, уровнем САД и ДАД.

Чтобы оценить влияние эпикардального ожирения на структурно-функциональные показатели сердца при ЭхоКГ, пациенты были разделены на имеющих ИМ в анамнезе и без ИМ. В группе лиц с ИМ толщина ЭЖ достоверно коррелировала с размерами ПП, ЛП, степенью митральной регургитации, систолическим АД в легочной артерии, не показав ассоциаций с ОТ и ИМТ. В тоже время у лиц без ИМ по мере нарастания толщины ЭЖ снижалась ФВ ЛЖ.

Таким образом, своевременная ультразвуковая визуализация эпикардального жирового депо необходима для ранней диагностики коморбидной патологии. Согласно полученным результатам, определение ЭЖ с помощью трансторакальной ЭхоКГ является простой процедурой, позволяющей визуализировать висцеральную жировую ткань, дать ей количественную оценку и использовать этот критерий, как важный дополнительный маркер кардиометаболического риска пациентов.

В отечественной литературе отсутствуют данные о липоматозе МПП и его клинической значимости. В тоже время зарубежные публикации с 1964 года говорят об ассоциации ЛГМПП с ожирением [130,251,339], более старшим возрастом [251], предсердными аритмиями [220,247,250,251,339], симптомами обструкции [249,267] и внезапной смертью [135], что несомненно имеет важно клиническое значение, несмотря на невысокую частоту ЛГМПП в популяции – от 2 до 8% [135,251,326]. Это побудило нас включить в комплексное обследование локальных жировых депо при МС определение толщины МПП при её липоматозе, а также ввиду отсутствия в нашем распоряжении методик прижизненной биопсии МПП – оценить толщину МПП при аутопсии.

ЛГМПП диагностировалась при толщине МПП более 10 мм. У обследованных пациентов с МС максимальная толщина МПП у мужчин достигала 21 мм, у женщин – 17 мм, в то время как в иностранной литературе наибольшее внимание уделено более выраженному липоматозу [251]. И вновь, как и другие локальные висцеральные жировые депо, толщина МПП при липоматозе коррелировала с величиной ОТ. Толщина МПП была достоверно выше в группе МС по сравнению с группой контроля, выше была и частота встречаемости ЛГМПП при МС – 18% против 7%. Самым важным влиянием изменения структуры МПП при липоматозе, на наш взгляд, представляется развитие наджелудочковых нарушений ритма, что и было показано в нашем исследовании для женщин (толщина МПП достоверно коррелировала с количеством наджелудочковых экстрасистол по ХМ ЭКГ), при этом у мужчин толщина МПП коррелировала достоверно с максимальной ЧСС в дневные часы по ХМ ЭКГ. Анализ с помощью U-теста Манна-Уитни между двумя группами в зависимости от наличия или отсутствия липоматоза показал ассоциацию ЛГМПП с СД 2 типа, уровнем ТГ, пароксизмами наджелудочковой тахикардии по ХМ ЭКГ, уровнем ЛПНП, толщиной ПреПЖ у мужчин; а у женщин наличие ЛГМПП коррелировало с возрастом, с наджелудочковой экстрасистолией и протеинурией. У мужчин с АГ без ИБС ЛГМПП ассоциировалась с гипертрофией ЛЖ по ЭхоКГ, диастолической дисфункцией, у пациентов с МС и стенокардией напряжения ЛГМПП ассоциировался с толщиной ЭЖ и ИАЖ.

Таким образом, мы видим ассоциации ЛГМПП со многими традиционными маркерами кардиоваскулярного риска. Локализация жировых депо в межпредсердной перегородке способствует развитию наджелудочковых нарушений ритма. Результаты статистического анализа диктуют необходимость обязательного проведения ХМ ЭКГ пациентам с толщиной МПП более 10 мм даже при отсутствии диагностированной ИБС.

При патологоанатомическом исследовании МПП и ЭЖ максимальная толщина обоих показателей была 20 мм. Гистологическое исследование подтверждает правильность термина: жировая инфильтрация в МПП была более

выражена, нежели гипертрофия и набухание кардиомиоцитов. Так же при аутопсии толщина МПП коррелировала с толщиной МЖП, массой миокарда ЛЖ (у женщин), у мужчин выявлены достоверные корреляционные связи толщины МПП с уровнем ТГ. Толщина ЭЖ, определенная при аутопсии, ассоциировалась с толщиной миокарда ЛЖ и кальцинозом ЛКА у мужчин, что соответствует данным литературы о роли эпикардального ожирения в атеросклеротическом поражении коронарных артерий [167,186,223,241,287,303].

Комплексное изучение выраженности различных висцеральных депо жировой ткани показало их вклад в развитие сердечно-сосудистой, гастроэнтерологической коморбидности, патологии респираторной системы. Количественно коморбидность оценивалась нами по индексу коморбидности Чарлсон [100]. Установлено, что ИК ассоциировался с длительностью существования компонентов МС: АО, АГ, СД 2 типа. В формирование коморбидности в молодом возрасте вносит вклад ЛГМПП, в среднем возрасте – сниженный уровень ЛПВП. Влияние коморбидности на КЖ пациентов с МС начинает проявляться уже в среднем возрасте у мужчин (шкалы ФА, РФ, РЭ), в пожилом возрасте ИК коррелировал со степенью ЛТ. У женщин молодого возраста ИК коррелирует с НУО (при том, что при расчете ИК учитывается только наличие СД 2 типа, а не НТГ и НГН), в среднем, пожилом и старческом возрастах - с наличием НУО и СД 2 типа. У молодых женщин ИК коррелировал с уровнем МК, что ещё раз подчеркивает роль гиперурикемии в структуре МС. Важной ассоциацией является взаимосвязь ИК с уровнем СРБ и толщиной ИАЖ у женщин среднего возраста. Эти результаты позволяют предположить, что наибольшая выраженность и метаболическая провоспалительная активность интраабдоминального висцерального депо приходится на средний возраст женщин.

Выявлена отрицательная корреляционная связь ИК с ИМТ, что может иметь следующие объяснения: во-первых, это уже упомянутый феномен «парадокса ожирения» и, во-вторых, что более вероятно, это снижение ИМТ по мере старения организма (при этом ИК увеличивается с возрастом).

Таким образом, не выявлено достоверно значимых корреляционных связей ИК Чарлсон с антропометрическими показателями при МС, но из результатов проведенного анализа необходимо отметить достоверные корреляции ИК с висцеральными депо жировой ткани (ИАЖ, ЛГМПП), стажем ожирения, АГ, СД 2 типа (эти связи объясняются не только возрастом пациента), уровнем СРБ у женщин среднего возраста и количеством компонентов МС. Отрицательная корреляционная связь индекса коморбидности с ИМТ при МС требует дальнейшего изучения.

Интерес к НАЖБП в последние годы неуклонно растет [9,23,27], поскольку она является не просто коморбидной патологией при МС, но и его компонентом, играющим не последнюю роль в поддержании инсулинорезистентности. В исследование не включались лица с алкогольным и вирусным поражением печени; рассчитанный при повышении аминотрансфераз коэффициент Де Ритиса был во всех случаях ниже единицы, что характерно для неалкогольного поражения печени. В обследованной нами когорте пациентов с МС частота встречаемости НАЖБП в виде стеатоза и НАСГ была одинакова у мужчин и женщин – около 55%, в контроле частота составила – 12,5% среди мужчин и 10% среди женщин. В недавнем исследовании Г.Е.Ройтберг, посвященном выявлению факторов риска НАЖБП, среди 1985 пациентов 20-65 лет, НАЖБП выявлена у 24,9% пациентов, причем при НАЖБП ожирение по ОТ выявлялось в 78,5% случаев, ожирение по ИМТ – реже в 16,2% [77]. По результатам нашего исследования, НАСГ – удел лиц более молодого возраста с МС, развитие НАЖБП ассоциировано с увеличением ОТ, у мужчин – с повышением ИМТ. Толщина ЭЖ при стеатозе печени была достоверно выше, чем у пациентов без НАЖБП, что соответствует результатам других исследователей [23], у женщин стеатоз печени достоверно ассоциировался с наличием ЛГМПП. При сравнении результатов УЗИ органов брюшной полости при МС с результатами группы контроля обнаружено, что при МС показатели КВР правой доли печени, размер головки поджелудочной железы, размер желчного пузыря были достоверно выше, чем у лиц без АО.

Толщина ИАЖ показала высокую чувствительность в диагностике НАЖБП (100% у женщин и 80% у мужчин), что позволяет максимально не пропустить пациентов с жировой болезнью печени, ассоциированной с висцеральным ожирением. Примечательно, что чувствительность ОТ и ИМТ в прогнозировании НАЖБП гораздо ниже у лиц обоих полов.

Согласно данным литературы, при МС, при АО наблюдаются рестриктивные нарушения ФВД [242,333], нами установлено при проведении СПГ 91 пациенту с МС без бронхообструктивных заболеваний в анамнезе, что факторами, предрасполагающими к нарушению ФВД как по рестриктивному, так и по обструктивному типам относятся у мужчин СД 2 типа, показатель ОТ/ОБ, у женщин – уровень СРБ, толщина ИАЖ, уровень тощачковой гликемии вне зависимости от наличия НУО.

Полученные данные позволяют определить группы риска по развитию нарушений ФВД и наметить мероприятия по их профилактике: необходимо проводить спирометрическое исследование при наличии у больного абдоминального отложения жира, особенно в сочетании с НУО, шире использовать исследование уровня системного воспаления при МС.

Считается, что для абдоминального отложения жира характерна гиповентиляция [72,147,298]. Проведенное нами капнографическое исследование 60 пациентов с МС обнаружило у 73% пациентов гипервентиляционные расстройства. Поиск литературных данных по этому вопросу привел нас к работам Zavorsky G.S. [302], указывающим на плохую компенсаторную гипервентиляцию при морбидном ожирении. Обнаружив корреляционную взаимосвязь между степенью неравномерности дыхания, определяемой при капнографии, и наличием храпа (субъективная жалоба больных), мы обнаружили подобные результаты у зарубежных авторов [123], которые предлагают дневную гипокапнию рассматривать в качестве симптома СОАС. Не менее важным результатом капнографии является выявление ассоциации низкого уровня  $PaCO_2$  на фоне ППГВ со стабильной стенокардией у женщин, что указывает на роль гипокапнии в коронарном ангиоспазме [245]. Отмечено, что на фоне

гипервентиляционных расстройств при МС страдает КЖ – снижено по шкалам РФ, ЖС, ПЗ.

Таким образом, гипервентиляционные нарушения регуляции дыхания не редки при МС и существенно влияют на качество жизни пациентов. Наличие СД 2 типа и длительной АГ способствуют формированию нарушений регуляции дыхания, а у женщин с ИБС гипервентиляция провоцирует приступы стенокардии. Капнография может быть доступным скрининговым методом диагностики нарушений дыхания во сне (по показателям неравномерности дыхания, по динамике уровня  $PaCO_2$  в ходе ППГВ).

Тревожно-депрессивные расстройства сопутствуют метаболическому синдрому и его отдельным компонентам [124,144,154,198,203,336]. Показатель депрессии по шкале Бека в исследуемой нами когорте лиц с МС достоверно не отличался от группы контроля, но при МС преобладали более высокие степени депрессии; с показателем КЖ по 7 шкалам из 8 уровень депрессии находился в обратной корреляционной связи; так же степень депрессии при МС ассоциировалась со степенью ЛТ и СТ. Личностная тревожность пациентов с МС ассоциировалась в свою очередь с КЖ, нарушениями пищевого поведения. Ситуационная тревожность ассоциировалась при МС с величиной ОТ и ИМТ, с ОНМК в анамнезе.

Расстройства пищевого поведения в основном оцениваются психиатрами в крайних степенях своего проявления: булимия и анорексия. Заполнение Голландского опросника пищевого поведения (DEBQ) пациентами с МС показало их заинтересованность в интерпретации результатов, в необходимости разъяснения методов коррекции пищевого поведения. В обследуемой когорте лиц с МС преобладал ограничительный ТПП (60%) и экстернальный (57%), встречались и комбинированные расстройства пищевого поведения, чаще у женщин. По всем типам нарушений пищевого поведения женщины лидировали, несколько чаще встречался экстернальный ТПП у лиц обоих полов. Прослежена взаимосвязь ограничительного ТПП с холецистэктомией в анамнезе, наличием ЖКБ и стеатоза печени. Более частые нарушения пищевого поведения при

НАЖБП были отмечены в недавнем исследовании Г.Е. Ройтберг [77], причем у женщин преобладали эмоциогенный и ограничительный типы, а у мужчин – экстернальный ТПП.

В исследовании эмоциогенный тип нарушения пищевого поведения, так же, как и экстернальный, ассоциировался со степенью депрессии. Кроме того экстернальный ТПП коррелировал с личностной тревожностью пациентов. Женщины с впервые выявленным СД 2 типа характеризовались экстернальным типом нарушения пищевого поведения. С увеличением степени депрессии и ЛТ увеличивалось количество ТПП у одного пациента. В ходе анализа результатов выявлено, что при эмоциогенном и экстернальном ТПП достоверно чаще была отягощена наследственность по СД 2 типа, что, вероятно, указывает с одной стороны на формирование ТПП с детства в семье пациента (не генетические факторы) [165], а с другой стороны на наследование особенностей энергетического обмена в организме и генетическую детерминированность ТПП (генетические факторы), что продемонстрировано в исследованиях с участием близнецов в Швеции [196] и Корее [215]. Данные литературы подтверждают роль культурально-обусловленных стереотипов отношения к приему пищи в развитии экстернального типа расстройства пищевого поведения [78]. И, наконец, при МС по всем шкалам нарушения пищевого поведения были более выражены, чем в группе контроля.

Проанализированы возрастные особенности пищевого поведения. Так, эмоциогенный ТПП у женщин утрачивает свою силу с возрастом. У мужчин от молодого к среднему возрасту уменьшается экстернальное пищевое поведение и нарастает ограничительный ТПП.

Следовательно, определение ТПП является важной составляющей диагностики МС, поскольку коррелирует с патологией пищеварительной системы, с уровнем депрессии и ЛТ пациентов. Кроме того, выяснение типа пищевого поведения при МС поможет индивидуализировать диетотерапию и улучшить её эффективность.

Определения качества жизни позволяет объективизировать влияние заболеваний на ту или иную сферу жизни больных. Как оказалось, наибольший вклад в снижение КЖ при МС приносят длительность ожирения, наличие СД 2 типа, ИМТ, ОТ; такие коморбидные состояния, как БА, ДОА, ПИКС, ОНМК, стабильная стенокардия напряжения ограничивают в первую очередь физическую активность пациентов. Снижение КЖ по шкале СА наиболее выражено при нарушениях пищевого поведения у женщин и при впервые выявленном СД 2 типа. Снижение КЖ по шкале Боли вероятнее всего объясняется наличием ДОА и развитием абдоминального болевого синдрома после холецистэктомии. Гендерные особенности КЖ заключаются в достоверном снижении его по всем шкалам, кроме СА, у женщин в среднем и пожилом возрасте по сравнению с мужчинами того же возраста с МС. В молодом возрасте показатели КЖ не имеют достоверных гендерных различий. Совокупная оценка коморбидности по ИК демонстрирует отрицательное влияние на ФА, ОЗ, РЭ, РФ.

И последнее, что изучалось согласно поставленным задачам исследования – это уровень энерготрат покоя при МС методом непрямой калориметрии с помощью метаболического анализатора Fitmate MED. Публикации последних лет свидетельствуют об интересе к уровню RMR, сообщается, что высокий уровень RMR в пожилом возрасте прогнозирует коморбидность и худший прогноз [173], низкий RMR у тучных в прошлом пациентов показывает риск набора веса [271]. В связи с противоречивостью и немногочисленностью исследований в этом направлении мы провели измерение RMR у 70 пациентов с МС, кроме RMR после калиперометрии метаболограф позволяет по толщине 3-х кожных складок определить процентное и абсолютное содержание жира в организме. Результаты процентного содержания жировой ткани согласуются с развитием саркопенического ожирения по мере старения организма. Так же уровень RMR достоверно выше при МС по сравнению с контролем. Выявлены ассоциации RMR с ИМТ, ЧСС, уровнем САД и ДАД, ТГ, ЛПВП и тощаковой гликемией.

Таким образом, первый опыт применения метаболического анализатора FitmateMED для оценки основного обмена показал информативность и

клиническое значение полученных нами данных. Взаимосвязь уровня RMR с большинством антропометрических показателей позволяет использовать измерение энергозатрат в динамике при снижении массы тела, а сочетание метода непрямой калориметрии и анализа состава тела позволит точнее мониторировать процесс снижения веса.

Висцеральные депо жировой ткани (ИАЖ, ЭЖ, ЛГМПП) имеют огромное клиническое и прогностическое значение, что диктует необходимость включения их визуализации в план обследования следующих категорий пациентов: метаболически здоровые лица с нормальным ИМТ, с отсутствием АО (оцененного по ОТ), при наличии факторов риска ССЗ и отягощенной наследственности по СД 2 типа, ССЗ; лица с избыточной массой тела и ожирением абдоминального характера; с целью вторичной профилактики пациентам с уже диагностированными заболеваниями, ассоциированными с общим ожирением (ИБС, НАЖБП, СД 2 типа).

Существующие на сегодняшний день методики оценки висцеральных депо жира безопасны, неинвазивны, хорошо воспроизводимы и экономичны. Речь идет об ЭхоКГ (определение толщины ЭЖ и МПП), УЗИ брюшной полости (толщина подкожного, преперитонеального, интраабдоминального жира); результаты ультразвуковой визуализации жировых депо могут быть оценены в динамике при снижении массы тела пациента. Хотелось бы подчеркнуть необходимость определения толщины ИАЖ в диагностике НАЖБП, толщины ЭЖ – при диагностике ИБС, толщины МПП – при наджелудочковых нарушениях ритма сердца (и, наоборот, при выявлении бессимптомного липоматоза МПП при ЭхоКГ следует провести суточное мониторирование ЭКГ).

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что метаболический синдром в старческом возрасте (75-90 лет) существует на фоне избыточной массы тела; нарушения углеводного обмена чаще встречаются у мужчин в среднем возрасте (44-60 лет), у женщин - в пожилом (60-75 лет). Гипертриглицеридемия преобладает в молодом возрасте (25-44 лет) у лиц обоих полов. Комбинация компонентов АО+АГ+НУО+↑ЛПНП достоверно ассоциирована с женским полом, у мужчин достоверно чаще отмечены комбинации: АО+АГ+↑ТГ+↓ЛПВП, АО+АГ+↑ТГ+↓ЛПВП+↑ЛПНП, АО+АГ+↓ЛПВП, АО+АГ+НУО, АО+АГ+↑ТГ.

2. Наиболее неблагоприятный метаболический профиль выявлен у женщин с послеродовым ожирением, с перименопаузальным метаболическим синдромом и у мужчин с развитием ожирения в возрасте до 40 лет, при этом индекс коморбидности Чарлсон достоверно нарастает с увеличением длительности абдоминального ожирения, стажа артериальной гипертензии и стажа сахарного диабета.

3. С увеличением толщины интраабдоминального жира достоверно увеличивалась ОТ и количество компонентов МС, частота НУО, нарастала гипертрофия и диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, нарушалась ФВД по обструктивному и рестриктивному типам у пациентов без бронхообструктивных заболеваний в анамнезе.

4. Выявлена достоверная взаимосвязь липоматоза МПП с гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией левого желудочка, с наджелудочковыми нарушениями ритма, с гипертриглицеридемией и повышением ЛПНП, с наличием СД 2 типа. Эпикардальное ожирение ассоциировано с липоматозом МПП, гипертрофией миокарда, со стеатозом поджелудочной железы, с НАЖБП и ранними нарушениями углеводного обмена.

5. Стеатоз печени выявлен у 31,3% мужчин и 32,3% женщин с МС, НАСГ – у 13,4% мужчин и 12,7% женщин с МС. Толщина эпикардального жира у мужчин, а также ОТ, ИМТ, масса миокарда левого желудочка, толщина ИАЖ у лиц обоих полов достоверно меньше при МС без НАЖБП. Показатель толщины ИАЖ

прогнозирует развитие НАЖБП с чувствительностью 80% у мужчин (специфичность 31,6%) и 100% у женщин (специфичность 88,8%).

6. Факторами риска нарушения ФВД при МС являются абдоминальный характер отложения жира (по ОТ, по ОТ/ОБ, по толщине ИАЖ); нарушения углеводного обмена; уровень системного воспаления (СРБ крови). Гипокапнические расстройства вентиляции при МС достоверно ассоциированы с СД 2 типа, стажем АГ, с наличием стенокардии напряжения (у женщин) и достоверно коррелируют со снижением качества жизни по шкалам Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, Жизнеспособность и Психическое здоровье.

7. Нарушения пищевого поведения диагностированы у 86,4% лиц с МС и были более выражены у лиц женского пола. Преобладали ограничительный (60%) и экстернальный (57%) типы пищевого поведения. Ограничительный ТПП достоверно коррелировал с патологией пищеварительной системы (холецистэктомия в анамнезе, ЖКБ, стеатоз печени), экстернальный и эмоциогенный ТПП достоверно коррелировали со степенью депрессии и личностной тревожности.

8. У женщин с МС качество жизни достоверно ниже, чем у мужчин с МС по всем шкалам, кроме шкалы Социальная активность. Качество жизни достоверно ниже при увеличении количества компонентов МС у больного и при наличии НУО, при увеличении длительности и выраженности абдоминального ожирения, длительности АГ, при наличии таких коморбидных состояний, как инфаркт миокарда в анамнезе, стабильная стенокардии напряжения, ОНМК, бронхиальная астма, остеоартроз. Выявлена достоверная обратная взаимосвязь качества жизни со степенью личностной и ситуационной тревожности при МС.

9. Уровень энерготрат покоя при МС достоверно выше, чем у лиц без абдоминального ожирения, также достоверно выше у мужчин, чем у женщин с МС и достоверно коррелирует с ИМТ, уровнем АД у лиц обоих полов, а также с возрастом, ОТ, уровнем ТГ и низким уровнем ЛПВП у женщин при МС.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение толщины ИАЖ следует проводить при УЗИ органов брюшной полости в качестве дополнительного маркера неалкогольной жировой болезни печени.
2. При эхокардиографической визуализации липоматоза МПП (толщина МПП более 10 мм) необходимо проведение Холтеровского мониторирования ЭКГ.
3. Введение исследования уровня С-реактивного белка при МС позволит стратифицировать пациентов по риску развития коморбидной патологии.
4. Капнографическое исследование при метаболическом синдроме рекомендовано как простой, экономичный, неинвазивный метод скрининга синдрома обструктивного апноэ сна.
5. Для эффективной коррекции абдоминального ожирения и профилактики развития коморбидной патологии необходима диагностика депрессивных расстройств и типов нарушения пищевого поведения при метаболическом синдроме.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й выпуск)[Текст] / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет.- 2015.- Т.18, № 1S.-С.1-112.
2. Алмазов, В.А. Нейрогенные механизмы патогенеза гипертонической болезни [Текст]/В.А.Алмазов, И.С.Бродская, Е.В.Шляхто // Терапевтический архив.- 1981.- № 4.- С.121-123.
3. Ал-Нувайрах А.А. Исследование функции эндотелия у больных с подагрой в сочетании с метаболическим синдромом [Текст] / А.А. Ал-Нувайрах, В.В. Тыренков, А.В. Кольцов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2011. - Т.10, №1. - С. 53-58.
4. Артериальная гипертензия и тревожные расстройства [Текст] / О.Д. Остроумова [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 2. – С. 95-99.
5. Аршавский, В.В. Регуляция энергетического обмена и физиологического состояния [Текст]/ В.В.Аршавский, О.А.Нотова, М.П.Шерстнев // Материалы конф.- Пушкино, 1978.- С.145-147.
6. Баклаева, Т.Б. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и профиль адипокинов у больных артериальной гипертензией с различными типами распределения жировой ткани: автореф. дис. ... канд. мед.наук [Текст]: 14.01.04 / Т. Б. Баклаева. - Тюмень, 2015. - 22 с.
7. Беялов, Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности[Текст] /Ф.И.Беялов // Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике: сборник материалов III межрегиональной конференции / под ред. Ф.И.Беялова.- Иркутск, 2009. – С. 47-52.
8. Бубнова, М.Г. Роль ожирения и висцерального жира сердца в запуске сердечно-сосудистого континуума. Клинические эффекты орлистата [Текст]/ М.Г.Бубнова // РМЖ.- 2014.- № 2.- С.116-124.
9. Буеверов, А.О. Неалкогольный стеатогепатит [Текст]/ А.О.Буеверов, М.В.Маевская, Е.Н.Широкова. - М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2005.- 16 с.

10. Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению [Текст] / С.А.Бутрова // РМЖ.- 2001.- №2(9).- С.56–62.
11. Бутрова, С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома [Текст] / С.А.Бутрова, Ф.Х.Дзгоева // Ожирение и метаболизм.-2004.- №1.-С.10-16.
12. Василькова, Т.Н. Роль абдоминального ожирения в прогрессировании вентиляционных и когнитивных нарушений у никогда не куривших людей [Текст] / Т.Н. Василькова, Ю.А.Рыбина // Сб. материалов XI Национального конгресса терапевтов (23-25 ноября 2016 г.)- М., 2016.- С. 27-28.
13. Вёрткин, А.Л. Коморбидность [Текст] / А.Л.Вёрткин, М.А.Румянцев, А.С.Скотников // Клиническая медицина.-2012.- № 10.-С.4-11.
14. Возможности ультразвукового исследования в диагностике висцерального ожирения [Текст] / Н.М. Суляева [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика.- 2012.- № 4.- С. 24-29.
15. Гиперурикемия как составляющая метаболического синдрома X [Текст] / И.В.Мадянов [и др.] // Проблемы эндокринологии.- 1997.- № 6.- С.30-32.
16. Григорян, О.Р. Состояние углеводного обмена у женщин в период менопаузы [Текст] / О.Р.Григорян, Е.Н.Андреева // Сахарный диабет.-2009.-№4.- С.15-20.
17. Губергриц, Н.Б. Патология органов пищеварения при метаболическом синдроме: ”курица или яйцо”? / Н.Б.Губергриц, О.А.Бондаренко // Новости медицины и фармации.- 2013.- № 1-2.- С.10-12.
18. Дедов, И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И.Дедов, М.В.Шестакова.- М.: ООО “МИА”, 2006.- 344с.
19. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога / Р.Г.Оганов [и др.] // Кардиология.- 2005.- №8.- С.38-44.

20. Джериева, И.С. Ассоциация между депрессией и метаболическим синдромом [Текст]/ И.С. Джериева, Н.И. Волкова, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. -2015.-№ 1.-С.62-65.
21. Дорофеенков, М.Е. Выявляемость желчнокаменной болезни в зависимости от наследственной отягощенности в сопоставлении с индексом массы тела у женщин [Текст] / М.Е. Дорофеенков, Г.В. Сухарева// Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. -2006. -№ 1–2.-С. 46.
22. Драенкова, О.В. Влияние избыточной прибавки массы тела за время беременности на состояние сердечно-сосудистой системы женщин в отдаленном периоде после родов [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.06, 14.00.05 / О.В. Драенкова. – М., 2009. - 30 с.
23. Драпкина, О.М. Эпикардальный жир и неалкогольная жировая болезнь печени [Текст] / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Е.М. Чернова // Сердце: журнал для практикующих врачей.- 2012.-№ 4.-С. 235-243.
24. Драпкина, О.М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903)[Текст]/ О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин// РЖГГК. - 2014. - Т.24, №4. - С.32-38.
25. Драпкина, О.М. Эпикардальный жир: нападающий или запасной? [Текст]/ О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Ю.С. Драпкина //Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2013.- № 9(3).-С.287-291.
26. Дружилов, М.А. Роль эпикардальной жировой ткани в прогнозировании субклинических органных поражений и высокого сердечно-сосудистого риска при абдоминальном ожирении: автореф. дис. ... канд. мед.наук[Текст]: 14.01.04 / М.А. Дружилов. - Санкт-Петербург, 2014.- 23с.
27. Егорова, Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога [Текст]/ Е.Г. Егорова, Л.А. Звенигородская, Л.Б. Лазебник // РМЖ. -2005. -Т. 13, № 26. -С.1706–1712.

28. Звенигородская, Л.А. Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем [Текст]/ Л.А.Звенигородская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2007. -№ 1. -С. 5–7.
29. Ивашкин, В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева. - М.: Мед.информ. агентство, 2011. - 220 с.
30. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. [Электронный ресурс] / Компания Эвиденс. – Режим доступа: [//http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf](http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf)
31. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации[Текст]/ В.Т. Ивашкин [и др.]//РЖГГК.- 2015.- № 2.- С.24-42.
32. Кобалава, Ж.Д. Мочевая кислота – ключевое звено кардио-ренального континуума. Часть 1 [Текст] / Ж.Д.Кобалава, В.В.Толкачева // Клиническая фармакология и терапия.- 2003.- № 3.- С.15-19.
33. Кобалава, Ж.Д. Рефрактерная артериальная гипертензия и ожирение [Текст] /Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, А.С.Мильто // Российский кардиологический журнал.- 2002.- № 4.-С.53-57.
34. Козиолова, Н.В. Оптимизация критериев метаболического синдрома. Российский институт метаболического синдрома – согласованная позиция [Текст] /Н.В.Козиолова, А.О.Конради // Артериальная гипертензия.- 2007.- Т.13, № 3.- С.197-198.
35. Кононенко, И.В. Значение комплексного контроля гликемии при сахарном диабете 2 типа [Текст]/ И.В.Кононенко, О.М.Смирнова //Проблемы эндокринологии. – 2010.- № 5.- С.43-51.
36. Консенсус Российских кардиологов и гинекологов: ведение женщин в пери- и постменопаузе с сердечно-сосудистым риском [Текст]/И.Е.Чазова [и др.]// Consilium medicum.- 2008.- Т.1, № 6. -С.5-18.

37. Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом [Текст]// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2013.- № 12 (6).- С. 41-81.
38. Константинов, В.О. Метаболический синдром – болезнь или случайный набор риск-факторов? [Текст] / В.О. Константинов, Я.Р. Сайфулина // Артериальная гипертензия.- 2007.- Т.13, № 3.- С.195-196.
39. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению [Текст] / Е.В.Шляхто [и др.]// Российский кардиологический журнал.- 2016.- № 4(132).- С.7-13.
40. Корочина, И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома (Обзор литературы) [Текст] /И.Э.Корочина //РЖГГК. - 2008. -№1. -С.26-34.
41. Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования [Текст] / В.М.Бондаренко [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2013. - № 1.- С. 31-38.
42. Крысанова, В.С. Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения [Текст]/ В.С. Крысанова, М.В. Журавлева, С.Ю. Сереброва // Русский медицинский журнал. - 2015. - № 26. - С. 1534-1537.
43. Курникова, И.А. Оптимизация системного подхода в реабилитации больных сахарным диабетом с высокой коморбидностью: автореф. дис....д-ра мед.наук [Текст]: 14.01.04, 14.01.02/ И.А.Курникова. - Ульяновск, 2010.- 48с.
44. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения [Текст]/ Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. - М.: Анахарсис, 2009. - 184 с.
45. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога [Текст]/ Л.Б. Лазебник, Л.А.Звенигородская, Е.Г.Егорова // РМЖ.- 2005.- № 26.- С. 1706–1712.

46. Лазебник, Л.Б. Старение и полиморбидность [Текст]/ Л.Б.Лазебник// Consil. med. -2005. -№ 12. -С. 993-996.
47. Лазман, С. С. Значение оценки факторов сердечно-сосудистого риска в прогнозировании ишемической болезни сердца [Текст]/ С.С.Лазман, Л.Л.Берштейн, Ю.Н.Гришкин//Вестник Российской военно-медицинской академии.- 2011.-№ 4(36).-С. 185–194.
48. Либис, Р.А. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений [Текст]/Р.А. Либис, Е.Н. Исаева//Российский кардиологический журнал.-2014.-№ 9.-С.48-53.
49. Личностная тревожность, ишемическая болезнь сердца и метаболический синдром в открытой мужской популяции: распространенность, взаимосвязи [Текст]/ Е.В.Акимова [и др.]// Артериальная гипертензия.-2015.- №21(2).-С.138-144.
50. Мамедов, М.Н. Метаболический синдром в России: распространенность, клинические особенности и лечение/М.Н.Мамедов.- М.: Известия Управления делами Президента Российской Федерации, 2011. - 160 с.
51. Маммаев, С.Н. Депрессивные расстройства и кардиоваскулярные риски у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] /С.Н.Маммаев, Н.Р.Моллаева, Э.В.Давыдова // Медицинский вестник Северного Кавказа.-2016.- Т.11, № 1.- С.96-99.
52. Метаболический сердечно-сосудистый синдром [Текст]/В.А.Алмазов [и др.]. - СПб.: Издательство СПбГМУ, 1999. - 202 с.
53. Метаболический синдром [Текст]/ под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е.Ройтберга.- М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 224 с.
54. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы [Текст]/ Г.А. Чумакова [и др.]// Российский кардиологический журнал.- 2014.- № 3. - С.63-71.

55. Михеева, О.М. Метаболический синдром как проблема полиморбидности [Текст] / О.М.Михеева, И.А.Комиссаренко// Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология.- 2013.-№ 3 (43).- С.10-16.
56. Морбидное ожирение [Текст]/ под ред.акад. РАН И.И.Дедова.- М.: МИА, 2014.- 608 с.
57. Мочевая кислота- маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [Текст]/ Ж.Д.Кобалава [и др.]// Клиническая фармакология и терапия.-2002.-№ 11.- С.32-39.
58. Мычка, В.Б. Женское сердце [Текст] / В. Б. Мычка. – М.: Формат печати, 2012. - 191 с.
59. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению [Текст]/ Е.И.Ткаченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2008.-№ 2. -С. 92–96.
60. Нургазизова, А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий “коморбидность” и “полиморбидность” [Текст]/А.К.Нургазизова // Казанский медицинский журнал.- 2014.- № 2.- С.292-296.
61. Ожирение, избыток массы тела и сердечно - сосудистые заболевания (современные подходы к предупреждению ургентных последствий) [Текст] / Э.В.Каспаров [и др.] // Доктор Ру. - 2012. - № 10. - С. 40-42.
62. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты [Текст]/ под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: МИА, 2006. - 452с.
63. Оздоева, Л.Д. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции [Текст] / Л.Д.Оздоева// Кардиваскулярная терапия и профилактика.- 2003. -№ 2(1). -С. 59-64.
64. Первый опыт изучения энерготрат с помощью 3D-акселерометрии (предварительное сообщение [Текст]) / М.В.Кувшинов [и др.] // Медицинский альманах.- 2011. - №3(16).-С. 172-174.

65. Перова, Н.В. Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции [Текст]/ Н.В.Перова, В.А.Метельская, Р.Г.Оганов // Кардиология.- 2001. -№ 3. -С. 4–9.
66. Петухов, В.А. Липидный дистресс-синдром: методические рекомендации [Текст]/ под ред. акад. В.С. Савельева. - М.: МАКС Пресс, 2006. - 268 с.
67. Плохая, А.А. Влияние висцеральной жировой ткани на клинические и гормонально-метаболические нарушения у больных с абдоминальным ожирением и артериальной гипертонией: дис. ... канд. мед.наук [Текст]: 14.00.03/ А.А.Плохая. –М., 2004.- 79 с.
68. Погосова, Г.В. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и новые возможности её лечения [Текст]/ Г.В.Погосова // Психиатрия и психофармакотерапия.- 2002. -Т.4, № 5. -С.195-198.
69. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») [Текст]/ В.Н. Амирджанова [и др.] // Научно- практическая ревматология. – 2008. – №1. – С. 36-48.
70. Постпрандиальная липемия и инсулинемия у женщин с ожирением и желчнокаменной болезнью [Текст] /Н.А.Поляруш [и др.] // Проблемы эндокринологии. -2006.- № 6.-С.26–30.
71. Проблема коморбидности с учётом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями [Текст]/ О.В.Хлынова [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2013. - № 1. - С.80-86.
72. Прокопьева, С.Н. Функция внешнего дыхания у лиц с избыточной массой тела [Текст] / С.Н.Прокопьева, В.М.Андреев, Л.И.Анчикова // Казанский медицинский журнал. – 1992.- № 1.- С.40-44.

73. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней [Текст]/ И.М.Митрофанов [и др.] // Клиническая медицина. - 2013. -№ 6. - С.26-29.
74. Рекомендации Экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома [Текст]. – Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2007. - № 6 (прил.2).- 22с.
75. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр [Текст]. -М., 2009. -32 с.
76. Ровда, Ю.И. Толщина эпикардального жира как маркер висцерального жировотложения и ранних кардиоваскулярных осложнений ожирения у детей и подростков [Текст]/ Ю.И. Ровда, Н.Н. Миняйлова, Е.Л. Сундукова// Педиатрия.- 2010.- Т. 89, № 5.- С.51-56.
77. Ройтберг, Г.Е. Оценка факторов риска неалкогольной жировой болезни печени [Текст]/ Г.Е.Ройтберг, О.О.Шархун //Лечащий врач.- 2017.- № 1.- С.58-61.
78. Салмина-Хвостова, О.И. Расстройства пищевого поведения при ожирении: эпидемиологический, клинико-динамический, превентивный, реабилитационный аспекты: автореферат дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.18 / О.И.Салмина-Хвостова.- Томск, 2008.- 42 с.
79. Самородская, И. Ожирение и рекомендации профессиональных сообществ [Текст]/И.Самородская // Врач.- 2015.-№ 8.-С.2-7.
80. Сейсембеков, Т.З. Функция внешнего дыхания при артериальной гипертонии I и II степени [Текст]/ Т.З.Сейсембеков, И.Ю.Козлова, Г.Т.Смаилова // Терапевтический архив.- 2002.- № 12.- С.27-29.
81. Смулевич, А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях [Текст] /А.Б.Смулевич.- М.: МИА, 2007.-434с.

82. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением [Текст]/ В.А.Бойков [и др.]// Бюллетень сибирской медицины.- 2013.- № 1.- С.86–92.
83. Сучкова, Е.В. К вопросу о способствующих факторах, механизмах развития и лечении жирового гепатоза [Текст]/ Е.В.Сучкова, А.Ю.Горбунов, Я.М.Вахрушев // Медицинский альманах.- 2012.- № 1. -С.73-75.
84. Сысоева, М.С. Динамика клинико-функциональных показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных с сочетанным течением бронхиальной астмы и метаболического синдрома на фоне снижения массы тела: автореф. дис. ... канд. мед.наук [Текст]: 14.01.04 / М.С.Сысоева. - Рязань, 2013. - 24 с.
85. Трошина, Е.А. Стратегия ВОЗ по предотвращению ожирения. Первый день борьбы с ожирением в России [Текст] /Е.А.Трошина // Эндокринология: новости, мнения, обучение.- 2013.-№2.- С.55–60.
86. Учамприна, В.А. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против» [Текст]/ В.А.Учамприна, Т.И.Романцова, М.Ф.Калашникова // Ожирение и метаболизм.- 2012.-№ 2.-С.17-27.
87. Филиппов, Е.В. Факторы риска, неблагоприятные исходы хронических неинфекционных заболеваний и возможности их профилактики в регионе с высоким уровнем смертности: дис. ... д-ра мед.наук: 14.01.04./ Е.В.Филиппов. - Рязань, 2016.- 293 с.
88. Цуканов, В.В. Клинико-биохимическая характеристика заболеваний желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом [Текст]/ В.В.Цуканов, Е.В. Селиверстова, С.А.Догадин // Клиническая медицина.-2005.-№ 4.- С.40–42.
89. Чазова, И.Е. Метаболический синдром [Текст]/ И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. - М.: Медиа Медика, 2004.- 168 с.
90. Чернавский, С.В. Метаболический синдром: прогнозирование вариантов течения и развития кардиоцеребральных осложнений [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.01.04 / С.В.Чернавский. - М., 2012. - 48 с.

91. Чубриева, С.Ю. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ...д-ра мед.наук: 14.00.16, 14.00.05/С.Ю.Чубриева. - Санкт-Петербург, 2009.- 45с.
92. Чумакова, Г.А. Клиническое значение висцерального ожирения [Текст] / Г.А.Чумакова, Н.Г.Веселовская.- М.: ГЭОТАР-Медиа,2016.-160с.
93. Чумакова, Г.А. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение [Текст] /Г.А.Чумакова, Н.Г.Веселовская, А.А.Козаренко// Сердце.- 2011.- № 10(59).- С.143-147.
94. Шиллер М. Клиническая эхокардиография: руководство для врачей[Текст]/ М.Шиллер, М.А.Осипов. – М.: Изд. Практика, 2005.- 344с.
95. Шляхто, Е.В. К вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критериев для оценки распространенности [Текст] / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, О.П. Ротарь // Артериальная гипертензия.- 2009.- Т. 15, № 4.-С. 409-412.
96. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома [Текст] / Г.А.Чумакова [и др.] // Кардиосоматика. - 2012. - № 4.-С. 38–42.
97. Язвенная болезнь и метаболический синдром (механизмы формирования, клинико-инструментальные проявления и подходы к терапии) [Текст]/ В.Б.Гриневич [и др.]. - СПб., 2006. -31 с.
98. A multicompartiment body composition technique based on computerized tomography [Text]/ В.Chowdhury [et al.]// International Journal of Obesity.-1994.-Vol. 18, № 4.- P.219–234.
99. A mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ -binding site in the gene for the cytosolic form of phosphoenolpyruvatecarboxykinase reduces adipose tissue size and fat content in mice [Text]/ Y. Olswang [et al.]// Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.-2002. - Vol. 99, № 2.- P. 625–630.
100. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation [Text]/ M.E.Charlson [et al.] // J Chron Dis.- 1987.- Vol. 40.-P. 373-383.

101. A prospective study of uric acid by glucose tolerance status and survival: the Rancho Bernardo Study [Text]/ C.K.Kramer [et al.] //J Intern Med. -2010.-Vol.267, № 6.-P.561-566.
102. Abdominal Obesity and Respiratory Function in Men and Women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom [Text]/ D. Canoy [et al.]//Am. J. Epidemiol. - 2004.-Vol. 159, №12.- P.1140-1149.
103. Abdominal visceral fat thickness measured by ultrasonography predicts the presence and severity of coronary artery disease [Text] /K.Hamagawa[et al.]// Ultrasound in Medicine & Biology.- 2010. -Vol. 36, № 11.- P. 1769-1775.
104. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen [Text]/ R.Suzuki [et al.]//AmJMed.- 1993.-Vol. 95.-P.309-314.
105. Acharyya, A.Association of metabolic syndrome with chronic obstructive pulmonary disease in an Indian population [Text]/ A.Acharyya// LungIndia. -2016.- Vol.33, №4.-P.385-90.
106. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease [Text]/G.Iacobellis [et al.]//Cytokine. -2005. - Vol. 29.-P. 251–255.
107. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? [Text]/M.Chandron [et al.] // Diabetes Care.-2003. -Vol. 26.-P.2442–2450.
108. Adipose tissue of atrial septum as a marker of coronary artery disease [Text]/ N.Chaowalit [et al.] // Chest.- 2007.- Vol.132.-P.817–822.
109. Affect and eating behavior in obese adults with and without elevated depression symptoms [Text]/ A.B.Goldschmidt [et al.]// Int J Eat Disord. -2014.- Vol.47, №3.-P.281-286.
110. Alberti, K.G. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications, part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation [Text]/ K.G.Alberti, P.Z.Zimmet // Diabet Med.- 1998.- Vol.15.-P.539–553.

111. Amato, M.C. Visceral Adiposity Index: An Indicator of Adipose Tissue Dysfunction [Text] / M.C. Amato, C. Giordano // International Journal of Endocrinology.- 2014.- Article ID 730827, 7 pages.- URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/730827>

112. American association of Clinical Endocrinologists and American college of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease [Text] / W.T. Garvey [et al.] // Endocr Pract. -2014.- Vol. 20, № 9.- P. 977-989.

113. Association between lung function, hypertension and blood pressure medication [Text] / E. Schnabel [et al.] // Respir Med.- 2011.- Vol. 105, № 5.- P. 727-733.

114. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population [Text] / C. Shen [et al.] // PLoS ONE.-2014. - Vol. 9, № 2.- P. e88189. doi:10.1371/journal.pone.0088189.

115. Asthma-Like Symptoms are Increased in the Metabolic Syndrome [Text] / E.J. Lee [et al.] // Journal of Asthma. - 2009.- Vol. 46, № 4.- P. 339-342.

116. Aziz, Y.F. Can cardiac magnetic resonance imaging reliably differentiate between benign and neoplastic fat? [Text] / Y.F. Aziz, P.R. Julsrud // Int J Cardiovasc Imaging.- 2002. - Vol. 18.- P. 227-230.

117. Balkau, B. Comments on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) [Text] / B. Balkau, M.A. Charles // Diabet Med.- 1999.- Vol. 16.- P. 442-443.

118. Bamshad, M. CNS origins of the sympathetic nervous system outflow to brown adipose tissue [Text] / M. Bamshad, C. K. Song, T. J. Bartness // American Journal of Physiology.- 1999. - Vol. 276, № 6.- P. R1569-R1578.

119. Barrett-Connor, E. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study [Text] / E. Barrett-Connor, A. Ferrara // Diabetes Care.- 1988. - Vol. 21, № 8.- P. 1236-1239.

120. Battacharjee, M. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: an unusual intraoperative finding [Text]/ M.Battacharjee, M.C.Neligan, P.Dervan// Br Heart J.- 1991.- Vol. 65.-P. 49–50.
121. Beck, A.T. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation [Text] / A.T.Beck, R.A. Steer, G.M. Garbin// Clinical Psychology Review.- 1988.- Vol. 8, № 1.- P.77-100.
122. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach [Text]/ S.Bellentani [et al.] // Hepatology.- 2008. -Vol. 47. - P.746-754.
123. Behavioural hyperventilation as a novel clinical condition associated with central sleep apnoea: a report of three cases [Text]/ D.Pevernagie [et al.] // Sleep Med.- 2012.- Vol.13, №10.-P.1317-1320.
124. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies [Text] /A.Pan [et al.] //Diabetes Care.- 2012.- Vol.35, №5.-P.1171-1180.
125. Bloomgarden, Z.T. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome [Text]/ Z.T.Bloomgarden// Diabetes Care.- 2003.-Vol.26.- P.933–939.
126. Body composition and resting energy expenditure in humans: role of fat, fat-free mass and extracellular fluid [Text] /S.Nielsen [et al.] //International Journal of Obesity.-2000.-Vol.24, №9.-P.1153-1157.
127. Bonakdaran, S. Association of serum uric acid and metabolic syndrome in type 2 diabetes [Text]/ S.Bonakdaran, B. Kharaqani//CurrDiabetesRev.- 2014.- Vol.10, №2.-P.113-117.
128. Britton, K.A. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease [Text]/ K.A.Britton, C.S.Fox // Circulation. - 2011.- Vol.124, № 24.- P.e837-e841.
129. Broderick, L.S. CT evaluate of normal interatrial fat thickness [Text]/ L.S.Broderick, D.R.Conces Jr., R.D.Tarver // J. Comput. Assist. Tomogr. -1996.-Vol. 20.-P. 950-953.

130. Burke, A.P. Lipomatous hypertrophy of the atrial septum presenting as a right atrial mass [Text]/ A.P. Burke, S. Litovsky, R. Virmani // *Am J Surg Pathol.*- 1996.- Vol. 20.- P.678–685.
131. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women [Text]/ C.J. Tsai [et al.] // *Gut.*- 2006.-Vol. 55, №5.-P.708-714.
132. Ceska, R. Clinical implications of the metabolic syndrome [Text]/ R. Ceska// *Diabet. Vasc. Dis. Res.* - 2007. –Vol.4, №3.-P. 52-54.
133. Chaldakov, G.N. Subepicardial adipose tissue in human coronary atherosclerosis: another neglected phenomenon [Text]/ G.N. Chaldakov, I.S. Stankulov, L. Aloe // *Atherosclerosis.* -2001.-Vol.154.-P.237-238.
134. Clark, A.L. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure [Text]/ A.L. Clark, G.C. Fonarow, T.B. Horwich // *Prog Cardiovasc Dis.*- 2014.-Vol.56, №4.- P.409–414.
135. Clinical and morphologic features of lipomatous hypertrophy (“massive fatty deposits”) of the interatrial septum [Text]/ J.D. Gay [et al.]// *Am J Forensic Med Pathol.*- 1996.- Vol.17.-P.43–48.
136. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome [Text]/ J.S. Lee [et al.]// *World J Gastroenterol.*-2009.-Vol.15.- P.1869-1875.
137. Clinical risk factors of prediabetes in Taiwanese women without substance uses (tobacco, alcohol, or areca nut) [Text]/ W.C. Wu [et al.] // *J Formos Med Assoc.*- 2015.-Vol.114, №12.- P.1233-1239.
138. Coffee, J. Is chronic hyperventilation syndrome a risk factor for sleep apnea? Part 2 [Text]/ J. Coffee// *Journal of Bodywork and Movement Therapies.*-2006.- Vol. 10, Issue 2.- P. 134-146.
139. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men [Text]/ W.D. van Marken Lichtenbelt [et al.]// *The New England Journal of Medicine.*-2009.-Vol.360, №15.-P.1500–1508.
140. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: Role of “normal weight

central obesity” [Text]/ T.Coutinho [et al.] //J Am Coll Cardiol.- 2013.-Vol.61.-P.553–560.

141. Comorbidity or multimorbidity: what’s in a name? A review of the literature [Text]/M. van den Akker [et al.] // Eur. J. Gen. Pract.- 1996.-Vol. 2, №2.-P.65-70.

142. Components of the metabolic syndrome and depressive symptoms in community-dwelling older people: the Bambuí Cohort Aging Study [Text] / L.G.Ruas [etal.] // RevBrasPsiquiatr.- 2016.-Vol.38, №3.-P.183-189.

143. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study [Text]/A. Herva [et al.] // Psychosom Med. -2006.- Vol.68, №2.-P.213-216.

144. Coodnick, P.J. Treatment of depression in patient with diabetes mellitus [Text]/ P.J.Coodnick, J.H.Henry, V.M.Buki // J. Clin. Psychiatry.- 1995.-Vol.56, №4.-P.128-136.

145. Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis: importance of ultrasonographic and anthropometric measurements [Text]/ N.Sabir [et al.] // European Journal of Ultrasound. -2001. -Vol. 14, № 2-3. -P.121-128.

146. CRP is associated with lung function decline in men but not women: A prospective study [Text] /I.S. Ólafsdóttir [et al.] //Respiratory Medicine.-2013.-Vol. 107, №1.- P. 91–97.

147. Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome [Text]/ N.Kawata [et al.] // Chest.- 2007.- Vol.132, №6.- P.1832-1838.

148. De Schutter, A. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox[Text]/ A.DeSchutter, C.J.Lavie, R.V.Milani // Prog Cardiovasc Dis.- 2014. -Vol.56, № 4.- P.401–408.

149. de Simone G. State of the heart in the metabolic syndrome[Text]/ G.de Simone//Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.- 2005.-Vol. 15.-P. 239-241.

150. Deep analyses of the associations of a series of biomarkers with insulin resistance, metabolic syndrome, and diabetes risk in nondiabetic middle-aged and

elderly individuals: results from a Chinese community-based study [Text]/ S. Fu [et al.]// ClinInterv Aging. -2016.-Vol.11.-P.1531-1538.

151. Degoulet, P. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis [Text]/ P.Degoulet, M.Legrain, I.Réach// Report of the Diaphane collaborative study. -1982.-Vol.31, №2.-P. 103-110.

152. Depression but not anxiety is associated with metabolic syndrome in primary care based community sample [Text]/ J.Butnoriene [et al.] //Psychoneuroendocrinology. – 2014.- Vol.40.-P. 269-276.

153. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk [Text]/ V.Vaccarino [et al.] // Psychosom Med. -2008.- Vol.70, № 1.-P.40-48.

154. Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population [Text] / J.Dunbar [et al.] // Diabetes Care. -2008.- Vol.31, №12.- P.2368-2373.

155. Despres, J. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk [Text]/ J.Despres, A.Marette //Curr. Opin. Lipid. -1994. - Vol. 5. - P. 274-289.

156.Dessouky, K.M.Epicardial Adipose Tissue Thickness as Useful Marker of Metabolic Syndrome in Adult Egyptian Patients [Text]/ K.M.Dessouky, A.R.Sheridah, K.H.Salah // American Journal of Medicine and Medical Sciences.- 2016.- Vol.6, № 5.- P.160-165.

157. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies [Text] / R.Kaw [et al.] //Chest.- 2009.-Vol.136, №3. -P. 787-796.

158. Devine, W.A. Lipomatous hypertrophy (“massive fatty deposits”) of the interatrial septum [Text]/ W.A.Devine, R.H.Anderson //Am J Forensic Med Pathol.- 1997.- Vol.18.- P.107–108.

159. Diabetes mellitus in the 21 years after a pregnancy that was complicated by hypertension: findings from a prospective cohort study [Text] / LK. Callaway[et al.] // Am J Obstet Gynecol.- 2007.-Vol.197, №5.- P. 492-497.

160. Dickson, V.V. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions [Text]/ V.V. Dickson, H. Buck, B. Riegel // *J. of Cardiac Failure.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 413–419.
161. Differences in eating style between overweight and normal-weight youngsters [Text] / C.Braet [et al.]//*J Health Psychol.* - 2008. – Vol.13, № 6.-P. 733-743.
162. Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents [Text]/ B.Bjørndal [et al.] // *J of Obesity.*-2011.- Article ID 490650.- 15 pages. doi:10.1155/2011/490650
163. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden [Text]/ L.Lapidus [et al.] // *Br Med J (Clin Res Ed).*- 1984.-Vol.289, №6454.-P. 1257-1261.
164. Diurnal PaCO<sub>2</sub> tension in obese women: relationship with sleep disordered breathing [Text]/ O.Resta [et al.]// *International Journal of Obesity.*- 2003.-Vol.27.- P.1453–1458.
165. Domínguez-Vásquez, P. Eating Behavior and childhood obesity: family influences [Text]/ P.Domínguez-Vásquez, S.Olivares, J.L.Santos// *Arch Latinoam Nutr.*- 2008.-Vol. 58.-P.249-255.
166. Duration of Lactation and Incidence of the Metabolic Syndrome in Women of Reproductive Age According to Gestational Diabetes Mellitus Status: A 20-Year Prospective Study in CARDIA [Text]/ E.P.Gunderson [et al.]//*Diabetes.*-2010.- Vol.59, №2.-P.495-504.
167. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodeling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions [Text]/ F. Prati [et al.]// *Eur Heart J.* -2003.- Vol.24.-P.329–336.
168. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk

[Text] / G. Iacobellis [et al.] // J Clin Endocrinol Metab.- 2003. - Vol. 88.-P. 5163–5168.

169. Echocardiographic Epicardial Fat Thickness on Short Term Prognosis in Patients with Syndrome Acute Coronary [Text]/ E.M.Park [et al.] //S J Cardiovasc Ultrasound. -2008. –Vol.16, №2.- P.42-47.

170. Effects of statins on the epicardial fat thickness in patients with coronary artery stenosis underwent percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin with simvastatin/ezetimibe [Text]/ J.-H. Park [et al.] // Journal of cardiovascular ultrasound. -2010.- Vol.18.- P.121-126.

171. Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography [Text]/ H.J. Willens [et al.]// Am J Cardiol.- 2007. -Vol. 99. -P. 1242-1245.

172. Energy expenditure and oxygen consumption as novel biomarkers of obesity-induced cardiac disease in rats [Text] / L.B.Novelli Ethel [et al.] // Obesity.- 2010.-Vol. 8.-P. 1754-1761.

173. Energy Metabolism and the Burden of Multimorbidity in Older Adults: Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging [Text]/ E.Fabbri [et al.] //J Gerontol A Biol Sci Med Sci.- 2015 .-Vol. 70, №11.-P. 1297-1303.

174. Engfeldt, P. Lipolysis in human adipocytes, effects of cell size, a geand of regional differences [Text]/ P. Engfeldt, P. Arner// Hormoneand Metabolic Research.- 1988.- Vol. 19(Suppl.).-P. 26–29.

175. Epicardial adipose tissue and pericoronary fat thickness measured with 64-multidetector computed tomography: potential predictors of the severity of coronary artery disease [Text]/ M.B.Demircelik[et al.]// Clinics (Sao Paulo). -2014.-Vol. 69, № 6.-P.388–392.

176. Epicardial Adipose Tissue in the General Middle-aged Population and Its Association With Metabolic Syndrome [Text]/ A.Calabuig [et al.] // Rev Esp Cardiol (EnglEd).- 2016. - Nov 22. pii: S1885-5857(16)30216-X. doi: 10.1016/j.rec.2016.08.001.

177. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease [Text]/ S.Eroglu [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*- 2009. -Vol. 19.-P.211–217.
- 178.Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot[Text] /A.H.Talman [et al.] // *Cardiovasc Diagn Ther.* -2014.- Vol.4, № 6.- P.416-429.
179. Epicardial and thoracic fat - Noninvasive measurement and clinical implications [Text] / D.Dey [et al.] // *Cardiovasc Diagn Ther.*-2012.-Vol. 2, № 2.- P. 85-93.
180. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction [Text]/G. Iacobellis [et al.]// *ObesRes.* 2003.- Vol.11.-P.304–310.
181. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity [Text]/ A.E.Malavazos [et al.]//*Nutr Metab Cardiovasc Dis.*- 2008.- Vol.18, №8.- P.523-530.
182. Epicardial fatty tissue of the right ventricle: morphology, morphometry and functional significance [Text]/ V. Schejbal [et al.]// *Pneumologie.*- 1989.- Vol.43.- P.490–499.
183. Eshtiaghi, R. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women [Text] / R.Eshtiaghi, A.Esteghamati, M.Nakhjavani // *Maturitas.*-2010.- Vol. 65, № 3.- P. 262-266.
184. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 [Text]/ M. Nichols [et al.] // *European Heart Network, Brussels; European Society of Cardiology.*- Sophia: Antipolis, 2012.- 122 p.
185. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [Text]// *JAMA.*- 2001.- Vol. 285, №19.-P. 2486–2497.
186. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status [Text] /A.Silaghi [et al.]// *Am J PhysiolEndocrinolMetab.*- 2007. -Vol. 293. -P. 1443–1450.

187. Familial dependence of the resting metabolic rate [Text] / C.Bogardus [et al.] // *N Engl J Med.*- 1986.-Vol.315, №2.-P. 96-100.
188. Fanelli, M.T. Ultrasound as an approach to assessing body composition [Text]/ M.T.Fanelli, R.J.Kuczmarski // *Am J Clin Nutr.*- 1984.-Vol. 39.-P.703-709.
189. Fat in the ventricular septum [Text]/ E.E.Donaldson[et al.]// *Proc (Bayl Univ Med Cent).*- 2014.- Vol. 27, №3.-P.231–232.
190. Fatty liver disease in severe obese patients: Diagnostic value of abdominal ultrasound [Text]/ A.M. Almeida [et al.] // *World J. Gastroenterol.* -2008.- Vol. 14, № 3(9). -P.1415–1418.
191. Feinstein, A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease [Text] /A.R. Feinstein // *J. Chron. Dis.*- 1970.-Vol. 23, № 7.-P.455-468.
192. Ford, E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [Text]/ E.S.Ford, W.H.Giles, W.H.Dietz // *JAMA.*-2002.-Vol.287, №3.-P. 356–359.
193. Functional brown adipose tissue in healthy adults [Text]/ K.A. Virtanen [et al.]// *The New England Journal of Medicine.*- 2009. -Vol.360, № 15.- P.1518–1525.
194. Geiringer, E. The mural coronary [Text]/ E. Geiringer // *Am Heart J.*- 1951.- Vol.41.-P.359–368.
195. Gender difference on the development of metabolic syndrome: a population-based study in Taiwan [Text] /Lee-Ching Hwang [et al.] // *European Journal of Epidemiology.*-2007.-Vol.22, № 12.- P. 899-906.
196. Genetic and environmental influences on eating behavior: the Swedish Young Male Twins Study [Text]/ S.Tholin [et al.] // *Am J Clin Nutr.*-2005.-Vol.81, №3.- P. 564-569.
197. Genetic effect in resting and exercise metabolic rates[Text] /C.Bouchard [et al.] // *Metabolism.*- 1989.-Vol. 38 , №4.-P. 364-370.
198. Ghanei Gheshlagh, R. The Relationship Between Depression and Metabolic Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis Study [Text]/ R.Ghanei Gheshlagh, N.Parizad, K.Sayehmiri // *Iran Red Crescent Med J.*- 2016.-Vol.18, №6.- e26523.Published online 2016 May 15. doi: 10.5812/ircmj.26523

199. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [Text]/ M. Ng [et al.] // *The Lancet*. -2014.-Vol.384(9945).-P.766-781.
200. Glucose and non-glucose predictors of future onset of type 2 diabetes in newly diagnosed essential hypertensives [Text]/ M.C.Fong [et al.] // *J Chin Med Assoc*.- 2009.-Vol.72, №11.- P.564-572.
201. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women [Text]/ R.Retnakaran [et al.]// *J Clin Endocrinol Metab*.- 2010.-Vol.95, №2.- P.670-677.
202. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study / W.A.Davis [et al.] // *Diabetes Care*. -2004.-Vol. 27, №3. -P. 752-757.
203. Goldbacher, E.M. Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women [Text]/ E.M. Goldbacher, J.Bromberger, K.A.Matthews// *Psychosom Med*. -2009 Apr.-Vol. 71, №3.-P.266-272.
204. Goya Wannamethee, S. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease /S. Goya Wannamethee [et al.]// *Current Hypertension Reports*. -2001.-№ 3.- P.190-196.
205. Gut microbiota and its possible relationship with obesity [Text]/ J.K.Di Baise [et al.] // *Mayo Clin. Proc*. -2008. -Vol. 83, № 4. -P.460–469.
206. Gutierrez, D.A. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia [Text]/ D.A. Gutierrez, M.J. Puglisi, A.H. Hasty// *Current Diabetes Reports*.-2009.- Vol.9, № 1.- P.26–32.
207. Haffner, S.M. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study [Text]/ S.M.Haffner // *Br J Nutr*.- 2000.- Vol.83, №1.- P.67–70.
208. Hagedorn, T. Indirect calorimetry in obese female subjects: Factors influencing the resting metabolic rate [Text]/T.Hagedorn // *World J Exp Med*. -2012.-Vol.2, №3.-P.58-64.

209. Hajer R. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases [Text]/ R. Hajer, T.W.van Haefen, F.L.J. Visseren// European Heart Journal.- 2008.-Vol. 29, № 24.- P. 2959–2971.
210. Han, T.S. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample [Text]/T.S.Han, E.M.van Leer, J.C.Seidell //BMJ.- 1995.-Vol. 311.-P.1401-1405.
211. Handbook of obesity [Text] / eds.: G.A. Bray, C. Bouchard, W.P.T. James.- NewYork: Marcel Dekker, 1998.-1012p.
- 212.Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity [Text] / G. Alberti [et al.] // Circulation.- 2009.-Vol.120.- P.1640-1645.
213. Henry, C.J. Mechanisms of changes in basal metabolism during ageing [Text]/ C.J.Henry//Eur J Clin Nutr. -2000 .-Vol.54 (Suppl. 3).-P.77-91.
- 214.Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation [Text] /C.E.Ndumele [et al.] //Arterioscler Thromb Vasc Biol.- 2011.- Vol.31, № 8.- P.1927-1932.
215. Heritability of eating behavior assessed using the DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) and weight-related traits: the Healthy Twin Study [Text]/ J.Sung [et al.] //Obesity (Silver Spring).- 2010.-Vol.18, №5.-P. 1000-1005.
216. How to measure comorbidity : a critical review of available methods [Text]/V. de Groot [et al.] // J Clin Epidemiol. -2003.-Vol.56.-P.221-229.
217. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease [Text] /A.R.Baker [et al.] //Cardiovasc Diabetol.-2006.-Vol.13, №5.-P.1. Published online 2006 Jan 13. doi: 10.1186/1475-2840-5-1,
218. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators [Text]/ T.Mazurek [et al.]// Circulation.- 2003.- Vol.108.-P.2460–2466.

219. Human mesenteric adipose tissue plays unique role versus subcutaneous and omental fat in obesity related diabetes [Text]/ Y.K. Yang [et al.]// Cellular Physiology and Biochemistry.-2008. -Vol. 22, № 5-6.- P. 531–538.
220. Hutter, A.M. Jr. Atrial arrhythmias and lipomatous hypertrophy of the cardiac interatrial septum [Text]/ A.M.Hutter Jr, D.L.Page //Am Heart J.- 1971.-Vol.82.-P.16–21.
221. Hypertensive Pregnancy Disorders and Subsequent Cardiovascular Morbidity and Type 2 Diabetes Mellitus in the Mother [Text]/ J.A. Lykke [et al.] // Hypertension.-2009.-Vol.53.-P. 944-951.
222. Iacobellis, G. Different “weight” of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology [Text] / G.Iacobellis, C.M.Pond, A.M.Sharma // Obesity (SilverSpring).-2006.-Vol.14.-P. 1679–1684.
223. Iacobellis, G. Do cardiac and perivascular adipose tissue play a role in atherosclerosis? [Text]/G.Iacobellis, Y.J.Gao, A.M.Sharma // Curr Diab Rep. -2008. - Vol. 8.-P. 20–24.
224. Iacobellis, G. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications Journal of the American Society of Echocardiography[Text]/ G.Iacobellis, H.J.Willens // Journal of the American Society of Echocardiography. - 2009.-Vol. 22, Issue 12.-P.1311–1319.
225. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects [Text]/ G.Iacobellis, F.Leonetti // J Clin Endocrinol Metab. -2005.- Vol.90.- P.6300–6302.
226. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue as new cardiometabolic risk marker and potential therapeutic target in the metabolic syndrome [Text]/ G.Iacobellis, A.M. Sharma // Curr Pharm Des.-2007. -Vol. 13, № 21.- P. 2180–2184.
- 227.Iacobellis, G. Local and Systemic effects of the multifaceted Epicardial Adipose Tissue Depot [Text]/ G.Iacobellis //Nature Reviews Endocrinology.-2015.- Vol.11.- P.363-371.

228. Increased alanine aminotransferase level and future risk of type 2 diabetes and impaired fasting glucose among the employees in a university hospital in Thailand [Text]/ W.Jiamjarangsri [et al.] // *DiabetesMetab.* -2008.-Vol. 34, №3.-P.283-289.
229. Increased fatty acid re-esterification by PEPCCK overexpression in adipose tissue leads to obesity without insulin resistance [Text]/ S.Franckhauser [et al.] // *Diabetes.*- 2002.-Vol.51, №3.- P. 624–630.
230. Increased liver markers are associated with higher risk of type 2 diabetes [Text] /S.H.Ko [et al.]// *World J Gastroenterol.* -2015.-Vol.21, №24.-P.7478-7487.
231. Increased regional epicardial fat volume associated with reversible myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease [Text]/ T.Khawaja[et al.]// *J Nucl Cardiol.* -2015.-Vol. 22, №2.- P. 325–333.
232. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance [Text]/J. Kremen [et al.]// *J Clin Endocrinol Metab.* -2006. -Vol. 91. - P. 4620–4627.
233. Infiltrated atrial fat characterizes underlying atrial fibrillation substrate in patients at risk as defined by the ARIC atrial fibrillation risk score [Text]/ L.G.Tereshchenko[et al.]//*Int J Cardiol.*-2014.-Vol.172, №1.-P.196–201.
234. Insulin resistance in nondiabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms [Text]/ E.Bugianesi [et al.]// *Diabetologia.*-2005. - Vol.48. -P.634–642.
235. Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea [Text]/A. Xie [et al.]// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 1994.-Vol 150, № 2.- P. 489-495.
236. Interindividual variations in resting metabolic rate during weight loss in obese postmenopausal women A pilot study [Text] / M.Sénéchal [et al.] // *Metab. Clin. Exp.*- 2010.-Vol. 59.-P. 478-485.
237. International Diabetes Federation (IDF) Consensus Definition in Russian [Text].- URL: [http:// www.docstoc.com/docs/454620/Metabolic-Syndrome-International-DiabetesFederation--consensus-definition-In-Russian](http://www.docstoc.com/docs/454620/Metabolic-Syndrome-International-DiabetesFederation--consensus-definition-In-Russian).

238. Intraabdominal thickness by ultrasonography to predict risk factors for cardiovascular disease and its correlation with anthropometric measurements [Text]/ C.C.Leite [et al.]// *Metabolism*.- 2002. -Vol. 51, №8. -P. 1034-1040.

239. Isomaa, B. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome [Text]/ B.Isomaa // *Diabetes Care*. -2001.-Vol. 24.-P. 683–689.

240. Kalantar-Zadeh, K. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure [Text]/ K.Kalantar-Zadeh, G.Block, T.Horwich // *J Am Coll Cardiol*.- 2004.-Vol. 43.-P.1439–1444.

241. Kannel, W.B. Sixty years of preventive cardiology: a Framingham perspective [Text]/ W.B.Kannel // *Clinical Cardiology*.-2011.-Vol.34, № 6.-P.342-343.

242. Kanya Kumar, D.H. Correlation of duration of diabetes and pulmonary function tests in type 2 diabetes mellitus patients [Text]/ D.H.Kanya Kumari, S.M. Nataraj, H.S.Devaraj // *Int J Biol Med Res*.- 2011.- Vol. 2, № 4.- P. 1168 -1170.

243. Kraemer, H. C. Statistical issues in assessing comorbidity [Text]/ H.C.Kraemer // *Stat. Med*. -1995.-Vol. 14.-P. 721-723.

244. Kramer, C.K. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis [Text]/C.K. Kramer, B.Zinman, R. Retnakaran // *Ann Intern Med*.- 2013.-Vol.159, №11.- P.758–769.

245. Kruyswijk, H.H. Hyperventilation-induced coronary artery spasm [Text]/ H.H.Kruyswijk, J.B. ten Hove, E.J. Muller // *Am Heart J*.- 1986.- Vol.112.- P. 613–615.

246. Kvist, H. Total and visceral adipose tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations [Text]/ H.Kvist, B.Chowdhury, U.Grangard // *Am J Clin Nutr*.- 1988.-Vol. 48.- P.1351-1361.

247. Lipomatosis of interatrial septum and supraventricular arrhythmias [Text] / A.Scorza [et al.] // *Recenti Prog Med*.-2007.-Vol.98, № 11.-P.565-567.

248. Lipomatous hypertrophy of interatrial septum [Text] /A. Riva [etal.] // *Radiological Case Database*.-2013.- Mar 14.- URL: <http://www.eurorad.org/case.php?id=10717> DOI: 10.1594/EURORAD/CASE.10717

249. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum and upper right atrial inflow obstruction [Text]/M. Breuer [et al.]//Eur J Cardiothorac Surg. -2002.- Vol.22.- P.1023–1025.
250. Lipomatous Hypertrophy of the Interatrial Septum Presenting with Atrial Arrhythmias [Text]/ S.Edla [et al.]// Tex Heart Inst J.- 2015.- Vol.42, № 4.-P.403-404.
251. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a prospective study of incidence, imaging findings, and clinical symptoms [Text]/C.M. Heyer [et al.]//Chest.- 2003.-Vol. 124. -P.2068–2073.
252. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: diagnosis by percutaneous transvenous biopsy [Text]/ G.W.Stone [et al.]// Am Heart J.- 1990.-Vol. 119.-P. 406–408.
253. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: in vivo diagnosis [Text]/J.M. Isner [et al.]// Circulation.- 1982.- Vol. 66.-P.470–473.
254. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: increased uptake on FDG PET [Text] / C.M.Fan [et al.] //AJR Am J Roentgenol.- 2005. –Vol.184.- P.339–342.
255. Liu, H. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease [Text]/ H.Liu, H.Y.Lu// World J Gastroenterol. -2014.-Vol. 20, № 26. -P.8407-8415.
256. Loria, P. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee [Text] /P.Loria // Dig Liv Dis.- 2010.-Vol.42, № 4.-P. 272-282.
257. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers [Text] /M.Maes [et al.] // Acta Psychiatr Scand.- 1997.- Vol.95, № 3.-212-221.
258. Lundberg, G.D. Is there a relationship between waist circumference and mortality? [Text]/ G.D. Lunberg.- 2008.- Vol. 10, № 8.-P. 202. Epub 2008 Aug 28.

259. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity [Text]/ N.Leone [et al.]// *Am J Respir Crit Care Med.*- 2009.- Vol.179, № 6.- P. 509-516.
260. Lung spirometry parameters and diffusion capacity are decreased in patients with Type 2 diabetes [Text]/ O.L.Klein [et al.] // *Diabet Med.*- 2012.- Vol. 29, №2.- P. 212-219.
261. Lustman, P.J. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control [Text]/ P.J.Lustman, R.E.Clouse// *J Diabetes Complications.* -2005.- Vol.19, № 2.-P.113-122.
262. Marchington, J.M. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, fetal development and biochemical properties [Text]/ J.M.Marchington, C.A.Mattacks, C.M.Pond // *Comp Biochem Physiol B.*- 1989.- Vol.94.-P.225–232.
263. Marchington, J.M. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro [Text]/ J.M.Marchington, C.M.Pond// *Int J Obes.*- 1990.- Vol.14.-P.1013–1022.
264. Matsuzawa, Y. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances [Text]/Y.Matsuzawa, T.Funahashi, T.Nakamura // *Ann N Y Acad Sci.* -1999.-Vol.892.- P.146-154.
265. Matsuzawa, Y. The Concept of Metabolic Syndrome: Contribution of Visceral Fat Accumulation and Its Molecular Mechanism [Text]/ Y.Matsuzawa, T.Funahashi, T.Nakamura // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.*- 2011.-Vol.18, № 8.-P.629–639.
266. Mattson, M. P. Perspective: does brown fat protect against diseases of aging? [Text]/ M.P. Mattson// *Ageing Research Reviews.*-2010. -Vol. 9, № 1.- P. 69–76.
267. McNamara, R.F. Superior vena caval obstruction by lipomatous hypertrophy of the right atrium [Text]/ R.F.McNamara, A.E.Taylor, B.J.Panner // *Clin. Cardiol.* -1987.- Vol. 10.-P. 609-610.

268. McQuaid, S.E. Down-regulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? [Text]/ S.E.McQuaid, L.Hodson, M.J.Neville // *Diabetes*.-2011.-Vol.60, №1.- P.47–55.
269. Measurement of Visceral Fat: Should We Include Retroperitoneal Fat? [Text]/ Chi-Sheng Hung[et al.] // *PLoS One*.-2014.-Vol.9, №11.-P.e112355. Published online 2014 Nov17.doi: 10.1371/ journal.pone.0112355
- 270.Measurement of epicardial fat thickness by transthoracic echocardiography for predicting high-risk coronary artery plaques [Text] / M.Tachibana [et al.]// *Heart Vessels*. -2016.- Vol.31, № 11.- P.1758-1766.
271. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects [Text] / A.Astrup [et al.] // *Am J Clin Nutr*.-1999.-Vol. 69, № 6.-P.1117-1122.
272. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know?[Text] /A.D.Karelis [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*.- 2004.-Vol.89.- P.2569–2575.
273. Metabolic syndrome and multiple organ damage in essential hypertension [Text]/ C.Cuspidi [et al.] // *Blood Press*.- 2008.-Vol.17, № 4.-P. 195-203.
274. Metabolic syndrome and risk of pulmonary involvement [Text]/ P.Rogliani [etal.] // *RespirMed*. -2010.-Vol.104, №1.-P.47-51.
275. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease [Text] /N. Méndez-Sánchez [et al.]// *World J Gastroenterol*. -2005. -Vol.11, № 11. -P.1653-1657.
276. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7 year follow-up study [Text]/ Y.Koponen [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. -2008.- Vol. 69, №2.-P.178-182.
277. Metabolic syndrome and gallstone disease [Text]/ L.Y.Chen [et al.] // *World J Gastroenterol*. -2012. -Vol.18, №31.-P.4215-4220.
278. Metabolic Syndrome Development During Aging with Special Reference to Obesity Without the Metabolic Syndrome [Text] /V.Roos [et al.]//*Metab Syndr Relat Disord*. -2016.-Oct 18. [Epub ahead of print]

279. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population/ O.Rotar [et al.] //Eur J Epidemiol.- 2016.- Dec 30. doi: 10.1007/s10654-016-0221-z. [Epub ahead of print]
280. Microalbuminuria in hypertension is not a determinant of insulin resistance [Text]/ I.Toft [et al.] // Kidney Int.- 2002.-Vol. 61, №4.-P.1445–1452.
281. Milewicz, A. Perimenopausal obesity [Text]/ A.Milewicz, B.Bidzińska, A.Sidorowicz // Gynecol. Endocrinol. -1996. -Vol. 10,№ 4. -P. 285–291.
282. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance [Text]/ K.F. Petersen [et al.]// Science.-2003. -Vol. 300, № 5622.- P.1140–1142.
283. Mitochondrial remodeling in adipose tissue associated with obesity and treatment with rosiglitazone [Text]/ L. Wilson-Fritch [et al.]// The Journal of Clinical Investigation.-2004.- Vol. 114, № 9.- P. 1281–1289.
284. MRI of atypical lipomatous hypertrophy of the interatrial septum [Text]/ S.Tatli [et al.]// Am J Roentgenol.- 2004. –Vol.182.- P.598–600.
285. Multiparity and risk of metabolic syndrome: Isfahan Healthy Heart Program [Text] /E.Mousavi [et al.] //Metab Syndr Relat Disord.-2009.-Vol. 7, №6.- P.519-524.
286. Murugan, A.T. Obesity and respiratory diseases [Text]/ A.T.Murugan, G.Sharma // Chron Respir Dis.- 2008.- Vol. 5, №4.- P. 233-242.
287. Nelson, M.R. Epicardial Fat: An Additional Measurement for Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Stratification [Text] / M.R.Nelson, F. Mookadam, V.Thota // J Am Soc Echocardiogr.- 2011. -Vol. 24, №3. -P. 339–345.
288. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease [Text]/ E.J. Van Geenen [et al.] // Pancreas. -2010. -Vol.39.- P.1185–1190.
289. Nonalcoholic fatty pancreas disease [Text]/ A.Mathur [et al.] // HPB (Oxford). -2007.- № 9. -P.312-318.
290. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease [Text]/ J.Ludwig [et al.]// Mayo Clin. Proc. -1980.- Vol. 55, № 7. - P.434–438.

291. Normal weight obesity: relationship with lipids, glycaemic status, liver enzymes and inflammation [Text]/ P.Marques-Vidal [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* -2010.-Vol.20.- P.669–675.
292. Number of children and risk of metabolic syndrome in women [Text]/ A.Cohen [et al.]// *J Womens Health (Larchmt).*- 2006.-Vol.15, №6.- P. 763-773.
293. Obesity and Metabolic Phenotypes (Metabolically Healthy and Unhealthy Variants) Are Significantly Associated with Prevalence of Elevated C-Reactive Protein and Hepatic Steatosis in a Large Healthy Brazilian Population[Text]/ S.Shaharyar [et al.] // *Journal of Obesity.*- Volume 2015. Article ID 178526, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/178526>
294. Obesity dilemma in the global burden of cardiovascular diseases [Text]/ M.Boban [et al.]// *Int J ClinPract.*- 2014.-Vol.68, № 2.-P.173–179.
295. Obesity paradox, obesity orthodox, and the metabolic syndrome: An approach to unity [Text]/ J.Roth [et al.] // *Mol Med.*- 2016.-Vol.22. doi: 10.2119/molmed.2016.00211. [Epub ahead of print]
296. Ong, J.P. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease [Text]/ J.P.Ong, A.Pitts, Z.M.Younossi // *J. Hepatol.* - 2008. - Vol.49.-P. 608-612.
297. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study [Text] / M.Wallander [et al.] // *Diabetes Care.*- 2008.- Vol.31, № 1.- P.36-38.
298. Parameswaran, K. Altered respiratory physiology in obesity [Text]/ K. Parameswaran, D.C.Todd, M.Sothe// *Can Respir J.*- 2006.- Vol.13, №4.-P. 203-210.
299. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease [Text]/R. Taguchi [et al.]// *Atherosclerosis.*- 2001.- Vol.157.-P.203–209.
300. Pochis, W.T. Usefulness of transesophageal echocardiography in diagnosing lipomatous hypertrophy of the atrial septum with comparison to transthoracic echocardiography [Text]/ W.T.Pochis, K. Saeian, K. B. Sagar // *The American Journal of Cardiology.*- 1992.- Vol.70, № 3.- P. 396-398.

301. Poliot, M.C. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women [Text]/ M.C.Poliot, J.P.Despers, S.Lemieux //Am J Cardiol.-1994.-Vol. 73, №7.-P. 460-468.
302. Poor compensatory hyperventilation in morbidly obese women at peak exercise [Text]/ G.S.Zavorsky[et al.]// Respir Physiol Neurobiol.- 2007.-Vol.159, №2.-P.187-195.
303. Pracon, R. Epicardial Adipose Tissue Radiodensity Is Independently Related to Coronary Atherosclerosis [Text]/ R.Pracon, M. Kruk, C.Kepka // Circ J. - 2011. -Vol. 75, № 2. -P. 391–397.
304. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch[Text] /P. Seale [et al.]// Nature.- 2008. -Vol. 454, № 7207.- P. 961–967.
305. Predictive value of serum uric acid on type 2 diabetes mellitus [Text]/ K.Wu [et al.]// Zhonghua Liu Xing Bing XueZaZhi.- 2011.- Vol.32, №11.-P.1153-1157.
306. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis [Text] /L.Bellamy [et al.] // BMJ.- 2007.-Vol.335, № 7627.-P. 974-977.
307. Pre-eclampsia is associated with a twofold increase in diabetes: a systematic review and meta-analysis [Text]/P. Wu [et al.] //Diabetologia.-2016.- Vol. 59, Issue 12.-P. 2518–2526.
308. Primary evaluation of the behaviour eating disorder in obese and type 2 diabetic Algerian subjects [Text]/ E.A.Koceir [et al.]// Ann Biol Clin.- 2009.-Vol. 67, №3.-P.307-313.
309. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk; an Endocrine Society clinical practice guideline// J Clin Endocrinol & Metab.- 2008.- Vol.93, №10.- P.3671-3689.
310. Prior, J.T. Lipomatous hypertrophy of cardiac interatrial septum: a lesion resembling hibernoma, lipoblastomatosis and infiltrating lipoma [Text]/J.T. Prior //Arch Pathol.-1964.- Vol.78.-P.11–15.

311. Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature [Text]/ J.V.Spearman[et al.]// Eur Radiol.- 2015.-Vol. 25, №11. –P.3372-3381.
312. Pulmonary functions in patients with diabetes mellitus [Text]/ M.Irfan [et al.] // Lung India.- 2011.- Vol. 28, №2.- P. 89–92.
313. Quantification of epicardial fat: Which method can predict significant coronary artery disease? [Text]/Z.Saad [et al.]// World J Cardiol.- 2015.- Vol.7, №5.- P. 287–292.
314. Rabkin, S.W. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity [Text]/ S.W. Rabkin // Obes Rev.- 2007.-Vol. 8, №3. –P.253-261.
315. Räikkönen, K. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions [Text]/K.Räikkönen, K.A.Matthews, L.H.Kuller//Diabetes Care.-2007.- Vol.30, №4.-P.872-877.
316. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain[Text] / E.Ravussin [et al.] // Engl J Med.- 1988.-Vol. 318, №8.-P. 467-472.
317. Regional differences in oxidative capacity of rat white adipose tissue are linked to the mitochondrial content of mature adipocytes [Text]/ C. Deveaud [et al.] //Molecular and Cellular Biochemistry.-2004.-Vol.267, №1-2.-P.157-166.
318. Regitz-Zagrosek, V.Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease [Text]/ V.Regitz-Zagrosek, E.Lehmkuhl, S.Mahmoodzadeh //Gend Med.- 2007.- Suppl. B.-P.162-177.
319. Reiner, L. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts [Text] / L.Reiner, A.Mazzoleni, F.L.Rodriguez //AMA Arch Pathol. -1955. -Vol. 60. -P. 369–373.
320. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass [Text]/ G. Iacobellis [et al.]// Am J Cardiol.- 2004.- Vol.94.-P.1084–1087.

321. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries [Text]/ L.E.Sade[et al.] // *Atherosclerosis*. -2009. -Vol. 204. -P. 580–585.
322. Relationship between Lung Function and Metabolic Syndrome [Text]/ Wei-Liang Chen[et al.]// *PLoS One*.- 2014.- Vol.9, №10.- P.e108989. Publishedonline 2014 Oct9. doi: 10.1371/journal.pone.0108989
323. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease [Text]/ S.G.Ahn [et al.] // *Heart*. -2008. -Vol. 94. -P.7.
324. Resting energy expenditure in women: impact of obesity and body-fat distribution [Text] / J.A.Weststrate [et al.] // *Metabolism*.- 1990.-Vol. 39, №1.-P. 11-17.
325. Resting metabolic rate is an important predictor of serum adiponectin concentrations: potential implications for obesity-related disorders [Text]/ J.B. Ruige [et al.] // *Am J Clin Nutr*.- 2005.-Vol. 82, №1.-P. 21-25.
326. Reyes, C.V. Lipomatous hypertrophy of the cardiac interatrial septum: a report of 38 cases and review of the literature [Text]/ C.V.Reyes, V.R. Jablokow // *Am J Clin Pathol*.- 1979. –Vol.72.-P. 785–788.
327. Risks of borderline liver enzyme abnormalities to the incidence of impaired fasting glucose and diabetes mellitus: a 7 year follow up study of workers [Text]/ J.H.Yu [et al.] // *Ann Occup Environ Med*. -2016.-Vol.28.-P.18.
328. Roberts, W.C. The floating heart or the heart too fat to sink: analysis of 55 necropsy patients [Text]/ W.C.Roberts, J.D. Roberts// *AmJCardiol*.-1983.- Vol.52.- P.1286–1289.
329. Robicsek, F. The freedom from atherosclerosis of intramyocardial coronary arteries: reduction of mural stress - a key factor [Text]/ F.Robicsek, M.J.Thubrikar // *Eur J Cardiothorac Surg*.- 1994.- Vol.8.-P.228–235.
330. Rochlani, Y. Metabolic Syndrome: Does it Differ Between Women and Men? [Text]/ Y.Rochlani, N.V.Pothineni, J.L.Mehta// *Cardiovasc Drugs Ther*. -2015.- Vol.29, №4.-P.329-338.
331. Romero-Corral, A. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: A systematic review of cohort studies

[Text]/ A.Romero-Corral, V.M.Montori, V.K.Somers // *Lancet*.- 2006.-Vol.368.-P.666–678.

332. Ruilope, L.M. Hyperuricemia and renal function [Text]/ L.M. Ruilope, J. Garcia-Puig // *Current Hypertension Reports*. -2001.-№ 3.-P.197-202.

333. Salome, C.M. Physiology of obesity and effects on lung function [Text]/ C.M. Salome, G.G.King , N.Berend // *Journal of Applied Physiology*. - 2010.-Vol.108, № 1.- P.206-211.

334. Sarcopenic Obesity and Metabolic Syndrome in Adult Caucasian Subjects [Text] / E.Poggiogalle [et al.] // *J Nutr Health Aging*. -2016.-Vol.20, №9.-P.958-963.

335. Seidell, J.C. Assessing obesity: classification and epidemiology [Text]/ J.C.Seidell, K.M.Flegal // *Br. Med. Bull*. -1997.- Vol. 53.- P.238–252.

336. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus [Text]/ P.J.Coodnick [et al.] // *Psychopharmacol Bull*.- 1997.-Vol.33, №2.-P.261-264.

337. Sex differences in the association between metabolic syndrome and the risk of ischemic stroke [Text]/ K.Takahashi [et al.] // *Japanese Journal of Stroke*.-2006.-Vol.28, № 4.-P. 527-530.

338. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide[Text]/J.E. Ware [et al.].-Boston, 2000. – 150p.

339. Shirani, J. Clinical, electrocardiographic and morphologic features of massive fatty deposits (“lipomatous hypertrophy”) in the atrial septum [Text]/ J. Shirani, W.C.Roberts // *J Am CollCardiol*.-1993.- Vol.22.-P.226–238.

340. Shirani, J. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage [Text] /J. Shirani, K.Berezowski, W.C.Roberts // *Am J Cardiol*. -1995. -Vol.76.-P. 414–418.

341. Shuldier, A. Resistin, obesity, and insulin resistance – the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ [Text] / A.Shuldier, R.Yang, D.-W.Gong // *N. Engl. J. Med*. -2001. -Vol. 345. -P.1345-1346.

342. Simmons, R.K. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation [Text]/R.K.Simmons //Diabetologia.-2010.-Vol.53.- P.600–605.
343. Smith, G.C. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births [Text]/ G.C.Smith, J.P.Pell, D.Walsh // Lancet.-2001.-Vol. 357, №9273.- P. 2002-2006.
344. Solomon, C.G. Brief Review: Hypertension in Pregnancy A Manifestation of the Insulin Resistance Syndrome? [Text]/ C.G.Solomon, E.W.Seely // Hypertension.-2001.-Vol. 37.-P.232-239.
345. Sonographic assessment of changes in thickness of different abdominal fat layers in response to diet in obese women [Text]/ N.Sabir [et al.]// Journal of Clinical Ultrasound. - 2003. -№ 31, №1. -P. 26-30.
346. Spencer, C.P. Is there a menopausal metabolic syndrome? [Text]/ C.P.Spencer, I.F.Godsland, J.C.Stevenson// Gynecol. Endocrinol. -1997. -Vol. 11, № 5.- P. 341–355.
347. Strong association between gallstones and cardiovascular disease [Text]/ N. Méndez-Sánchez [et al.]// Am J Gastroenterol. -2005. -Vol.100, №4. -P.827-830.
348. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance [Text]/ E. Kelley [et al.]//American Journal of Physiology.-2000.-Vol.278, № 5.-P.E941–E948.
349. Subepicardial adipose tissue is not associated with the presence and severity of coronary artery disease [Text]/N.Chaowalit [et al.]//Atherosclerosis.-2006.-Vol.186.-P.354–359.
350. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects [Text]/ G. Iacobellis [et al.] // Obesity (Silver Spring). -2008. -Vol. 16.- P. 1693–1697.
351. Systemic Inflammation and Lung Function Impairment in Morbidly Obese Subjects with the Metabolic Syndrome [Text]/ A. van Huisstede [et al.] //J Obes.-2013.- 2013: ArticleID131349.Publishedonline 2013 Feb 24.

352. Tadashi, N. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men [Text]/N.Tadashi, T. Katsuto, S.Ichiro//Atherosclerosis. -1994. -Vol.107, №2. -P.239-246.
353. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation [Text]/ G. Fruhbeck [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. -2001.- Vol. 280.- P.827–847.
354. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology (2014) Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease.- URL: [www.aace.com](http://www.aace.com) (AACE/ACE, 2014).
355. The association of metabolic disorders with the metabolic syndrome is different in men and women [Text] / J. Dallongeville [et al.] // Ann Nutr Metab. -2004.- Vol.48, №1.-P.43-50.
356. The Concept of Normal Weight Obesity [Text]/ E.Oliveros [et al.] // Progress in Cardiovascular Diseases.- 2014.-Vol.56, № 4.-P.426–433.
357. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat [Text]/ F.Armellini [et al.] //J Clin Ultrasound. -1990. -№ 18.-P. 563-567.
- 358.The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional and external eating behavior [Text]/ T.Van Strein [et al.] // Int J Eating Disord.-1986.-Vol. 2.- P.188–204.
359. The metabolic syndrome [Text]/M.A.Cornier [et al.] // Endocr Rev.- 2008.- Vol.29, №7. -P.777–822.
360. The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering Prevalence and Correlates of 2 Phenotypes Among the US Population (NHANES 1999-2004) [Text]/ R.P.Wildman [et al.] //Arch Intern Med. -2008.-Vol.168, №15.- P.1617-1624.
361. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease [Text]/ A.K.Wikström [et al.] // BJOG.- 2005.-Vol.112, № 11.- P.1486-1491.
362. The risk of metabolic syndrome in women with previous GDM in a long-term follow-up[Text] /H.Hakkarainen [et al.]//Gynecol Endocrinol. -2016.-Vol.5.-P.1-6.

363. The role of apolipoprotein E and glucose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects [Text]/ M.Niemi [et al.] //Gut.- 1999.-Vol.44.- P.557-562.
- 364.Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness [Text] / G. Iacobellis [et al.]// Obesity (Silver Spring).- 2008.- Vol.16, № 4.- P.887-892.
365. Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography [Text]/ F. Armellini [et al.] //Int J Obes Relat Metab Disord. -1993.-№17.-P.209-214.
366. Tsay, Y.C. Ages at Onset of 5 Cardiometabolic Diseases Adjusting for Nonsusceptibility: Implications for the Pathogenesis of Metabolic Syndrome [Text]/ Y.C.Tsay, C.H.Chen, W.H.Pan// Am J Epidemiol. -2016 .-Vol.184, №5.-P.366-377.
367. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and the metabolic syndrome [Text]/ E.Merico-Ibarra [et al.] // Metabolism. -2005. -Vol. 54.-P.1230-1235.
368. Ultrasound evaluation of obesity: fat and muscle thickness, and visceral fat [Text]/ Z.Pereira Andrea [et al.] //International Journal of Nutrology.- 2012.-Vol.5, № 2.-P.71-73.
369. Ultrasound measurements of intraabdominal fat estimate the metabolic syndrome better than do measurements of waist circumference [Text]/ R.P.Stolk [et al.] //Am J Clin Nutr. -2003. -Vol. 77. -P. 857 -860.
370. Uric acid and diabetes: Is there a link? [Text] / N. Katsiki [et al.]// Curr Pharm Des.-2013.-Vol.19, №27.-P.4930-4937.
371. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study [Text]/ A.Leiba [etal.] //Jam Soc Hypertens.- 2015.-Vol.9, №8.-P.600-609.
372. Variation in adrenergic regulation of lipolysis between omental and subcutaneous adipocytes from obese and non-obese men [Text]/ J.Hoffstedt [et al.] // Journal of Lipid Research.-1997.- Vol. 38, № 4.- P.795–804.

373. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype [Text]/ Y.C.Hwang[et al.]// Int J Obes (Lond).- 2015.-Vol. 39, № 9.- P.1365-1370.

374.Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk [Text]/M.C.Amato [et al.]//Diabetes Care.-2010.-Vol.33, № 4.-P. 920–922.

375. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases [Text]/ S.K. Kim [et al.] //American Journal of Clinical Nutrition. - 2004.- Vol.79, №4. -P. 593-599.

376. Waist-to-hip ratio is associated with pulmonary gas exchange in the morbidly obese [Text]/ G.S. Zavorsky [et al.] //Chest. - 2007. - Vol.131, № 2.- P.362-367.

377. Wajchenberg, L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: the irrelation to the metabolic syndrome [Text]/ L. Wajchenberg //Endocrine Reviews.-2000.-Vol. 21, № 6.- P. 697–738.

378. Walton, C. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women [Text]/C. Walton // Eur J Clin Invest.-1993.-Vol. 23.- P.466–473.

379. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men [Text]/ Y. Chang [et al.]// Gut. -2009. - Vol. 58. - P.1419-1425.

380. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women [Text]/ K.M.Maclure [et al.] // N. Engl. J. Med.-1989.-Vol.321, № 9.- P.563-569.

381. Wu, W.C. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study [Text] / W.C.Wu, C.Y.Wang // Cardiovasc Diabetol.- 2013. -№ 12. -Art.77.

382. Yildirim, B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome [Text]/ B.Yildirim, N.Sabir, B.Kaleli // Fertility and Sterility. -2003. -Vol.79, № 6.- P.1358-1364.

383. Zhou, Y. Leptin signaling and leptin resistance [Text]/ Y.Zhou, L.Rui // Front Med.- 2013.- Vol.7, № 2.- P.207–222.

384. Zimmet, P. Non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus: does it really exist? [Text]/ P. Zimmet. // Diabet med.- 1989. -Vol.6, № 8. - P. 728-735.