

На правах рукописи

**Чулков Владислав Сергеевич**

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА И  
ПОЧЕК, ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И АБДОМИНАЛЬНОМ  
ОЖИРЕНИИ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2019

Работа выполнена на кафедре Факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Вереина Наталья Константиновна**

**Официальные оппоненты:**

**Архипов Михаил Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, ФБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра терапии факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки, заведующий, г. Екатеринбург

**Максимов Николай Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональных методов диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки, заведующий, г. Ижевск

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Защита диссертации состоится « 23 » декабря 2019 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.117.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.chelsma.ru](http://www.chelsma.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

А.И. Сеницкий

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

На фоне высокой распространенности артериальной гипертензии (АГ) и абдоминального ожирения (АО) в общей популяции в настоящее время выражена тенденция к увеличению частоты их выявляемости у лиц от 18 до 44 лет. Эта возрастная группа классифицируется Всемирной Организацией здравоохранения (ВОЗ), как «люди молодого возраста». Одной из частых особенностей АГ, затрудняющих ее диагностику и лечение пациентов, является лабильность АД и малосимптомное течение в период становления заболевания. При этом известно, что даже редкие эпизоды повышения артериального давления (АД) могут привести к сердечно-сосудистым осложнениям (ССО), вне зависимости от возраста (Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017. Vol. 135(10). P.e146-e603). Дополнительным усугубляющим фактором остается низкая приверженность к выполнению врачебных рекомендаций, включая коррекцию факторов риска, особенно у молодых пациентов (Шупина М.И., Нечаева Г.И., Повстяная А.Н., Семенкин А.А. Ранняя диагностика артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. *Лечащий врач*. 2015. № 2. С. 22-29).

Вместе с тем, установлено, что одним из наиболее значимых факторов риска АГ у лиц до 45 лет является именно АО. По данным ВОЗ, 39% взрослых в возрасте 18 лет и старше имеют избыточную массу тела, а 13% - ожирение (WHO. Obesity and overweight. 2014 Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed August 12, 2019). В развивающихся странах распространенность избыточной массы тела и ожирения у молодых лиц варьирует от 2,3 до 12%; в развитых странах (США, Великобритания) уже в возрасте 18-23 года этот показатель достигает 22-35% (Poobalan A., Aucott L. Obesity Among Young Adults in Developing Countries: A Systematic Overview. *Curr Obes Rep*. 2016. Vol. 5 (1). P. 2–13). В Российской Федерации (РФ) 24,1% населения имеют ожирение, и по этому показателю наша страна находится на 8-м месте в мире. К сожалению, хорошо организованных эпидемиологических исследований по распространенности ожирения в РФ, включая, молодую популяцию, не проводилось с 1985 года (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестник*. 2014. №1. С. 1-103).

Известно, что АГ и АО, вместе с нарушениями углеводного обмена и дислипидемией, составляют основу понятия метаболический синдром (МС). Клиническая значимость выделения МС состоит в том, что независимо от исходного возраста, в ближайшие 10 лет от манифестации клинических проявлений у данных пациентов в 5 раз возрастает риск развития сахарного диабета 2 типа и в 2 раза – риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в сравнении с лицами без МС (O'Neill S., O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity reviews*. 2015. Vol. 16 (1). P. 1-12). При МС значительно выше и частота острых тромботических

осложнений: ишемического инсульта – в 2-4 раза; инфаркта миокарда (ИМ) – в 3-4 раза. В целом, суммарный риск сердечно-сосудистой смерти в 2 раза превышает общепопуляционный (Alberti K.G., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. The Lancet. 2005. Vol. 366, № 9491. P. 1059–1062).

Патогенетические звенья МС в виде инсулинорезистентности (ИР) периферических тканей, гиперинсулинемии, увеличения массы висцерального жира, эндотелиальной дисфункции на фоне генетической предрасположенности начинают формироваться с этапа внутриутробного развития и могут приводить к поражению сердца, почек, эндотелия крупных сосудов уже в детском и подростковом возрасте. В последние десятилетия компоненты МС активно изучаются в роли ранних прогностических факторов ССЗ, хронической болезни почек (ХБП) и ассоциированных с ними ССО (Tian Y., Chen K., Xie Z. et al. The association between serum uric acid levels, metabolic syndrome and cardiovascular disease in middle aged and elderly chinese: Results from the dyslipidemia international study. BMC Cardiovasc Disord. 2015. – Vol. 15. P. 66.).

В ряде работ было показано, что при сочетании АГ и АО органические изменения появляются раньше, чем при изолированных формах данных патологических состояний (Juonala M., Magnussen C.G., Berenson G.S. et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. N. Engl. J. Med 2011. Vol. 365. P. 1876–1885). Недостаточно изученными остаются различия в спектре врожденных и приобретенных факторов риска, патогенетических механизмах, включая готовность к вазоконстрикции, тромбообразованию, а также темпы поражения сердца и почек при гипертонической болезни (эссенциальной АГ) и АГ в рамках МС у молодых лиц, что и определяет актуальность данного исследования. Формирование индивидуальной мотивации к изменению образа жизни с учетом генетических и возрастных особенностей, своевременная коррекция модифицируемых факторов риска и, в ряде случаев, медикаментозное воздействие на начальные узловые точки патогенетических «порочных кругов» при АГ и АО, представляется исключительно важным для замедления прогрессирования органических поражений, поздних стадий хронической сердечной недостаточности и ХБП, сердечно-сосудистых катастроф и общей смертности.

### **Цель исследования**

Выявить факторы, значимо связанные с поражением сердца и почек, у молодых пациентов с наличием эссенциальной артериальной гипертензии и артериальной гипертензии на фоне абдоминального ожирения для дальнейшего улучшения диагностической и лечебной тактики.

### **Задачи исследования**

1. Изучить структуру факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и лабораторные маркеры метаболического синдрома у лиц 18–44-х лет, имеющих эссенциальную артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение без артериальной гипертензии и сочетание артериальной гипертензии и абдоминального ожирения в сравнении со здоровыми лицами той же возрастной группы.

2. Провести исследование уровня адипокинов – лептина, адипонектина и их соотношения, а также уровень вазоконстрикторов – эндотелина-1 и ангиотензина II в исследуемых группах.

3. Проанализировать состояние звеньев системы гемостаза в исследуемых группах.

4. Определить частоту встречаемости ряда полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы в исследуемых группах.

5. Изучить структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и почек у молодых пациентов с артериальной гипертензией с наличием и без наличия абдоминального ожирения.

6. Установить и количественно оценить независимые связи ряда клинических и лабораторных детерминант с индексом массы миокарда левого желудочка и скоростью клубочковой фильтрации в изучаемой популяции.

### **Методология и методы исследования**

Дизайн исследования - одномоментное поперечное («cross-sectional study»). Проведено комплексное обследование пациентов амбулаторного звена муниципального автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 11» (МАУЗ ГКБ № 11) г. Челябинска в период с 2013 по 2016 годы. На основании анкетирования пациентов изучались социально-демографические характеристики, наследственные и поведенческие факторы. Проводился сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, анализ структуры сопутствующей патологии, лабораторно-инструментальное обследование, включающее: общий анализ крови и мочи, биохимические и гемостазиологические показатели, определение альбумина в утренней порции мочи, уровень адипокинов и вазоконстрикторов, аллельные полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и почек, доплерэхокардиографию. Контрольная группа состояла из практически здоровых волонтеров в возрасте 18-44-х лет. Методы статистической обработки данных, включая многофакторный регрессионный анализ, были выбраны в соответствии с поставленными целью и задачами исследования.

### **Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора**

Достоверность результатов обеспечивалась объемом клинических наблюдений (251 пациент), непосредственным клиническим обследованием пациентов, выполнением широкого спектра лабораторных и инструментальных тестов на сертифицированном оборудовании, применением современных методов статистической обработки с помощью пакета статистических программ MedCalc (Version 15.6, Belgium, 2015).

Основные положения и результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на всероссийских и международных конференциях и конгрессах: Российский национальный конгресс кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014); VII Всероссийская конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2015); III Международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2015); XIV Европейский конгресс внутренней медицины (Москва, 2015); IV Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2015); III съезд терапевтов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2016) – работа заняла I место в конкурсе молодых ученых; III Всемирный конгресс «Controversies in thrombosis and hemostasis» (Москва, 2016);

X Национальный конгресс терапевтов (Москва, 2016); Всероссийская кардиологическая конференция «Традиции и инновации в кардиологии» и форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Взгляд в будущее» (Красноярск, 2017); 25-й Международный конгресс по тромбозам (Венеция, 2018); Объединенный Конгресс «Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с 9-ой Всероссийской Конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Санкт-Петербург, 2018); XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2019).

Работа выполнена при поддержке внутривузовского научного гранта Южно-Уральского государственного медицинского университета в 2015 году.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным руководителем, доктором медицинских наук – Вереиной Натальей Константиновной. Цель и задачи, дизайн исследования, анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме осуществлялись лично диссертантом. Автор лично проводил клинический осмотр и анкетирование пациентов исследования, собирал весь необходимый фактический материал. Биохимические, гемостазиологические тесты, а также ультразвуковое исследование почек, проводились клинической лабораторией и отделением функциональной диагностики на базе МАУЗ ГКБ № 11 г. Челябинска. Иммунологические исследования выполнялись сотрудниками иммунологического отдела НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Генетическое исследование осуществлялось в лаборатории областной станции переливания крови г. Челябинска. Эхокардиография и ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов проводились в отделении функциональной диагностики ГБУЗ ОКБ № 2 г. Челябинска.

Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на научно-практических мероприятиях различного уровня осуществлялись автором лично.

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

1. У пациентов в возрасте 18-44-х лет с наличием артериальной гипертензии и/или абдоминального ожирения значительно чаще встречаются курение, дислипидемия, повышение уровня глюкозы натощак и комбинация этих факторов в сравнении со здоровыми ровесниками. Максимальная выраженность нарушений жирового, углеводного обмена в сочетании с гиперурикемией наблюдается при артериальной гипертензии на фоне абдоминального ожирения.

2. У молодых пациентов с наличием артериальной гипертензии и/или абдоминального ожирения в сравнении со здоровыми ровесниками выявляются дисбаланс адипокинов и протромботические изменения состояния гемостаза. При артериальной гипертензии на фоне абдоминального ожирения эти сдвиги наиболее выражены и сочетаются с повышением уровня вазоконстрикторов.

3. Пациенты с наличием гипертонической болезни, абдоминального

ожирения без артериальной гипертензии и сочетания артериальной гипертензии и абдоминального ожирения различаются по частоте встречаемости определенных полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы.

4. При артериальной гипертензии на фоне абдоминального ожирения в сравнении с наличием только гипертонической болезни в молодом возрасте чаще выявляется более высокий индекс объема левого предсердия, альбуминурия и утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий. При этом величина индекса массы миокарда левого желудочка у лиц 18-44 лет связана с уровнем систолического АД, окружностью талии и концентрацией ингибитора активатора плазминогена 1 типа, а снижение скорости клубочковой фильтрации – с возрастом, окружностью талии, уровнем общего холестерина и концентрацией лептина.

### **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка ряда клинических, генетических, лабораторных и инструментальных показателей при гипертонической болезни, абдоминальном ожирении и сочетании артериальной гипертензии и абдоминального ожирения у лиц 18-44 лет.

Показано, что у молодых пациентов при наличии артериальной гипертензии на фоне абдоминального ожирения в сравнении с изолированными формами патологий, с максимальной частотой выявляется комбинация дислипидемии и гипергликемии натощак в сочетании с курением.

В работе впервые установлено, что у молодых пациентов с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения в сравнении с наличием только гипертонической болезни или абдоминального ожирения изменения лабораторных маркеров, составляющих кластер метаболического синдрома, готовность к вазоспазму, тромбообразованию и замедлению фибринолиза более выражены.

Впервые выявлено повышение уровня ингибитора пути тканевого фактора у пациентов 18-44 лет с гипертонической болезнью и сочетанием артериальной гипертензии и абдоминального ожирения в сравнении со здоровыми ровесниками и пациентами, имеющими только абдоминальное ожирение.

К новизне исследования относится также обнаружение различий в частоте встречаемости полиморфизмов гена рецептора 1-го типа ангиотензина II и гена ангиотензиногена у пациентов в исследуемых группах.

С помощью методов математического моделирования впервые определены факторы и разделительные значения параметров, независимо связанные с возрастанием индекса массы миокарда левого желудочка и снижением скорости клубочковой фильтрации почек у молодых пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическая значимость работы определяется расширением представлений о роли модифицируемых факторов риска, инсулинорезистентности, дисбаланса адипокинов, состояния гемостаза и генетической детерминированности активации ренин-ангиотензиновой системы

в формировании поражения органов-мишеней у молодых лиц с наличием только артериальной гипертензии или абдоминального ожирения, а также их сочетания.

Практическая значимость работы заключается в разработке положений, способных нацелить врачей терапевтов, кардиологов на своевременное выявление конкретных факторов риска и лабораторных детерминант, связанных с поражением сердца и почек при артериальной гипертензии и абдоминальном ожирении у лиц 18–44 лет. Полученные результаты могут использоваться для обоснования проведения инструментальных методов исследования с целью выявления поражения органов-мишеней.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в работу терапевтического отделения МАУЗ «Городская клиническая больница № 11» и кардиологического отделения МАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Челябинска и используются в учебном процессе на кафедрах Факультетской терапии, Поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 25 научных работ общим объемом 4,4 печатных листа, из них 17 статей в научных журналах и изданиях, входящих в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 6 публикаций в научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus PubMed), 6 публикаций в материалах всероссийских и международных конференций, 2 научные статьи в журналах, включенных в базу данных РИНЦ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. В списке литературы указаны 325 источников, из них 49 отечественных и 276 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 14 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на кафедре Факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование одобрено Этическим комитетом ЮУГМУ (протокол № 11 от 09.11.2013г. с изменениями протокол № 7 от 22.02.2019г).

Проведено одномоментное исследование, включающее анкетирование, клинический осмотр и лабораторно-инструментальное обследование пациентов 18–44-х лет, обратившихся к участковому терапевту или кардиологу на базе МАУЗ «Городская клиническая больница № 11» г. Челябинска за период 2013–2016 гг. В группу контроля вошли практически здоровые волонтеры из числа пациентов и сотрудников больницы, относящиеся к соответствующей возрастной группе, не

имеющие АГ и АО.

**Дизайн исследования:** поперечный срез («cross-sectional study»).

**Метод выборки:** сплошной по мере обращаемости.

**Критерии включения:** 1. Наличие абдоминального ожирения и/или впервые диагностированной артериальной гипертензии. 2. Возраст от 18 до 44 лет. 3. Информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** 1. Симптоматические АГ. 2. Ассоциированные с АГ клинические состояния (ИБС, коронарная реваскуляризация, ишемический инсульт, кровоизлияние в головной мозг, транзиторная ишемическая атака, СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, протеинурия > 300 мг/сутки, расслаивающая аневризма аорты, симптомное поражение периферических артерий и/или реваскуляризация, отёк соска зрительного нерва, кровоизлияния или экссудаты в сетчатке глаза). 3. Сахарный диабет 1 и 2 типа. 4. Системные заболевания соединительной ткани. 5. Беременность, период лактации и приём комбинированных гормональных контрацептивов. 6. Онкологические заболевания в последние 5 лет. 7. Психические расстройства, злоупотребление психоактивными веществами. 8. Венозные и артериальные тромбозы в анамнезе. 9. Острые, обострение или декомпенсация хронических заболеваний на момент обращения.

#### **Исследуемые характеристики:**

1. Демографические характеристики (возраст, пол, социальный статус). 2. Наличие табакокурения. 3. Сведения о наличии у родственников первой линии родства ССЗ, венозных тромбоэмболических осложнений, сахарного диабета, ожирения. 4. Структура хронических заболеваний внутренних органов. 5. Лабораторные показатели: общий анализ крови; общий анализ мочи; показатели углеводного обмена; показатели липидного обмена; креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ); показатели биохимического профиля (общий белок, АСТ, АЛТ, общий билирубин, калий, натрий, мочевиная кислота); определение альбумина в моче; гемостазиограмма; эндотелин 1, ангиотензин II; адипонектин, лептин; полиморфизмы генов ангиотензинпревращающего фермента (I/D ACE), ангиотензиногена (AGT T174M, AGT M235T), рецептора 1-го типа ангиотензина II (AGTR1 A1166C). 6. Инструментальные исследования: ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ почек, УЗИ сонных артерий.

Всего было обследовано 251 человек, которые были разделены на 4 группы.

*1-я группа* - пациенты с эссенциальной АГ (35 человек; 17 мужчин и 18 женщин; средний возраст -  $33,1 \pm 8,7$  лет); *2-я группа* - пациенты с АО (76 пациентов; 39 мужчин и 37 женщин; средний возраст -  $31,9 \pm 8,9$  лет); *3-я группа* - пациенты с сочетанием АГ и АО (60 человек; 30 мужчин и 30 женщин; средний возраст -  $36,5 \pm 6,9$  лет); *4-я группа* – контрольная (80 человек; 38 мужчин и 42 женщины; средний возраст -  $30,3 \pm 7,8$  лет).

#### **Методы исследования**

##### **Клинические методы исследования**

Всем пациентам проводился клинический осмотр с измерением ОТ, роста, массы тела с расчётом ИМТ, измерением АД. Все пациенты в присутствии врача заполняли специально разработанную анкету, которая включала в себя блоки вопросов о наследственном анамнезе, табакокурении, наличии сопутствующих заболеваний, приеме лекарственных средств.

### ***Лабораторные методы исследования***

*Молекулярно-генетическое тестирование* выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории областной станции переливания крови г. Челябинска (зав. лабораторией – Т.А. Сулова) с использованием набора реактивов («Литех», Москва) на ПЦР-анализаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови, стабилизированной ЭДТА, с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». Исследовались аллельные полиморфизмы генов, кодирующих различные компоненты РАС: ангиотензинпревращающий фермент (I/D ACE), ангиотензиноген (AGT T174M, AGT M235T), рецептор 1-го типа ангиотензина II (AGTR1 A1166C).

*Биохимическое исследование крови* выполнено в клинической лаборатории МАУЗ Городская клиническая больница № 11 г. Челябинска (зав. – Струнина Л.В.) и в биохимическом отделе ЦНИЛ Южно-Уральского государственного медицинского университета (зав. – Сумеркина В.А.). Для исследования кровь брали из локтевой вены вакутейнером, в положении сидя, строго натощак.

*Показатели липидного обмена.* С целью диагностики дислипидемии проведено определение уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ) энзиматическим методом с использованием коммерческих стандартных наборов «Ольвекс-Диагностикум» (Россия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Hirose Electronics, Япония). Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда:  $\text{ХС-ЛПНП, ммоль/л} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС-ЛПВП})$  (ммоль/л).

*Показатели углеводного обмена.* Определяли концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (набор реагентов «Вектор-Бест») и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в цельной крови, стабилизированной этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) (набор реагентов «Vital») на автоматическом биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Hirose Electronics, Япония). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови определяли иммуноферментным анализом на иммуноферментном анализаторе Analette Biochem (HTI, США) с использованием тест системы «Monobind» (США).

*Структурно-функциональное состояние почек* оценивалось с помощью общего анализа мочи, анализа электролитов сыворотки крови, определения уровня альбумина мочи в утренней порции, ультразвукового исследования почек. Наличие альбумина в моче определялось количественным имунотурбидиметрическим методом (набор реагентов «Микроальбумин-Ново», Вектор-Бест, Россия). Определение концентрации альбумина данным методом находилось в диапазоне до 400 мг/л. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

*Адипокины и вазоконстрикторы.* Концентрацию лептина (набор «Diagnostics Biochem Canada Inc», Канада) и адипонектина («AssayPro», США), ангиотензина II и эндотелина-1 (набор реагентов RayBiotech, США) в сыворотке крови определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Analette

Biochem (НТИ, США) методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией фирм-производителей наборов реагентов.

*Гемостазиологическое исследование.* Исследование агрегационной активности тромбоцитов проводилось на лазерном агрегометре типа «Биола LA 230-2» (Россия) турбидиметрическим методом по Born с применением растворов различных биологических стимуляторов (индукторов): АДФ, адреналин, коллаген. Коагуляционные тесты выполнены на автоматическом коагулометре Sysmex CA-560 (Япония), применялись реактивы фирмы Siemens (Германия). Определялись активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена (по методу Клаусса). Активность антитромбина оценивалась с использованием хромогенного субстрата, ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) - иммуноферментным методом («AssayPro», США); анализатор «Biochem Analette», НТИ, США). Исследование фибринолитической системы проводилось по оценке XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса, спонтанного эуглобулинового лизиса и определения плазминогена с применением хромогенного субстрата. В качестве маркеров тромбинемии и активации фибринолиза определяли уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (ортофенантролиновый тест, Технология-Стандарт, Россия), концентрацию D-димера («Technoclone», Австрия; анализатор «Bio-Rad» 680, США), уровень PAI-1 («Bender MedSystems», Германия; анализатор Biochem Analette», НТИ, США) иммуноферментным методом.

### ***Инструментальные методы исследования***

*Электрокардиография (ЭКГ)* регистрировалось в 12 стандартных отведениях на аппарате Fukuda FX-7302 6-канальный (Япония) по общепринятой методике, с последующей оценкой стандартных параметров. Определяли следующие критерии и пороговые значения для выявления ГЛЖ: индекс Соколова-Лайона  $> 35$  ( $SV_1 + RV_5$ ), амплитуда зубца R в отведении aVL  $\geq 11$  мм  $Sv_3 + RaVL$  (корнельский вольтажный индекс)  $> 28$  мм (мужчины) и  $> 20$  мм (женщины), корнельское вольтажное произведение (корнельский вольтажный индекс  $\times$  продолжительность QRS)  $> 2440$  мм $\times$ мс.

*Эхокардиография* проводилась в отделении функциональной диагностики ГБУЗ ОКБ № 2 г. Челябинска (зав. – Милюкова А.А.) на аппарате «MyLab 20» (ESAOTE, Голландия) в М- и В-режимах по стандартным методикам.

Критерием диагностики ГЛЖ является значение индекса массы более 95 г/м<sup>2</sup> у женщин и более 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин. Концентрическая ГЛЖ диагностировалась при ИОТ более 0,42 и увеличенной ИММЛЖ; эксцентрическая ГЛЖ - при ИОТ менее или равной 0,42 и увеличенной ИММЛЖ; концентрическое ремоделирование – при нормальной массе миокарда ЛЖ и ИОТ более 0,42.

*Ультразвуковая доплерография артерий головы и шеи* для измерения ТКМ и выявления атеросклеротических бляшек проводили на аппарате «MyLab 20» (ESAOTE, Голландия) методом ультразвукового дуплексного сканирования с использованием линейного датчика 7 МГц. Визуализировались общая сонная артерия (ОСА), область бифуркации ОСА, внутренняя сонная артерия и наружная сонная артерия с обеих сторон. Исследование сосудов проводили по общепринятой методике.

Ультразвуковое исследование почек выполнено на аппарате (Logiq 7, GE, USA) с применением конвексного УЗ датчика с частотой 3,5 MHz.

### Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета MedCalc (Version 15.6; MedCalc, 2015). Данные в тексте представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ( $M \pm SD$ ) – при нормальном распределении; медианы и интерквартильного размаха ( $Me$ ; 25-75%) – при распределении, отличном от нормального. Применялись t-критерий Стьюдента, критерий Краскелла-Уоллиса, U-критерий Манна–Уитни, критерии  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона и точный критерий Фишера. Для построения математических моделей применяли метод множественной линейной регрессии. Анализ ROC-кривых был применен с целью определения диагностической эффективности и получения точек cut-off для наиболее значимых характеристик. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика исследуемой популяции представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика групп пациентов ( $M \pm SD$ )

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                           |     | Контроль<br>(n=80) | 1 группа<br>(n=35)     | 2 группа<br>(n=76) | 3 группа<br>(n=60)         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|------------------------|--------------------|----------------------------|
| Возраст, годы                                                                                                                                                                                                                                        |     | 30,3 $\pm$ 7,8     | 33,2 $\pm$ 8,7         | 31,7 $\pm$ 8,2     | 36,2 $\pm$ 6,5             |
| Мужчины (%)                                                                                                                                                                                                                                          |     | 47,5%              | 48,6%                  | 51,3%              | 50%                        |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                 |     | 23,3 $\pm$ 2,1     | 21,4 $\pm$ 2,1 * #     | 28,0 $\pm$ 4,0 **  | 32,6 $\pm$ 5,6 ***         |
| Окружность талии, см                                                                                                                                                                                                                                 | Муж | 81,6 $\pm$ 7,7     | 85,1 $\pm$ 5,4         | 99,8 $\pm$ 7,1 **  | 104,2 $\pm$ 7,4 ***        |
|                                                                                                                                                                                                                                                      | Жен | 71,0 $\pm$ 6,1     | 71,0 $\pm$ 7,6         | 90,6 $\pm$ 9,7 **  | 101,8 $\pm$ 14,3 ***       |
| Окружность бедер, см                                                                                                                                                                                                                                 | Муж | 94,2 $\pm$ 5,4     | 93,7 $\pm$ 10,3        | 105,2 $\pm$ 10,3   | 108,1 $\pm$ 9,6            |
|                                                                                                                                                                                                                                                      | Жен | 93,3 $\pm$ 5,0     | 96,2 $\pm$ 4,9         | 106,1 $\pm$ 10,1   | 109,1 $\pm$ 11,3<br>*** ## |
| Окружность талии /<br>Окружность бедер                                                                                                                                                                                                               | Муж | 0,86 $\pm$ 0,07    | 0,91 $\pm$ 0,16        | 0,96 $\pm$ 0,12    | 0,97 $\pm$ 0,06            |
|                                                                                                                                                                                                                                                      | Жен | 0,76 $\pm$ 0,06    | 0,74 $\pm$ 0,08        | 0,86 $\pm$ 0,08    | 0,94 $\pm$ 0,14<br>*** ##  |
| САД среднее, мм рт. ст.                                                                                                                                                                                                                              |     | 113,1 $\pm$ 10,7   | 131,2 $\pm$ 9,4<br>* # | 117,9 $\pm$ 9,9    | 131,1 $\pm$ 7,5<br>*** &   |
| ДАД среднее, мм рт. ст.                                                                                                                                                                                                                              |     | 74,3 $\pm$ 7,2     | 83,5 $\pm$ 4,6         | 77,0 $\pm$ 6,7     | 84,4 $\pm$ 4,7 ***         |
| Избыточная масса тела,<br>абс (%)                                                                                                                                                                                                                    |     | 1 (1,3)            | 5 (14,3)               | 43 (53,8)<br>** #  | 23 (38,3)<br>*** ##        |
| Ожирение, абс (%)                                                                                                                                                                                                                                    |     | 0<br>(0)           | 0<br>(0)               | 22 (28,9)<br>** #  | 35 (58,3)<br>*** ## &      |
| П р и м е ч а н и я: статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) при сравнении * – группы 1 и контрольной группы; ** – группы 2 и контрольной группы; *** – группы 3 и контрольной группы; # – группы 1 и 2; ## – группы 1 и 3; & – группы 2 и 3. |     |                    |                        |                    |                            |

Пациенты групп 1, 2, 3 и группы контроля не различались по возрасту. По половой принадлежности значимых различий между группами также выявлено не было. Доля мужчин в изучаемой популяции, в целом, составила 49% без межгрупповых различий. В группах 2 и 3, согласно условиям распределения, были выше значения ИМТ и ОТ, а также значительно больше лиц с избыточной массой тела и ожирением, при этом часть исследуемых с АО (13 человек из 136 – 10%) имела нормальные показатели индекса Кетле. В группе 3 количество пациентов с ожирением оказалось самым высоким (58%) в сравнении с другими

группами. Необходимо отметить, что величина соотношения ОТ/ОБ для женщин в группе 3 была достоверно выше данного показателя в контроле и в группе 1, тогда как для мужчин статистически значимых различий не выявлено. Средние значения САД и ДАД у пациентов с АГ в группах 1 и 3 были закономерно выше по сравнению с группой 2 и контрольной группой.

Оценка факторов риска ССЗ проводилась согласно рекомендациям РМОАГ 2013/Европейского общества кардиологов (2018) (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                       | Контрольная группа (n=80) | Группа 1 (n=35)  | Группа 2 (n=76)   | Группа 3 (n=60)       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------|-------------------|-----------------------|
| Отягощенная наследственность по АГ, абс (%)                                                                                                                                                                                                                                      | 46 (57,5)                 | 30 (85,7)<br>* # | 42 (55,3)         | 56 (93,3)<br>**       |
| Отягощенная наследственность по ССЗ (без АГ), абс (%)                                                                                                                                                                                                                            | 27 (33,8)                 | 12 (34,3)        | 33 (43,4)         | 25 (41,7)             |
| Отягощенная наследственность по сахарному диабету, абс(%)                                                                                                                                                                                                                        | 10 (12,5)                 | 11 (31,4)<br>*   | 20 (26,3)<br>**   | 36 (60,0)<br>*** &    |
| Курение, абс (%)                                                                                                                                                                                                                                                                 | 7 (8,8)                   | 5 (14,3)         | 14 (18,4)         | 23 (38,3)<br>*** ## & |
| Дислипидемия, абс (%)                                                                                                                                                                                                                                                            | 21 (26,3)                 | 18 (51,4)<br>*   | 52 (68,4)<br>**   | 51(85,0)<br>***       |
| Гликемия натощак 5,6-6,9 ммоль/л, абс (%)                                                                                                                                                                                                                                        | 8 (10)                    | 10 (28,6)<br>*   | 21 (27,6)<br>** # | 33 (55,0)<br>*** ## & |
| Сочетание 3-х модифицируемых фактора риска, абс (%)                                                                                                                                                                                                                              | 1 (1,3)                   | 5 (14,3)<br>*    | 23 (30,3)<br>**   | 41 (68,3)<br>*** ## & |
| Примечания: применялся критерий Краскелла-Уоллиса. Статистически значимые различия ( $p<0,05$ ) при сравнении * – группы 1 и контрольной группы; ** – группы 2 и контрольной группы; *** – группы 2 и контрольной группы; # – группы 1 и 2; ## – группы 1 и 3; & – группы 2 и 3. |                           |                  |                   |                       |

Отягощенная наследственность по АГ чаще отмечалась пациентами, имеющими АГ (группы 1 и 3), в отличие от группы 2 и контроля. Во всех исследуемых группах в сравнении с контролем пациенты чаще сообщали об отягощенной наследственности по СД 2 типа. При этом в группе 3 данный факт отметили 60% исследуемых, что было значимо выше в сравнении с пациентами, имеющими только ожирение (группа 2). В группе 3 более трети пациентов курили (38,3%). Частота курения в группе контроля была в 4, 3 раза ниже; в группе 1 – в 2,7 раза, в группе 2 – в 2,1 раза ниже по сравнению с группой 3. Дислипидемия в группе 1 выявлена у 51,4% обследованных; в группе 2 – у 68,4%; в группе 3 – у 85% , что во всех случаях значимо превышало показатель в группе контроля (26,3%). Уровень глюкозы в венозной крови натощак в диапазоне 5,6-6,9 ммоль/л имели более половины пациентов группы 3 - 55%, достоверно отличаясь не только от контроля (10%), но и от группы 1 (28,6%) и 2 (27,6%).

Обращала на себя внимание высокая частота комбинации 3-х модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (курение, дислипидемия и гипергликемия натощак) в исследуемых группах 1, 2 и 3 в сравнении с контролем, с максимальным значением доли таких пациентов в группе 3 (68,3%) [4, 18, 25].

Показатели углеводного, липидного и пуринового обмена у пациентов в исследуемых группах представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели липидного, углеводного и пуринового обмена в исследуемых группах ( $M \pm SD$ , Me; 25–75%)

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                         | Контрольная группа (n=80) | Группа 1 (n=35)    | Группа 2 (n=76)            | Группа 3 (n=60)                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Уровень гликемии натощак, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                  | 5,0 $\pm$ 0,5             | 5,2 $\pm$ 0,5<br>* | 5,2 $\pm$ 0,6<br>**        | 5,7 $\pm$ 0,5<br>*** ## &      |
| Иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл                                                                                                                                                                                                                                                  | 9,6;<br>7,1-19,4          | 11,9;<br>8,1-20,3  | 12,4;<br>7,8-37,5          | 15,1;<br>9,77-25,1 ***         |
| Индекс инсулино-резистентности (НОМА-IR)                                                                                                                                                                                                                                           | 2,1;<br>1,5-3,4           | 2,4;<br>1,9-4,4    | 2,8;<br>1,6-6,7            | 3,4;<br>2,2-5,9 ***            |
| Гликозилированный гемоглобин, %                                                                                                                                                                                                                                                    | 4,2;<br>3,9-4,5           | 4,7;<br>4,3-5,0 *  | 4,7;<br>4,2-5,0 **         | 5,1;<br>4,9-5,5 ***            |
| Общий холестерин, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                          | 4,6 $\pm$ 0,8             | 5,2 $\pm$ 1,2<br>* | 5,2 $\pm$ 1,1<br>**        | 5,6 $\pm$ 1,2<br>*** ## &      |
| Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                 | 2,4 $\pm$ 0,8             | 2,9 $\pm$ 1,1<br>* | 3,2 $\pm$ 1,1<br>**        | 3,7 $\pm$ 1,2<br>*** ##        |
| Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                | 1,9 $\pm$ 0,6             | 1,9 $\pm$ 0,7<br># | 1,5 $\pm$ 0,6<br>**        | 1,5 $\pm$ 0,5<br>***           |
| Триглицериды, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,8;<br>0,6-1,0           | 1,0;<br>0,6-1,2 *  | 0,9;<br>0,7-1,9 **         | 1,6;<br>1,1 -2,1 ***           |
| Мочевая кислота, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,28;<br>0,23-0,41        | 0,29;<br>0,23-0,38 | 0,39;<br>0,29-0,47<br>** # | 0,40;<br>0,32-0,51<br>*** ## & |
| Примечания: применялся критерий Краскелла-Уоллиса. Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) при сравнении * – группы 1 и контрольной группы; ** – группы 2 и контрольной группы; *** – группы 3 и контрольной группы; # – группы 1 и 2; ## – группы 1 и 3; & – группы 2 и 3. |                           |                    |                            |                                |

У пациентов групп 1, 2 и 3 средние уровни глюкозы сыворотки натощак, HbA1c, ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ оказались в нормальном диапазоне, но достоверно превышали значения в контроле, и вновь наиболее высокие показатели отмечены в группе 3. Напротив, уровень ХС-ЛПВП в группах с АО (группы 2 и 3) был значимо ниже в сравнении со здоровыми ровесниками, хотя и не опускался ниже нормативных показателей, как у мужчин, так и у женщин. У пациентов, имеющих только ГБ, по уровню ХС-ЛПВП не выявлено различий с контролем [2, 5, 7, 8].

Согласно критериям РМОАГ (2013), МС мог быть установлен в 81,7% случаев при наличии АГ и АО (группа 3). В то же время у лиц с АО без АГ (группа 2) данный синдром имели только 42,1% пациентов.

Концентрация лептина оказалась выше в группах 2 (30,2; 15,0-50,7 нг/мл) и 3 (41,9; 10,1-70,5 нг/мл) по сравнению с группой 1 ( $p_{1-2,3} < 0,001$ ) и контрольной группой (9,5; 4,1-15,6 нг/мл),  $p_{к-2,3} < 0,001$ ). Концентрация адипонектина оказалась ниже среди пациентов во всех группах: в группе 1 (8,8; 5,9-10,2 мг/мл), в группе 2 (7,9; 6,2-8,9 мг/мл), в группе 3 (8,9; 5,4-12,5 мг/мл) по сравнению с контрольной группой (9,9; 8,0-14,5 мг/мл),  $p_{1,2,3-к} < 0,05$  [16, 17, 20, 21]. Отношение лептин/адипонектин оказалось наиболее высоким среди пациентов группы 2 (2,49; 1,30-4,36) и 3 (4,20; 1,44-8,54) по сравнению с контрольной группой (1,00; 0,46-1,94),  $p_{2,3-к} < 0,05$ . Концентрация лептина имела линейную положительную корреляцию с

окружностью талии ( $r=0,392$ ,  $p<0,001$ ), концентрация адипонектина – отрицательную ( $r=-0,312$ ,  $p<0,001$ ), а соотношение лептин/адипонектин имело более высокую силу корреляции ( $r=0,418$ ,  $p<0,001$ ).

Исследование изучаемых генетических полиморфизмов было выполнено у 30 пациентов в группе 1, 40 пациентов во 2 группе, 40 пациентов в 3 группе и у 75 пациентов в контрольной группе (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота генотипов и аллелей полиморфизмов ренин-ангиотензиновой системы у исследуемых пациентов

| Гены                    | Аллели, генотипы | Контроль (n=75) | Группа 1 (n=30) | Группа 2 (n=40) | Группа 3 (n=40) | P                                     |
|-------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|
| ATR1 (1166A/C), абс (%) | C/C              | 8 (10,7)        | 6 (20)          | 0 (0)           | 2 (5)           | $p_{1-2}=0,01$                        |
|                         | A/C              | 19 (25,3)       | 13 (43,3)       | 14 (35)         | 18 (45)         | $p>0,05$                              |
|                         | A/A              | 48 (64)         | 11 (36,7)       | 26 (65)         | 20 (50)         | $p_{1-k}=0,02$                        |
|                         | С-аллель         | 27 (36)         | 19 (63,3)       | 14 (35)         | 20 (50)         | $p_{1-k}=0,02$ , $p_{1-2}=0,04$       |
|                         | A-аллель         | 67 (89,3)       | 24 (80)         | 40 (100)        | 38 (95)         | $p_{1-2}=0,01$                        |
| AGT (174 T/M), абс (%)  | M/M              | 1 (1,3)         | 0 (0)           | 1 (2,5)         | 1 (2,5)         | $p>0,05$                              |
|                         | T/M              | 22 (29,3)       | 10 (33,3)       | 9 (22,5)        | 22 (55)         | $p_{3-k, 1-3}=0,01$ , $p_{2-3}=0,006$ |
|                         | T/T              | 52 (69,3)       | 20 (66,7)       | 30 (75)         | 17 (42,5)       | $p_{2-3}=0,006$ , $p_{k-3}=0,009$     |
|                         | М-аллель         | 23 (30,7)       | 10 (33,3)       | 10 (25)         | 23 (57,5)       | $p_{3-k}=0,009$ , $p_{2-3}=0,006$     |
|                         | Т-аллель         | 74 (98,7)       | 100 (30)        | 39 (97,5)       | 39 (97,5)       | $p>0,05$                              |
| AGT (235M/T), абс (%)   | T/T              | 11 (14,7)       | 5 (16,7)        | 9 (22,5)        | 5 (12,5)        | $p>0,05$                              |
|                         | M/T              | 21 (28)         | 14 (46,7)       | 20 (50)         | 26 (65)         | $p_{3-k}<0,001$                       |
|                         | M/M              | 43 (57,3)       | 11 (36,7)       | 11 (27,5)       | 9 (22,5)        | $p_{2-k}=0,004$ , $p_{3-k}<0,001$     |
|                         | Т-аллель         | 32 (42,7)       | 19 (63,3)       | 29 (72,5)       | 31 (77,5)       | $p_{2-k}=0,004$ , $p_{3-k}<0,001$     |
|                         | М-аллель         | 64 (85,3)       | 25 (83,3)       | 31 (77,5)       | 35 (87,5)       | $p>0,05$                              |

У пациентов в группе 1 чаще выявлялось носительство «мутантного» С-аллеля (ОШ 11,3; 95% ДИ 3,6-35,9;  $p<0,001$ ) полиморфизма гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (ATR1 1166A/C) и «мутантный» СС-генотип по сравнению с группой 2 и контрольной группой (ОШ 3,07; 95% ДИ 1,27-7,40;  $p=0,01$ ). В группе 3 чаще выявлялось носительство «мутантного» Т-аллеля полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT 235M/T) (ОШ 4,6; 95% ДИ 1,9-11,1;  $p<0,001$ ) и М/Т полиморфизм гена ангиотензиногена (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,4-6,9;  $p=0,005$ ) в сравнении с контрольной группой, а также «мутантного» М-аллеля полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT 174 T/M) (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,4-6,8;  $p=0,006$ ) и Т/М полиморфизм гена ангиотензиногена (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,3-6,5;  $p=0,008$ ) в сравнении с контрольной группой. Различий в частоте аллелей и генотипов полиморфизма гена ACE I/D в сравниваемых группах выявлено не было [3, 9, 10].

Концентрация уровня вазоконстрикторов – ангиотензина II и эндотелина 1 у пациентов в исследуемых группах представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Концентрация вазоконстрикторов в исследуемых группах (Ме; 25–75%)

| Показатель                                                                                                   | Контрольная группа (n=60) | Группа 1 (n=10) | Группа 2 (n=25) | Группа 3 (n=34)   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| Эндотелин 1, фмоль/мл                                                                                        | 0,47; 0,30-1,68           | 0,41; 0,35-3,60 | 0,46; 0,40-1,22 | 0,55; 0,38-2,24 * |
| Ангиотензин II, пг/мл                                                                                        | 8,2; 5,7-15,6             | 7,8; 4,4-88,5   | 8,5; 5,1-12,7   | 12,3; 7,4-45,6 *  |
| П р и м е ч а н и я: * – статистически значимые различия ( $p<0,05$ ) между группой 3 и контрольной группой. |                           |                 |                 |                   |

Наиболее высокая концентрация эндотелина и ангиотензина выявлялась у пациентов с АГ в сочетании с АО по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что были выявлены положительные связи умеренной силы между ангиотензином II и эндотелином ( $r=0,348$ ;  $p=0,04$ ), а также между ангиотензином II и адипонектином ( $r=0,360$ ;  $p=0,036$ ) в группе с АГ без АО [11, 12, 15, 18].

Показатели коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза в исследуемых группах представлены в таблице 6.

При изучении показателей гемостаза нами выявлены протромботические изменения в коагуляционном звене. Уровни фибриногена и РФМК были достоверно выше во всех трех группах по сравнению с контрольной группой, причем наиболее высокие значения выявлены у пациентов группы 3.

Таблица 6 – Показатели гемостаза у пациентов в исследуемых группах ( $M \pm SD$ , Ме; 25–75%)

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                       | Контрольная группа (n=80) | Группа 1 (n=35)         | Группа 2 (n=76)          | Группа 3 (n=60)           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Фибриноген, г/л                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3,5 $\pm$ 0,8             | 3,7 $\pm$ 1,0 *         | 3,9 $\pm$ 0,9 **         | 4,2 $\pm$ 1,0 *** ##      |
| РФМК, мг/%                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4,7 $\pm$ 2,2             | 5,1 $\pm$ 2,3 *         | 5,9 $\pm$ 2,0 **         | 6,8 $\pm$ 3,1 *** ##      |
| Активность антитромбина, %                                                                                                                                                                                                                                                       | 101,6;<br>93,5-111,3      | 108,1;<br>101,0-115,0   | 107,1;<br>96,7-111,2     | 102,5;<br>91,5-111,4      |
| Активность плазминогена, %                                                                                                                                                                                                                                                       | 103,0 $\pm$ 40,7          | 109,0 $\pm$ 18,9        | 107,7 $\pm$ 27,1         | 108,2 $\pm$ 24,3          |
| Эуглобулин-зависимый лизис, мин                                                                                                                                                                                                                                                  | 210,0;<br>180,0-260,0     | 220,0;<br>180,0-280,0   | 240,0;<br>200,0-290,0 ** | 260,0;<br>180,0-300,0 *** |
| D-димер, нг/мл                                                                                                                                                                                                                                                                   | 56,1;<br>37,1-86,5        | 103,7;<br>47,8-103,7 *  | 79,0;<br>41,5-137,8 **   | 108,5;<br>42,7-224,9 ***  |
| TFPI, нг/мл                                                                                                                                                                                                                                                                      | 93,2;<br>45,4-136,9       | 126,1;<br>107,6-129,8 # | 73,4;<br>40,1-97,6 **    | 123,5;<br>91,7-150,1 &    |
| РАI-1, нг/мл                                                                                                                                                                                                                                                                     | 286,2;<br>221,8-396,7     | 465,7;<br>215,5-587,4 * | 384,4;<br>272,2-558,5 ** | 460,3;<br>292,8-631,1 *** |
| Примечания: применялся критерий Краскелла-Уоллиса. Статистически значимые различия ( $p<0,05$ ) при сравнении * – группы 1 и контрольной группы; ** – группы 2 и контрольной группы; *** – группы 3 и контрольной группы; # – группы 1 и 2; ## – группы 1 и 3; & – группы 2 и 3. |                           |                         |                          |                           |

Различий по показателям активности антитромбина в исследуемых группах не обнаружено. Но уровень TFPI оказался выше среди пациентов с АГ в группах 1 и 3 по сравнению с группой 2. Замедление фибринолиза по удлинению времени лизиса эуглобулиновых сгустков отмечено преимущественно в группах с АО (2 и 3 группы), но в сочетании с повышением уровня РАI-1 отмечалось только в группе сочетания АГ и АО при сопоставимой активности плазминогена. Нами также выявлена более высокая концентрация D-димера во всех трех группах, отражающего как процессы активации свертывания крови, так и фибринолиза. Таким образом, на фоне формирования протромботического статуса в группах 1 – 3 в сравнении с контролем наиболее выраженные сдвиги вновь выявлены среди пациентов с АГ в сочетании с АО [1, 5, 6, 13, 14, 19, 21, 22].

Состояние органов-мишеней у исследуемых пациентов представлено в таблице 7. В группах 1-3 ИММЛЖ был достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Только в группах с АГ (группы 1 и 3) выявлялась ГЛЖ. ТКМ на сонных артериях оказалась максимальной в группе 3, достоверно

превышая контрольные значения [23, 24]. Концентрация альбумина в утренней порции мочи оказалась наиболее высокой среди пациентов группы 3 по сравнению с другими группами, причем практически у каждого второго пациента в группах 1 и 3 и каждого третьего в группе 2 величина альбумина оказалась выше 10 мг/л. Только у пациентов в группе 3 выявлялась альбуминурия выше 30 мг/л (8,3%), отражающая тяжесть поражения почек при АГ. СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, оказалась ниже групп 1-3 по сравнению с контрольной группой, причем в группе 3 СКФ<60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соответствующая ХБП стадии С3а, выявлялась у каждого 5-го пациента (20%) [25].

Таблица 7 – Состояние органов-мишеней (сердце, сосуды, почки) в исследуемых группах (M±SD, Me; 25–75%)

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                       | Контрольная группа (n=80) | 1 группа (n=35)   | 2 группа (n=76)  | 3 группа (n=60)       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|------------------|-----------------------|
| Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                         | 83,1±15,2                 | 98,1±13,1<br>*    | 95,0±16,8<br>**  | 110,5±17,5<br>*** &   |
| Гипертрофия левого желудочка, абс (%)                                                                                                                                                                                                                                            | 0 (0)                     | 3 (8,6)<br>* # ## | 0 (0)            | 5 (8,3)<br>*** &      |
| ТКИМ правой общей сонной артерии, мм                                                                                                                                                                                                                                             | 0,62±0,09                 | 0,63±0,09         | 0,63±0,09        | 0,70±0,12<br>***      |
| ТКИМ левой общей сонной артерии, мм                                                                                                                                                                                                                                              | 0,62±0,10                 | 0,62±0,09         | 0,62±0,09        | 0,68±0,13<br>***      |
| Утолщение толщины комплекса интима-медиа>0,9 мм, абс (%)                                                                                                                                                                                                                         | 0 (0)                     | 0 (0)             | 1 (1,3)          | 3 (5)<br>***          |
| Концентрация альбумина в утренней моче, мг/л                                                                                                                                                                                                                                     | 7; 7-8                    | 9,5; 7-12         | 8; 7-10,8        | 14; 10-18<br>*** ## & |
| Альбумин в моче 10-29 мг/л, абс (%)                                                                                                                                                                                                                                              | 0 (0)                     | 15 (42,9%)<br>*   | 20 (26,3%)<br>** | 30 (50%)<br>*** &     |
| Альбумин в моче ≥ 30 мг/л, абс (%)                                                                                                                                                                                                                                               | 0 (0)                     | 0 (0)             | 0 (0)            | 5 (8,3%)<br>*** ## &  |
| СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                          | 85,1±19,4                 | 77,6±12,1 *       | 76,0±13,2 **     | 73,8±15,0***          |
| СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , абс (%)                                                                                                                                                                                                                                     | 0 (0)                     | 3 (8,6) *         | 5 (6,6) **       | 12 (20)*** &          |
| П р и м е ч а н и я: * – статистически значимые различия (p<0,05) между группой 1 и контрольной группой, ** – между группой 2 и контрольной группой, *** – между группой 3 и контрольной группой, # – между группами 1 и 2, ## – между группами 1 и 3, & - между группами 2 и 3. |                           |                   |                  |                       |

Вторая стадия АГ диагностирована у 6 пациентов в группе 1 (17,1%) и у 12 пациентов в группе 3 (20%). В контрольной группе ПОМ (сердце, сосуды, почки) не встречалось ни у одного пациента. При стратификации общего сердечно-сосудистого риска в группах с АГ (группы 1 и 3), в соответствии с рекомендациями РМОАГ (2013), среди пациентов с эссенциальной АГ (группа 1) в группу низкого риска вошли 24 человека (68,6%), в группу среднего риска – 6 человек (17,1%), а в группу высокого риска – 5 человек (14,3%). В то же время, пациенты с АГ в сочетании с АО (группа 3) чаще относились к группе высокого риска – 41 человек (68,3%), реже к группе низкого – 17 человек (28,3%) и среднего риска – 2 человека (3,3%). Пациентов, относящихся к очень высокому риску, в нашем исследовании не выявлено.

С целью прогнозирования величины ИММЛЖ (расчета значения с оценкой вклада изучаемых клинических и лабораторных факторов) нами применен

множественный линейный регрессионный анализ.

Факторы, независимо ассоциированные с индексом массы миокарда левого желудочка, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Итоговая таблица множественной линейной регрессии для зависимой переменной – индекс массы миокарда левого желудочка ( $n=251$ ;  $R^2 = 0,69$ ;  $p<0,001$ )

| Переменная                                             | B    | SE<br>Ст.ошибка $\beta$ | Коэффициент<br>корреляции | P      |
|--------------------------------------------------------|------|-------------------------|---------------------------|--------|
| Адипонектин, мкг/мл                                    | 0,15 | 0,06                    | 0,17                      | 0,007  |
| Окружность талии, см                                   | 0,33 | 0,04                    | 0,43                      | <0,001 |
| Систолическое АД, мм рт.ст.                            | 0,42 | 0,06                    | 0,44                      | <0,001 |
| Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) нг/мл | 0,01 | 0,004                   | 0,19                      | 0,002  |

В соответствии с полученными данными, уравнение множественного линейного регрессионного анализа выглядит следующим образом:

$$Y = 0,15 \times \text{Адипонектин (мкг/мл)} + 0,33 \times \text{ОТ (см)} + 0,42 \times \text{САД (мм рт.ст.)} + 0,01 \times \text{РАИ-1 (нг/мл)}.$$

Аналогичным образом нами проведена оценка вклада независимых факторов в величину СКФ (таблица 9).

Таблица 9 – Итоговая таблица регрессии для зависимой переменной – скорость клубочковой фильтрации ( $n=251$ ;  $R^2 = 0,69$ ;  $p<0,001$ )

| Переменная                | B     | SE<br>Ст.ошибка $\beta$ | коэффициент<br>корреляции | p      |
|---------------------------|-------|-------------------------|---------------------------|--------|
| Возраст, лет              | -0,84 | 0,12                    | -0,42                     | <0,001 |
| Окружность талии, см      | 0,17  | 0,06                    | 0,18                      | 0,006  |
| Общий холестерин, ммоль/л | -2,0  | 0,86                    | -0,15                     | 0,021  |
| Лептин, нг/мл             | -0,19 | 0,04                    | -0,30                     | <0,001 |

В соответствии с полученными данными, уравнение множественного линейного регрессионного анализа выглядит следующим образом:

$$Y = -0,84 \times \text{возраст (лет)} + 0,17 \times \text{ОТ (см)} - 2,0 \times \text{ОХС (ммоль/л)} - 0,19 \times \text{лептин (нг/мл)}.$$

Для получения пороговых значений со статистически значимыми количественными показателями применен метод ROC-анализа с построением ROC-кривых (Таблица 10).

Таблица 10 – ROC-анализ прогностической значимости характеристик в отношении поражения органов-мишеней (ГЛЖ и/или СКФ<60 мл/мин/м<sup>2</sup>)

| Характеристика                       | Cut-off | Sn (%)<br>95%ДИ    | Sp (%)<br>95%ДИ    | +LR  | -LR  | +PV  | -PV  | AUC<br>95%ДИ      | P      |
|--------------------------------------|---------|--------------------|--------------------|------|------|------|------|-------------------|--------|
| Возраст, лет                         | > 39    | 76,47<br>50,1-93,2 | 79,06<br>73,3-84,1 | 3,65 | 0,30 | 21   | 97,9 | 0,82<br>0,73-0,91 | <0,001 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | > 31,9  | 52,94<br>27,8-77,0 | 88,03<br>83,2-91,9 | 4,42 | 0,53 | 24,3 | 96,3 | 0,75<br>0,69-0,80 | 0,001  |
| Лептин, нг/мл                        | > 41,8  | 70,59<br>44,0-89,7 | 81,2<br>75,6-86,0  | 3,75 | 0,36 | 21,4 | 97,4 | 0,76<br>0,70-0,81 | <0,001 |

Примечание: cut-off – разделительная точка; Sn – чувствительность; Sp – специфичность; + LR – положительное отношение правдоподобия; - LR – отрицательное отношение правдоподобия; + PV – положительный прогностический уровень; - PV – отрицательный прогностический уровень; \*\*AUC – площадь под ROC-кривой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные особенности распределения факторов риска ССЗ, метаболических нарушений, дисбаланса адипокинов, состояния гемостаза, генетической детерминированности в ассоциации с наличием поражением сердца и почек у пациентов 18-44-х лет, имеющих только ГБ или АО и сочетание АГ с АО, позволяют расширить представление о взаимоотношающихся патогенетических механизмах и сроках формирования поражения органов-мишеней, причинах развития ранних ССО в молодой популяции, а также послужить основанием для дальнейшей разработки их ранней и персонализированной профилактики.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов 18-44-х лет с артериальной гипертензией и/или абдоминальным ожирением по сравнению со здоровыми ровесниками частота дислипидемии, гипергликемии натощак и их комбинации с курением значительно выше, с достижением максимальных значений на фоне сочетания артериальной гипертензии и абдоминального ожирения. В сравнении с наличием только гипертонической болезни, при артериальной гипертензии на фоне абдоминального ожирения обнаружены более высокие уровни глюкозы натощак, атерогенных фракций липопротеидов, мочевой кислоты, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз.

2. У молодых пациентов с абдоминальным ожирением, вне зависимости от наличия артериальной гипертензии, в сравнении со здоровыми лицами, сопоставимыми по возрасту, обнаружен более высокий уровень лептина и соотношения лептин/адипонектин в плазме крови. Уровень адипонектина был ниже как у пациентов, имеющих только артериальную гипертензию или абдоминальное ожирение, так и их сочетание. При артериальной гипертензии на фоне абдоминального ожирения выявлено повышение уровня эндотелина-1 и ангиотензина II в плазме крови в сравнении со здоровыми ровесниками.

3. У всех пациентов, имеющих артериальную гипертензию и /или абдоминальное ожирение, в сравнении с контрольной группой, выявлено повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, с более выраженными сдвигами при сочетании патологических состояний. При артериальной гипертензии, вне зависимости от наличия абдоминального ожирения, имеется повышение активности ингибитора пути тканевого фактора.

4. «Мутантный» СС-генотип и «мутантный» С-аллель полиморфизма гена рецептора 1 типа ангиотензина II (ATR1 1166A/C) чаще встречались у пациентов с гипертонической болезнью. В то же время, «мутантные» аллели гена ангиотензиногена (AGT 235M/T и AGT 174 T/M) преобладали в группе с сочетанием абдоминального ожирения и артериальной гипертензии. У пациентов, имеющих абдоминальное ожирение без артериальной гипертензии, выявлена повышенная встречаемость только Т-аллеля полиморфизма AGT 235M/T при низкой частоте М-аллеля AGT 174 T/M.

5. При сочетании артериальной гипертензии с абдоминальным ожирением, по сравнению с наличием только гипертонической болезни у лиц молодого

возраста, чаще выявляется более высокий индекс объема левого предсердия, уровень альбуминурии в утренней порции мочи и утолщение комплекса интима-медиа более 0,9 мм. В целом, при сочетании артериальной гипертензии и абдоминального ожирения доля пациентов, относящихся к высокой группе риска сердечно-сосудистых осложнений, была в 4,8 раза выше в сравнении с теми, кто имел только гипертоническую болезнь.

6. У молодых пациентов с артериальной гипертензией величина индекса массы миокарда левого желудочка независимо связана с уровнем систолического артериального давления, окружностью талии и концентрацией ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, а снижение скорости клубочковой фильтрации - с возрастом, окружностью талии, уровнем общего холестерина и концентрацией лептина.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С учетом высокой вероятности формирования артериальной гипертензии и взаимоотношающегося течения, у пациентов 18-44-х лет, имеющих абдоминальное ожирение, необходим контроль артериального давления при каждом посещении врача.

2. Молодым пациентам 18-44 лет, имеющим артериальную гипертензию и/или абдоминальное ожирение, для своевременного выявления компонентов метаболического синдрома рекомендуется определение уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, уровня глюкозы натощак; а при наличии абдоминального ожирения – дополнительно мочевой кислоты.

2. При наличии абдоминального ожирения, вне зависимости от индекса массы тела, и особенно сочетания артериальной гипертензии и абдоминального ожирения у лиц 18-44-х лет показано определение индекса инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR).

3. У молодых пациентов, имеющих артериальную гипертензию и абдоминальное ожирение, рационально исследование уровня лептина, как фактора, связанного с поражением органов-мишеней. Значения параметра выше > 41,8 нг/мл следует расценивать как неблагоприятный прогностический фактор.

4. С учетом высокой частоты протромботических нарушений и склонности к вазоспазму, молодые пациенты с артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением, должны формировать группу для определения персонализированной тактики в ситуациях тромботического риска (оперативное вмешательство, обследование перед назначением оральных контрацептивов, беременность и другие).

5. У пациентов 18-44-х лет, имеющих абдоминальное ожирение как с наличием, так и без наличия артериальной гипертензии, рекомендуется определение альбуминурии в утренней порции мочи и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации. При сочетании артериальной гипертензии и абдоминального ожирения – показано проведение дуплексного сканирования сонных артерий с целью определения толщины комплекса интима-медиа.

6. Необходимо активно использовать углубленное профилактическое консультирование по модификации образа жизни, оказывать помощь в отказе от курения молодым пациентам, имеющих артериальную гипертензию и/или абдоминальное ожирение с максимально ранним внедрением данных мероприятий, предпочтительно до 39 лет.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Чулков, Вл.С. Оценка показателей коагуляционного гемостаза и фибринолитической системы у пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением на фоне метаболического синдрома в молодом возрасте / Вл. С. Чулков, Н.К. Вереина, В.А. Сумеркина, В.С. Чулков, С.П. Сеницын, Л.Ф. Телешева // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии». – Казань, 2014. – С. 509-510.
2. Чулков, Вл.С. Оценка состояния гемостаза и биохимического профиля при метаболическом синдроме и изолированной артериальной гипертензии у лиц в молодом возрасте / Вл. С. Чулков, В.А. Сумеркина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина, Е.С. Головнева, Л.Ф. Телешева // Материалы общероссийской научно-практической конференции «Технологический прогресс в лабораторной медицине: клинические перспективы и экономические ограничения». - Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, № 9. – С. 99.
3. Чулков, Вл.С. Частота факторов сердечно-сосудистого риска и распределение ДНК-полиморфизмов в генах ренин-ангиотензиновой системы у молодых пациентов с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения / Вл. С. Чулков, Н.К. Вереина, В.А. Сумеркина, В.С., Чулков, С.П. Сеницын, Л.Ф. Телешева // Материалы II Съезда терапевтов Уральского федерального округа. – Екатеринбург, 2014. – С. 43.
4. **Чулков, Вл. С. Частота неалкогольной жировой болезни печени у молодых пациентов с абдоминальным ожирением на фоне артериальной гипертензии / Вл.С. Чулков, В.А. Сумеркина, О.С. Абрамовских, В.С. Чулков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. - № 111 (11). – С. 42-45.**
5. Сумеркина, В.А. Состояние системы гемостаза у пациентов с метаболическим синдромом / В.А. Сумеркина, Вл.С. Чулков, В.С. Чулков // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. - № 16 (4). – С. 85-88.
6. Чулков, Вл.С. Состояние гемостаза и биохимический профиль при артериальной гипертензии в сочетании с абдоминальным ожирением у лиц в молодом возрасте / Вл.С. Чулков, В.А. Сумеркина, В.С. Чулков // Последипломное медицинское образование и наука. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 14-16.
7. **Сумеркина, В.А. Гендерные особенности системы свертывания крови, углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме и изолированном абдоминальном ожирении / В.А. Сумеркина, Вл.С. Чулков // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – Т. 16, №5(4). - 2014. – С. 1422-1426.**
8. Чулков, Вл.С. Оценка состояния гемостаза у молодых пациентов, имеющих артериальную гипертензию и абдоминальное ожирение // Вл.С. Чулков, Н.К. Вереина, В.А. Сумеркина, В.С., Чулков, С.П. Сеницын, Л.Ф. Телешева // Материалы 7-й Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). – М., 2015. - С. 451-452.
9. Чулков, Вл.С. Клинико-генетические факторы у молодых пациентов с абдоминальным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией / Вл.С. Чулков, Н.К. Вереина, В.А. Сумеркина, В.С. Чулков // III Международный конгресс

«Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней»: сб. тезисов. – Артериальная гипертензия. - 2015. - Т. 21, № S1. - С. 194.

10. Чулков, Вл.С. Молекулярно-генетические полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у молодых пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома / Вл.С. Чулков, В.А. Сумеркина, Н.К. Вереина, В.С. Чулков // Врач-аспирант. - 2015. – № 3.2 (70). - С. 98-103.

11. Сумеркина, В.А. Показатели инсулинорезистентности, уровни адипокинов и маркеры дисфункции эндотелия у молодых пациентов с абдоминальным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией В.А. Сумеркина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина, В.С. Чулков // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4; URL: [www.science-education.ru/127-20499](http://www.science-education.ru/127-20499) (дата обращения: 20.08.2019).

12. Чулков, Вл.С. Маркеры дисфункции эндотелия и содержание адипокинов у молодых женщин с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением / Вл.С. Чулков, В.А. Сумеркина, В.С. Чулков // Уральский медицинский журнал. – 2015. - № 6 (129). – С. 118-121.

13. Сумеркина, В.А. Оценка состояния системы гемостаза, показателей углеводного и липидного обмена у молодых женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / В.А. Сумеркина, Вл.С. Чулков, В.С. Чулков, Е.С. Головнева, Телешева Л.Ф., Е.А. Мезенцева, К.В. Никушкина // Ожирение и метаболизм. - 2015. - Т. 12, № 4. - С. 29-33.

14. Сумеркина, В.А. Состояние системы гемостаза и цитокиновый профиль у пациентов с метаболическим синдромом / В.А. Сумеркина, В.С. Чулков, В.С. Чулков, Е.В. Ожигина // Казанский медицинский журнал. - 2015. - Т. 96., №5. - С. 728-734.

15. Чулков, В.С. Оценка состояния гемостаза, уровни адипокинов и маркёры дисфункции эндотелия у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома / В.С. Чулков, В.А. Сумеркина, В.С. Чулков, С.П. Сеницын [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2015. - Т. 96, №5. - С. 787-791.

16. Сумеркина, В.А. Цитокиновый профиль и содержание адипокинов у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением / В.А. Сумеркина, Л.Ф. Телешева, Е.С. Головнева, Вл.С. Чулков, В.С. Чулков, Е.В. Ожигина, Е.А. Мезенцева, К.В. Никушкина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2015. - Т. 135, № 4. - С. 44-47.

17. Сумеркина, В.А. Оценка уровней адипокинов у пациентов с метаболическим синдромом и изолированным абдоминальным ожирением / В.А. Сумеркина, Вл.С. Чулков, В.С. Чулков, Е.В. Ожигина, Л.Р. Торопова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - Т. 60, № 9. - С. 62.

18. Чулков, Вл.С. Показатели инсулинорезистентности, активности жировой ткани и дисфункции эндотелия у молодых пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением / Вл.С. Чулков, В.А. Сумеркина, В.С. Чулков, Л.Ф. Телешева, Н.К. Вереина // Материалы IV Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – 2015. – С. 41-42.

19. Сумеркина, В.А. Возрастные особенности липидного, углеводного обмена и показателей системы гемостаза у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома / В.А. Сумеркина, Вл.С. Чулков, Е.С. Головнева, В.С. Чулков // Артериальная гипертензия. - 2016. - Т. 22, № 6. - С. 594-609.

20. Сумеркина, В.А. Ассоциация изменений гемостаза, клеточного иммунитета и профиля адипокинов у мужчин и женщин с метаболическим синдромом / В.А.

Сумеркина, Е.С. Головнева, Л.Ф. Телешева, Вл.С. Чулков, В.С. Чулков // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - Т. 67, № S3. - С. 416-417.

21. Чулков Вл.С. Оценка взаимосвязи уровней адипокинов, цитокинов, маркеров дисфункции эндотелия и показателей гемостаза с состоянием органов-мишеней при сочетании артериальной гипертензии с абдоминальным ожирением у лиц молодого возраста / Вл.С. Чулков, В.А. Сумеркина, В.С. Чулков // В мире научных открытий. - 2016. - № 6 (78). - С. 64-79.

22. Сумеркина, В.А. Состояние гемостаза, липидного и углеводного обмена при сочетании абдоминального ожирения с избыточной массой тела // В.А. Сумеркина, Вл.С. Чулков // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 3, № 19. - С. 96-97.

23. Чулков, Вл.С. Маркеры воспаления, показатели гемостаза и состояние органов-мишеней у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома / Вл.С. Чулков, В.А. Сумеркина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2017. - № 2 (70). - С. 45-51.

24. Чулков, Вл.С. Гемостаз, адипокины, полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы и поражение органов мишеней у молодых пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением / Вл.С. Чулков, Н.К. Вереина, В.С. Чулков, О.А. Тарасова, С.П. Сеницын // Терапия. - 2019. - № 1. - С. 82-88.

25. Чулков, Вл.С. Факторы, ассоциированные с поражением почек, при артериальной гипертензии и абдоминальном ожирении в молодом возрасте / Вл.С. Чулков, Н.К. Вереина, В.С. Чулков // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 1; URL: /science-education.ru/ru/issue/view?id=157 (дата обращения: 20.08.2019).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия  
 АД - артериальное давление  
 АО - абдоминальное ожирение  
 ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка  
 ДАД - диастолическое артериальное давление  
 ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка  
 ИМТ - индекс массы тела  
 ИРИ - иммунореактивный инсулин  
 МС - метаболический синдром  
 ОБ - окружность бедер  
 ОТ - окружность талии  
 ПОМ - поражение органов-мишеней  
 РАС - ренин-ангиотензиновая система  
 РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы  
 САД - систолическое артериальное давление  
 СКФ - скорость клубочковой фильтрации  
 ТКМ - толщина комплекса интима-медиа  
 HbA1c - гликозилированный гемоглобин  
 РАИ-1 - ингибитор активатора плазминогена 1 типа  
 TFPI - ингибитор пути тканевого фактора

Чулков Владислав Сергеевич

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА И  
ПОЧЕК, ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И АБДОМИНАЛЬНОМ  
ОЖИРЕНИИ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2019