

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»,
Учреждение Российской академии наук «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН»

На правах рукописи

ДМИТРИЕВ
Анатолий Николаевич

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: МАРКЕРЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ, ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор Смоленская О.Г.,
доктор медицинских наук,
профессор Сарапульцев П.А.

Екатеринбург - 2010 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	7
Введение	10
Глава 1. Современный взгляд на проблему метаболического синдрома: распространенность, состояние висцеральных систем жизнеобеспечения, роль наследственного фактора и висцеральной жировой ткани в их поражении (Обзор литературы)	26
1.1 Распространенность метаболического синдрома	26
1.2. Сердечно-сосудистая патология при метаболическом синдроме	27
1.2.1. Структурные показатели сердца при метаболическом синдроме	28
1.2.2. Систолическая функция левого желудочка при метаболическом синдроме	31
1.2.3. Диастолическая функция левого желудочка при метаболическом синдроме	32
1.3. Влияние отдельных компонентов метаболического синдрома на структурно-функциональное состояние сердца	33
1.4. Половые различия структурно-функционального состояния сердца пациентов с метаболическим синдромом	38
1.5. Состояние микроциркуляции при метаболическом синдроме и роль её нарушений в структурно-функциональном ремоделировании сердца	39
1.6. Состояние системы пищеварения при метаболическом синдроме	41
1.7. Жировая ткань как метаболически активный и эндокринный орган и её роль в развитии метаболического синдрома и ассоциированной с ним висцеральной патологии	45
1.8. Генетическая предрасположенность к развитию метаболического синдрома и висцеральной патологии и возможности её верификации в условиях повседневной клинической практики	49

Глава 2. Объекты и методы исследования	63
2.1. Дизайн исследования	63
2.2. Клинические методы	66
2.3. Лабораторные методы	66
2.4. Инструментальные методы	67
2.5. Статистическая обработка материала	82
Глава 3. Клиническая характеристика пациентов	85
3.1. Анамнестические данные	85
3.2. Антропометрические и композиционные особенности тела обследованных	86
3.3. Состояние липидного углеводного и пуринового обмена	89
3.4. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома у пациентов без сахарного диабета 2 типа и с сахарным диабетом 2 типа	95
Глава 4. Структурно-функциональные изменения сердца и микроциркуляции при метаболическом синдроме	105
4.1. Структурно-геометрические показатели камер сердца пациентов с различными стадиями метаболического синдрома	105
4.2. Показатели систолической функции ЛЖ на различных стадиях развития метаболического синдрома	109
4.3. Показатели диастолической функции на различных стадиях развития метаболического синдрома	111
4.4. Взаимосвязи структурно-геометрических параметрами левых отделов сердца и компонентов метаболического синдрома	115
4.4.1. Корреляционные отношения между структурно-геометрическими параметрами левых отделов сердца и показателями абдоминального ожирения	115
4.4.2. Зависимость структурно-геометрических и функциональных параметров левого желудочка от компонентов метаболического синдрома	117
4.4.3. Корреляционные отношения между структурно-геометричес-	

кими параметрами левых отделов сердца и показателями углеводного обмена	124
4.4.4. Выделение основных предикторов структурного ремоделирования левых отделов сердца на различных стадиях метаболического синдрома	134
4.5. Взаимосвязи структурно-геометрических параметров правых отделов сердца и компонентов метаболического синдрома	142
4.5.1. Корреляционные отношения между структурно-геометрическими параметрами правых отделов сердца и показателями абдоминального ожирения	142
4.5.2. Корреляционных отношения между структурно-геометрическими параметрами правых отделов сердца и показателями углеводного обмена	144
4.5.3. Выделение основных предикторов структурного ремоделирования правых отделов сердца на различных стадиях метаболического синдрома	145
4.6. Взаимосвязи параметров систолической функции левого желудочка и компонентов метаболического синдрома	148
4.6.1. Корреляционные отношения между параметрами систолической функции левого желудочка и показателями абдоминального ожирения	148
4.6.2. Корреляционные отношения между параметрами систолической функции ЛЖ и показателями углеводного обмена	149
4.6.3. Выделение основных предикторов нарушения систолической функции левого желудочка у женщин с метаболическим синдромом	153
4.7. Взаимосвязи параметров диастолической функции левого желудочка и компонентов метаболического синдрома	154
4.7.1. Корреляционные отношения между параметрами диастолической функции левого желудочка и показателями абдоминального ожирения	154
4.7.2. Корреляционные отношения между параметрами диастолической	

функции левого желудочка и показателями углеводного обмена	158
4.7.3. Выделение основных предикторов нарушения диастолической функции левого желудочка на различных стадиях метаболического синдрома	160
4.8. Состояние микроциркуляции при метаболическом синдроме	164
4.8.1. Состояние микроциркуляции на различных стадиях развития метаболического синдрома	164
4.8.2. Корреляционные отношения между параметрами микроциркуляции и компонентами метаболического синдрома	168
4.8.3. Корреляционные отношения между параметрами микроциркуляции и структурно-геометрическими показателями камер сердца	173
4.8.4. Корреляционные отношения между параметрами микроциркуляции и показателями систолической и диастолической функции левого желудочка	171
Глава 5. Структурно-функциональные изменения поджелудочной железы при метаболическом синдроме	173
5.1. Состояние внешнесекреторного отдела поджелудочной железы у больных с метаболическим синдромом	173
5.1.1. Состояние экзокринной функции поджелудочной железы по данным исследования дуоденального аспирата	173
5.1.2. Состояние внешнепанкреатической секреции в связи со степенью ожирения	179
5.1.3. Состояние внешнепанкреатической секреции в связи с длительностью ожирения	181
5.1.4. Состояние внешнепанкреатической секреции в связи с возрастом обследованных	182
5.1.5. Состояние внешнепанкреатической секреции у тучных с различными типами гиперлиппротеинемий	183
5.2. Состояние внутрипанкреатического кровообращения у больных абдоминально-висцеральным ожирением	186

5.3. Структурно-функциональные изменения экзокринного отдела поджелудочной железы при различных стадиях развития метаболического синдрома (степенях ожирения)	189
Глава 6. Критерии диагностики доклинической (преморбидной) стадии метаболического синдрома и маркеры предрасположенности	203
6.1. Клиническая характеристика молодых людей с избыточной жировой составляющей композиции тела	203
6.2. Характеристика лабораторных параметров метаболического синдрома у молодых людей с избыточной жировой составляющей композиции тела	208
6.3. Взаимосвязь жировой составляющей композиции тела молодых людей с антропометрическими и лабораторными компонентами метаболического синдрома; её значимость для диагностики доклинической (преморбидной) стадии метаболического синдрома	211
6.4. Выявление дерматоглифических признаков индивидуальной предрасположенности к метаболическому синдрому	219
6.4.1. Особенности эталонной совокупности элементов дерматоглифической картины при метаболическом синдроме («метаболического морфогенотипа»)	220
6.4.2. Корреляционные связи дерматоглифических элементов с антропометрическими и лабораторными параметрами МС у молодых людей с высокой жировой составляющей композиции тела	227
6.4.3. Половые особенности дерматоглифической картины, характеризующие предрасположенность к метаболическому синдрому	232
Заключение	242
Выводы	268
Рекомендации по использованию результатов исследования в клинической практике	271
Список литературы	272
Приложения	323

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

A – максимальная скорость наполнения левого желудочка во время систолы левого предсердия

АГ – артериальная гипертензия

АД_{ср.} – среднее артериальное давление

ГИ – гиперинсулинемия

ГЛЛ В, С, D – главные ладонные линии В, С, D

ГС – гребневой счет

E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ

Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖСКТ – жировая составляющая композиции тела (в % от массы тела)

ИДИР – интегральный диастолический индекс ремоделирования

ИМТ – индекс массы тела

ИОМ – индекс «объем-масса» миокарда

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования

ИСс и ИСд – индексы сферичности в систолу ($ИСс = КСР/Нс$) и в диастолу ($ИСд = КДР/Нд$), и где Нс – высота ЛЖ в систолу, Нд – высота ЛЖ в диастолу

КДД – конечное диастолическое давление

КДНС – конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка

КДО – конечный диастолический объем ЛЖ

КДР – конечный диастолический размер ЛЖ

ПЗРПЖ КДР ПЖ – передне-задний конечный диастолический размер правого желудочка

КДС – конечный диастолический меридиональный стресс

КСО – конечный систолический объем ЛЖ

- КСР – конечный систолический размер ЛЖ
- КСС – конечный систолический меридиональный стресс
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- ЛР – левая рука
- МДГ – малатдегидрогеназа
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- МО – минутный объем
- МС – метаболический синдром
- МЦР – микроциркуляторное русло
- НАД-Н₂-ДГ – никтинамидадениндинуклеотиддегидрогеназа
- НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
- ОБ – окружность бедер
- ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
- ОТ – окружность талии
- ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка
- ПЖ – правый желудочек
- ПП – правое предсердие
- ПР – правая рука
- САД – систолическое артериальное давление
- СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
- СР – свободные радикалы
- СДГ - сукцинатдегидрогеназа
- ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочкаЛЖ в диастолу
- ТЗСЛЖс – толщина задней стенки левого желудочкаЛЖ в систолу
- ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
- ТМЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу
- ТР – трирадиус (место или точка схождения трех различно направленных систем папиллярных линий)
- Угол atd – угол между ладонными трирадиусами a, t и d

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФВ/МСс, ФВ/МСд и МСс/КСОИ, МСд/КДОИ – показатели, характеризующие адекватность систолической функции конкретной геометрии ЛЖ при нагрузке, отражающие степень участия дилатации полости ЛЖ в процессе компенсации его функции

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦХО - цитохромоксидаза

A_i и E_i – интегральные скорости пиков А и Е трансмитрального потока

DT – время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ

ET_A и ET_E – время изгнания А и Е, соответственно

HbA1c – гликозилированный гемоглобин

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

ISF – степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу

IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка

VCF – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда ЛЖ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

По определению рабочей группы Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 2004), метаболический синдром (МС) – это патогенетически взаимосвязанная совокупность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит врожденная или приобретенная инсулинорезистентность (ИР) и сопровождающая ее системная гиперинсулинемия (ГИ)¹.

В последнее десятилетие XX века МС был обозначен ВОЗ как серьезная медико-социальная проблема 14-40% современного населения [231 , 278 , 265 , 376], характеризующаяся высоким риском развития сахарного диабета 2 типа [225 , 323], артериальной гипертензии [443], коронарной болезни сердца [266 , 377 , 344], увеличением смертности от ИБС - на 40%, от артериальной гипертензии – в 2,5 - 3 раза [376], от осложнений сахарного диабета - в 4 раза [208 , 308], а также увеличением числа пропущенных по болезни рабочих дней в 1,4 - 4,4 раза, ростом преждевременной нетрудоспособности - в 1,5 - 2,8 раза, увеличением стоимости расходов в связи с ассоциированными с МС заболеваниями (от 7% в Швеции до 8-10% в странах Западной Европы и США от общих непрямых затрат по заболеваемости) [462 , 417] и психологически значимыми последствиями (дискриминация при трудоустройстве, низкая самооценка, тревога, депрессия, сексуальные нарушения) [470 , 267, 449].

В первом десятилетии XXI века, как явствует из публикаций, ситуация по ряду позиций МС в мире к лучшему не изменилась. Рядом крупных исследований, например, таких, как National Health and Nutrition Examination Survey

¹ Диагностические критерии МС (IDF, 2005) [230 , 471] включают: абдоминально-висцеральное ожирение (ОТ муж. > 94 см, жен. >80 см и/или ИМТ>30 кг/м²) и 2 любых из перечисленных состояний: систолическое САД > 130 мм рт.ст. или диастолическое ДАД > 85 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов; гипергликемию натощак (5,6 ммоль/л) или сахарный диабет 2 типа; дислипидемию, характеризующуюся повышением уровня триглицеридов плазмы >1,7 ммоль/л и/или низким уровнем ХС ЛПВП <1 ммоль/л для мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин (или проведение липидкорректирующей терапии). Дополнительными критериями, рекомендуемыми для научных исследований, являются: нарушение композиции тела (увеличение общего количества жировой ткани и висцерального её компонента), нарушение толерантности к глюкозе, повышение апоВ и мелких частиц ЛПВП, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, микроальбуминурия, гиперурикемия, гиперкоагуляция, увеличение активности провоспалительных цитокинов.

(NHANES I, II и III) и San Antonio Heart Study [278, 417, 265, 495], показано, что количество пациентов с МС в экономически развитых странах характеризуется устойчивой тенденцией к увеличению, достигающему 43,5% в возрасте 60 лет и старше. Более того, австралийские ученые Zimmet P. et al. [513], отмечая, что уже сейчас число лиц, страдающих МС, в два раза больше чем больных СД, прогнозируют увеличение его распространенности в ближайшие 25 лет на 50%.

В равной степени это относится и к России, где, например, по данным Ю.П.Никитина с соавт. [91] у 40% жителей Новосибирска в возрасте 25-64 лет выявлено 2 и более составляющих метаболического синдрома, а среди обследованных Воеводой М.И. с соавт. в 2010 году 42-70-летних жителей Сибири - у 89% мужчин [29].

Еще большую обеспокоенность вызывают результаты исследований распространенности МС среди подростков и женщин репродуктивного возраста [415]. Если Jolliffe C.J., Janssen I. [338] в 2007 году выявили МС у 4,0–10,2% подростков (среди тучных – у 30%), а у женщин репродуктивного возраста - от 6% до 35%, то проведенное в 2009 году С.Ю.Чубриевой [133] обследование североευропейской этнической группы России показало наличие МС у 41% девочек-подростков и у 70% женщин репродуктивного возраста (неполный МС выявлен у 59% и 30% соответственно).

Научные публикации и повседневная клиническая практика свидетельствуют о том, что, как различие данных о распространенности МС, так и высокая летальность при ассоциированных с МС сердечно-сосудистых заболеваниях и СД 2 типа, может быть следствием несвоевременной его диагностики (в том числе и по причине отсутствия единой международной номенклатуры МС ²), позднего начала профилактики и адекватной терапии.

Проблемы диагностики МС до недавнего времени были обусловлены невозможностью повсеместного определения *инсулинорезистентности тканей*,

² Даже в такой авторитетной в этом вопросе стране, как США, метаболический синдром лишь в 2005 году признан Center for Disease Control самостоятельным заболеванием с идентификационным номером ICD-9-СМ код 277.7 [www.cardiosource.com].

с которой G.Reaven связал развитие ГИ, атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2 типа [427], и которая была предложена экспертами ВОЗ (1988) в качестве основного диагностического критерия МС [152]. Не облегчила диагностику МС и последовавшая в 1999 году модификация этих критериев Европейской группой по изучению инсулинорезистентности (EGIR), которая заменила дорогостоящий и трудоемкий в исполнении эугликемический клэмп-тест определением уровня инсулина в крови натощак [182]. Более того, существенным недостатком модифицированных таким образом критериев ВОЗ явились недооценка распространенности МС в популяции, особенно на ранней его стадии и невозможность корректного определения чувствительности к инсулину тканей при СД 2 типа [20, 417].

Диагностика МС существенно улучшилась с появлением критериев Adult Treatment Panel III (АТР III), основанных на рутинных методах обследования и не требующих определения ИР [259]. Однако с таким подходом к диагностике МС не согласилась Американская Ассоциация Клинических Эндокринологов (ААСЕ), внесшая поправку на ИР - ключевое звено патогенеза МС [160], но упустившая при этом абдоминально-висцеральное ожирение, которое ещё в 1989 г. было отнесено Kaplan N.M. [345] к числу обязательных признаков МС.

Наиболее используемыми сегодня являются диагностические критерии МС, отраженные в Резолюции Международной федерации диабета (IDF, 2005)³: абдоминально-висцеральное ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ и/или $ОТ_{\text{муж.}} > 94 \text{ см}$, $ОТ_{\text{жен.}} > 80 \text{ см}$) и любые 2 из следующих состояний: гипергликемия натощак ($5,6 \text{ ммоль/л}$) или СД 2 типа; $АД_{\text{сист.}} > 130 \text{ мм рт.ст.}$ или $АД_{\text{диаст.}} > 85 \text{ мм рт.ст.}$ или прием антигипертензивных препаратов; дислипидемия, характеризующаяся повышением уровня триглицеридов плазмы $>1,7 \text{ ммоль/л}$ и/или низким уровнем ХС ЛПВП $< 1 \text{ ммоль/л}$ для мужчин и $< 1,3 \text{ ммоль/л}$ у женщин (или прове-

³ Диагноз метаболического синдрома устанавливается при сочетании абдоминального ожирения с 2 и более из перечисленных признаков, при этом процесс трактуется как «полный МС». Наличие лишь одного (любого) из сопутствующих абдоминальному ожирению признаков, трактуется как «неполный МС».

дение липидкорректирующей терапии). Однако и эти диагностические критерии нельзя признать совершенными, поскольку они не отражают этнических [143 , 485] и возрастных [133] особенностей пациентов, а тем более окончательными, т.к. углубленное исследование МС неизбежно влечет за собой увеличение числа его признаков. Например, уже сейчас предлагается дополнить их гиперурикемией, гиперкоагуляцией, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, дисфункцией эндотелия, нарушением композиции тела, повышением активности провоспалительных цитокинов [372 , 236], неалкогольным стеатогепатитом [330], а у женщин – ещё и поликистозом яичников [414].

Продолжающееся увеличение числа составляющих МС является следствием естественного интереса исследователей к данной проблеме, направленного на углубленное изучение жизненно важных систем организма, прежде всего - сердечно-сосудистой.

Основная часть работ, посвященных исследованию структурно-функциональных особенностей сердца при МС, содержит результаты обследования пациентов с уже развившимся СД 2 типа [113 , 484], в то время как лицам с ранней стадией МС (с нормогликемией натощак и сохранной толерантностью к глюкозе) уделялось недостаточно внимания, что определяет пробелы в знаниях и затрудняет решение вопроса о времени начала профилактических мероприятий у пациентов с МС, являющихся группой повышенного риска развития ХСН [396 , 485]. Более того, в ряде работ по оценке геометрии камер сердца при МС группы обследованных характеризовались гетерогенностью, так как формировались согласно различным критериям: ВОЗ, Национальной образовательной программы комитета по коррекции холестеринемии у взрослых III (NCEP ATR III), Международной ассоциации диабета (IDF) или Американской ассоциации кардиологов (АНА), характеризующихся различием набора признаков МС и различием главного из них (например, критерии ВОЗ предполагают в качестве такового нарушение углеводного обмена, а IDF – центральное ожирение). Таким образом, в группах обследованных оказы-

вались пациенты с нормальным и высоким АД, с сохранным углеводным обменом и СД 2 типа и т.д., что представляется методологически некорректным, не дает истинного представления о характере структурно-функциональных изменений миокарда и, соответственно, определяет недостаточную эффективность практического использования полученных результатов. Это относится и к одному из последних крупных исследований геометрии и функции сердца у больных на ранней стадии МС, проведенному Aijaz B. Et al. (2008) [145]. Включение в обследование пациентов 50±9 лет с нарушением толерантности к глюкозе и получавших антигипертензивную терапию, не позволяет судить о времени инициальных изменений сердца при МС.

При анализе работ, посвященных систолической функции ЛЖ больных с различными стадиями ожирения и МС, также невозможно сделать однозначный вывод о характере её изменений, поскольку одни авторы указывают на повышение [155], а другие - на снижение сократительной и насосной функции ЛЖ у обследованных [239].

Несмотря на то, что ожирение названо одной из причин диастолической сердечной недостаточности [82], диастолическая функция ЛЖ у лиц с ожирением и МС остается недостаточно исследованной. Лишь в единственной работе, наиболее полно характеризующей состояние диастолической функции ЛЖ в динамике ожирения [41], указывается, что у каждого второго пациента с ожирением имеет место ремоделирование ЛЖ с диастолической дисфункцией, включая один из наиболее неблагоприятных (в плане развития ХСН) вариантов - эксцентрическую гипертрофию.

Остаются не изученными особенности микроциркуляции у больных с МС, особенно на ранних его стадиях, а также влияние отдельных компонентов МС (включая композицию тела) на структурно-функциональные характеристики сердца и сосудов микроциркуляторного русла. В то же время известно, что нарушения метаболизма и расстройства миокардиальной микроциркуляции могут быть, помимо артериальной гипертензии, основой снижения коро-

нарного резерва (даже в отсутствие поражения основных коронарных артерий), а также изменений жесткости миокарда, и, в конечном счете, сердечной недостаточности [42 , 43 , 384].

Примечательно также, что увеличивающееся из года в год число составляющих МС, всё более углубленно характеризуя «полный» его вариант, ориентируют терапевтов и эндокринологов на действия, адекватные уже сформировавшейся патологии, в то время как сроки начальных изменений в жизненно важных системах организма и оптимальные методы превентивной их терапии остаются не разработанными.

В этих условиях доказательство возможности обратного развития поражения органов-мишеней, в частности ремоделирования ЛЖ и диастолической его дисфункции [437 , 194 , 226] указывает на то, что ведение пациентов с МС должно быть направлено на первичную профилактику патологической перестройки миокарда, основанную на знании механизмов развития и особенностей геометрии и функции их сердца. Последнее обстоятельство определяет важность изучения особенностей геометрии и функции левого желудочка на ранних стадиях формирования МС.

Особую группу пациентов с МС составляют женщины. При оценке риска кардиоваскулярной смертности и заболеваемости, связанных с МС, большинство исследователей, проводивших разделение пациентов по половому признаку, выявляли более высокие риски у женщин [419 , 311 , 390]. Можно предположить, что худший прогноз при МС у женщин может быть обусловлен, помимо прочего, не диагностирующимся на ранних этапах формирования МС и, соответственно, остающимся без коррекции нарушением геометрии и функции сердца.

При анализе литературы на тему о МС обратило внимание многократно меньшее количество исследований состояния одной из важных систем жизнеобеспечения – пищеварительной. Это также подчеркивается Н.В.Перовой с соавт. [103] и Л.Б.Лазебником с соавт. [75]. Наиболее полная на сегодняшний

день информация об изменениях органов пищеварения у больных с МС (неалкогольной жировой болезни печени, холестерозе желчного пузыря, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, патологии толстой кишки) содержится в недавно изданной Л.Б.Лазебником и Л.А.Звенигородской монографии «Метаболический синдром и органы пищеварения» [76]. Однако, как явствует из представленных в ней результатов исследований, эти сведения носят недостаточно полный характер. В первую очередь, это касается поджелудочной железы (ПЖ) – экзо-эндокринного органа, не только интимно связанного с уже известными механизмами формирования ожирения и МС, но и, как было недавно установлено, экспрессирующего в экзокринной ткани гены, связанные с развитием диабета 2 типа [404], а в β -клетках – трансмембранные рецепторы (в частности, toll-like receptors - TLR4), которые инициируют активацию провоспалительных цитокинов [494] и снижение продукции инсулина посредством хронического воспаления и увеличения апоптоза β -клеток [258 , 514 , 319 , 324 , 253 , 241].

Не меньший интерес представляют данные об участии в регуляции жизнедеятельности β -клеток ХС ЛПВП [333], свободных жирных кислот [433 , 279], реактивных форм кислорода [430 , 471], холецистокинина [214], грелина [499], некоторых инкретинов [298 , 455] и предсердного натрийуретического пептида [478], а также о возможности трансдифференцировки элементов экзокринной паренхимы (ацинарных клеток и клеток вставочных протоков) в β -клетки как одного из механизмов компенсации инсулярной недостаточности при МС [198 , 359 , 511].

Эти данные позволяют по-новому взглянуть на проблему «поджелудочная железа и МС» с позиции Freychet P. (2009) о существовании синтропии - группы (сочетания) болезней [271], в этиологии и патогенезе которых лежат общие закономерности или, по выражению Stern M.P. [466], «общий корень»: панкреатические нарушения - снижение толерантности к глюкозе - абдоминальное ожирение - СД 2 типа (как вариант синтропии, именуемой метаболическим синдромом).

Особый интерес в плане представления о сущности МС представляют данные о том, что не в каждом конкретном случае имеет место «полный набор» признаков МС, которые, к тому же, нередко отличаются степенью выраженности [115 , 143]. Это обстоятельство, а также существование пациентов с нормальной массой тела, имеющих нарушения обмена, характерные для лиц с ожирением и МС (так называемых “*metabolically-obese*” *normal-weight individuals*) [489 , 408 , 467 , 189] и больных ожирением без признаков ИР и нарушений обмена (“*metabolically-healthy*” *obese individuals*) [323 , 416 , 506], послужило основанием для появления у некоторых исследователей [488 , 486] сомнения в существовании МС. Однако всё это, как и впервые выделенная Ohno M. с соавт. [400] МРТ-исследованием объема висцеральной жировой ткани категория так называемых «худых толстяков», скорее свидетельствует о том, что МС, как и СД 2 типа, – неоднородная группа состояний, требующих всестороннего и детального подхода к их изучению.

Неоднородность МС, как нозологии, вытекает из генетических его особенностей, установленных в последние двадцать лет: наличие пятидесяти кандидатов в гены ожирения, определяющих также генетическую предрасположенность к СД 2 типа и полигенность его наследования [165]. В частности, выявлено несколько геномных регионов, которые непосредственно связаны с СД 2 типа, идентифицирован сегмент в 10 хромосоме и протестирован полиморфизм PPARG и KCNJ11 в качестве факторов риска развития СД 2 типа. Более того, секвенирование локуса позволило обнаружить ген, который чаще всего связан с развитием диабета 2 типа - TCF7L2, а исследованием одноцепочечных нуклеотидных последовательностей установлены полиморфизмы (PPARG, KCNJ11, TCF7L2, FTO, CDKAL1, CDKN2A/CDKN2B, IGF2BP2, HHEX/KIF11/DE, SLC30A8, GCKR, TCF, WFS1, JAZF1, CDC123/CAMK1D, TSPAN8/LGR5, THADA, ADAMTS9 и NOTCH2), которые связаны с развитием СД 2 типа и рассматриваются Frayling T.M. (2007) [138] и как маркерные, и как причинные генные варианты.

Точка зрения Frayling T.M. [268] и систематизация результатов изучения генетической основы МС приближают исследователей к обоснованности предположения о том, что нередко кажущиеся клинически различными заболеваниями, объединенные по критерию их синтропности, могут контролироваться общим набором генов подверженности («синтропных генов»). С позиции существования синтропных генов неслучайным является факт, что одни и те же гены исследуются при чрезвычайно широком круге патологических состояний. В основе сочетанности патологий может лежать феномен плейотропии генов. Например, для гена *ACE*, играющего ключевую роль в регуляции активности ренин-ангиотензиновой системы, показаны ассоциации не только с целым рядом сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензией, коронарным атеросклерозом, инфарктом миокарда, инсультом, венозными тромбозами, ГЛЖ), но и с ожирением и осложнениями сахарного диабета [105]. Указанные обстоятельства, а также возможность повторных мутаций, вызываемых эпигенетическими факторами, как и существование регуляторных полиморфизмов мтДНК, не только объясняют многообразие клинических проявлений МС и системность висцеральных поражений, но и могут служить весомым контраргументом для противников выделения МС в самостоятельную нозологическую форму.

Все изложенное свидетельствует о том, что диагноз МС – лишь вершина айсберга фенотипических вариаций в человеческих популяциях, включающих также эндофенотипы (промежуточные фенотипы, субклинические признаки). Результаты многочисленных исследований ассоциаций кандидатных генов с фенотипом (отдельными признаками и болезнями), которые представляют малую часть генома и фенома, указывают на необходимость исчерпывающего тестирования генетической изменчивости по всему геному, включая весь спектр не только кодирующих, но и некодирующих вариантов генома, анализа блочной структуры неравновесия по сцеплению, паттернов совместного наследования аллелей в гаплотипе для популяций, в которых изучается

наследственная компонента подверженности к заболеваниям человека [291 , 297]. В перспективе это может стать основой для разработки индивидуализированных средств лечения МС [105] и необходимым условием обоснования ранних сроков начала первичной его профилактики. В то же время, отсутствие возможности массового генетического тестирования определяет необходимость поиска доступных для повседневной клинической практики аналогов генетической диагностики предрасположенности к МС.

На актуальность исследования указывают также отсутствие единого понятия состояния, именуемого метаболическим синдромом, единой классификации и взгляда на правомерность выделения его в самостоятельную нозологическую форму, сведений о времени начала развития МС и ассоциированных с ним висцеральных поражений, объективных маркеров индивидуальной предрасположенности и критериев диагностики доклинической (преморбидной) его стадии.

Таким образом, широкая распространенность МС и повсеместно продолжающийся рост числа пациентов с МС, установленная наследуемость и существующее несовершенство клинической его диагностики (определяющее, в конечном счете, высокий риск развития, большую тяжесть течения и неблагоприятность исходов ассоциированных с МС заболеваний), а также доказательство возможности обратного развития поражения органов-мишеней, в частности, ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка [251 , 197 , 248] при адекватном воздействии на ранние этапы формирования кластера патологических процессов, составляющих основу МС, указывают на необходимость поиска доступных маркеров индивидуальной предрасположенности к МС и критериев диагностики доклинической его стадии – необходимого условия для обоснования раннего начала первичной профилактики МС и ассоциированной с ним патологии систем жизнеобеспечения.

Принимая во внимание недостаточную изученность и спорность ряда перечисленных аспектов проблемы МС, были определены цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: установить маркеры индивидуальной предрасположенности к МС, критерии диагностики доклинической его стадии, сформулировать концепцию понятия МС и тактики ведения пациентов группы повышенного риска.

Задачи исследования

1. Установить распространенность избыточного абдоминально-висцерального отложения жира (ЖСКТ) среди молодых людей с нормальными значениями ОТ и ИМТ и особенности взаимосвязей избыточной ЖСКТ и традиционных показателей абдоминального ожирения (ОТ, ИМТ) с лабораторными составляющими МС для обоснования значимости избыточной ЖСКТ для диагностики доклинической (преморбидной) стадии МС.

2. Выделить совокупность элементов дерматоглифической картины, свойственную пациентам с МС («метаболический морфогенотип»), как маркера индивидуальной предрасположенности к МС.

3. Установить особенности экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы пациентов с МС и характер морфо-функциональных изменений на разных стадиях его развития в эксперименте.

4. Показать связь структурно-функциональных изменений поджелудочной железы с метаболическими и сосудистыми нарушениями при разных степенях ожирения в эксперименте.

5. Оценить структурно-функциональные параметры сердца на разных стадиях развития МС и особенности корреляционных отношений структурно-функциональных параметров сердца с избыточной ЖСКТ, антропометрическими и лабораторными составляющими МС на разных стадиях его развития.

6. Оценить состояние показателей микроциркуляции на разных стадиях развития МС, их взаимосвязи с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и структурно-функциональными параметрами сердца для обоснования стадийности развития МС.

7. Сформулировать концепцию понятия МС, установления индивидуальной предрасположенности, диагностики доклинической его стадии и тактики ведения групп повышенного риска.

Научная новизна

Сформулирована новая концепция понятия МС, установления индивидуальной предрасположенности, диагностики доклинической его стадии и тактики ведения пациентов.

Результаты исследования с использованием официально признанного в классической генетике метода – медицинской дерматоглифики – позволили впервые установить совокупность элементов дерматоглифической картины, тесно коррелирующую с совокупностью антропометрических и лабораторных параметров МС, предлагаемую в качестве маркера индивидуальной предрасположенности к МС («метаболический морфогенотип») и основы для формирования групп повышенного риска по развитию МС из практически здоровых молодых людей.

Предложен новый принцип классификации стадий МС, базирующийся на определении жировой составляющей композиции тела (ЖСКТ) и уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) - Патент № 2321354 Российская Федерация, «Способ диагностики стадий метаболического синдрома» / Дмитриев А.Н., Сарапульцев П.А., Трельская Н.Ю.; заявл. 21.04.2006; опубл. 10.04.2008 // Изобретения. Полезные модели : офиц. бюл. – М. : ФИПС, 2008 .- № 10.

Установлена высокая теснота связей избыточной ЖСКТ молодых людей, имеющих нормальные значения окружности талии и индекса массы тела, с антропометрическими и лабораторными параметрами МС, послужившая основанием рассматривать избыточную ЖСКТ в качестве простого в исполнении и надежного критерия диагностики доклинической его стадии у лиц данной категории (Положительное решение «Роспатента» от 23.07.10 о выдаче патента на изобретение: «Способ биоимпедансного выявления предиктора (предвестника) метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа у молодых людей с нормальной массой тела» Дмитриев А.Н., Футерман Е.М., Якушева М.Ю. [и др.]; заявл. 20.07.2008).

Доказано, что структурно-функциональные сердечно-сосудистые и панкреатические нарушения развиваются ещё на «нормогликемической» стадии МС, инициируются избыточной ЖСКТ и при присоединении сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) склонны к прогрессированию.

Предлагается рассматривать повышенную инкрецию проинсулина напряженно функционирующими β -клетками как функциональную составляющую инсулинорезистентности, а выявленные дегенеративные изменения ацинарных клеток и клеток эпителия протоков – потенциальной основой снижения возможностей их трансдифференцировки в β -клетки и условием, способствующим развитию СД 2 типа.

Практическая ценность работы

– Использование дерматолгических маркеров индивидуальной предрасположенности к МС («метаболического морфогенотипа») позволит сформировать из практически здоровых молодых людей группу повышенного риска и обосновать сроки начала профилактических мероприятий.

– Представленные доказательства наиболее сильной независимой взаимосвязи ЖСКТ с величиной АД, лабораторными составляющими МС и структурно-функциональными изменениями сердца и микрососудов дадут практическим врачам критерий диагностики доклинической стадии МС (ЖСКТ) и послужат обоснованием необходимости раннего начала его профилактики и превентивной терапии.

– Дополнение классификации МС позволит объективизировать показания к превентивной (антигипергликемической) терапии МС на доклинической стадии.

– Алгоритм ранней диагностики МС и тактики ведения таких пациентов в условиях поликлиники позволит упорядочить действия врачей первичного звена, повысить эффективность профилактики МС и ассоциированных с ним висцеральных поражений и СД 2 типа и, тем самым, улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования

Технологический алгоритм выявления предрасположенности к МС, диагностики доклинической его стадии и тактики ведения пациентов внедрен в работу врачей консультативно-диагностической поликлиники МУ «Городская клиническая больница № 40 г. Екатеринбурга», а также в учебный процесс кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фарма-

кологии, кафедры терапии ФУВ и ПП и кафедры поликлинической терапии ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

Подготовлены для печати методические рекомендации «Метаболический синдром: критерии предрасположенности, диагностика доклинической стадии, тактика ведения пациентов» для врачей терапевтов первичного звена (поликлиник и семейных практик) и Центров по борьбе с избыточным весом.

Апробация работы

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на Российской конференции эндокринологов (Санкт-Петербург, сентябрь 2003), 12th European congress on Obesity (Helsinki, 2003. May 29 – June 1), на 5 съезде ВНОГР (Москва, 5-6 февраля 2005), V Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 30.10 – 3.11.2006), IV Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 24-27 мая 2008 г.), Региональной конференции с международным участием «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 19 февраля 2008), IV Всероссийском съезде физиологов с международным участием (Екатеринбург, 2009), II Международном конгрессе по сахарному диабету (Москва, 2009 г.), 11 Конгрессе Средиземноморской группы по изучению диабета (Malta, 24-25 April 2009), Национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2009), XIV Международном конгрессе по реабилитологии в медицине и иммунореабилитации (Тель-Авив, Израиль, 17-20 октября 2009), I Евразийском конгрессе кардиологов (Астана, 2009), Всероссийской конференции «Сердечная недостаточность-2009». (Москва, 14-15 декабря 2009), научно-практической конференции, посвященной 90-летию Окружного военного клинического госпиталя № 354 (Екатеринбург, 18 февраля 2010), Ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 25 февраля 2010 г.), V Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 23-26 мая 2010 г.), на расширенном заседании кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО УГМА (Екатеринбург, 12.10.2010) и на заседании научной проблемной комиссии по внутренним болезням ГОУ ВПО УГМА Росздрава (3 ноября 2010).

Публикации

По материалам исследования опубликовано 58 научных статей, в том числе 15 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских диссертаций, а также получены 1 патент на изобретение и 1 положительное решение о выдаче патента⁴.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций (включая алгоритм выявления предрасположенности к МС, диагностики доклинической его стадии и тактики ведения пациентов группы повышенного риска), списка использованной литературы из 141 отечественных и 376 зарубежных работ, приложения (14 рисунков и 3 акта внедрения результатов исследования в учебный процесс).

Текст диссертации изложен на 315 страницах машинописи и иллюстрирован 88 таблицами и 30 рисунками.

Положения, выносимые на защиту:

1. Избыточная жировая составляющая композиции тела (ЖСКТ) выявляется у большинства молодых людей с нормальными значениями ИМТ и ОТ, ассоциируется с наследственной предрасположенностью к компонентам МС и, находясь в более тесной связи с лабораторными составляющими МС, может рассматриваться в качестве критерия диагностики доклинической стадии МС.

2. Совокупность элементов дерматоглифической картины, характерная для молодых людей с увеличенной ЖСКТ при нормальных значениях ОТ и ИМТ и для пациентов с полным МС (СД 2 типа), находится в тесной взаимосвязи с антропометрическими и лабораторными его компонентами, что позволяет рассматривать её в качестве маркера индивидуальной предрасположенности к развитию МС и СД 2 типа.

⁴ Патент № 2321354 Российская Федерация, «Способ диагностики стадий метаболического синдрома» /Дмитриев А.Н., Сарапульцев П.А., Трельская Н.Ю.; заявл. 21.04.2006; опубл. 10.04.2008 // Изобретения. Полезные модели : офиц. бюл. – М. : ФИПС, 2008 .- № 10.

Положительное решение «Роспатента» от 23.07.2010 о выдаче патента на изобретение / Дмитриев А.Н., Сарапульцев П.А., Якушева М.Ю., Футерман Е.М., Перминова Л.Р. «Способ биоимпедансного выявления предиктора (предвестника) метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа у молодых людей с нормальной массой тела».

3. Панкреатические нарушения (преимущественно гипофункциональные) появляются на «нормогликемической» стадии МС, тесно связаны как с антропометрическими параметрами, типами ГЛП, так и с состоянием регионарного кровообращения.

4. Причиной структурно-функциональных панкреатических нарушений являются внутриорганные метаболические и сосудистые расстройства, ведущие к снижению восстановительных реакций биосинтеза и, возможно, снижению пула структурных белков вследствие увеличенной экскреции прозимогена и инкреции проинсулина усиленно функционирующими панкреоцитами.

5. Структурно-геометрические и функциональные изменения сердца развиваются на «нормогликемической» стадии МС, а с присоединением СД 2 типа усугубляются прогрессирующим нарушением геометрии ЛП и ЛЖ и нарастающим снижением диастолической, насосной и сократительной функции ЛЖ.

6. Выраженность изменений структуры и функции сердца у пациентов с «нормогликемической» стадией МС в наибольшей степени связана с ЖСКТ, а при СД 2 типа – с инсулинорезистентностью, гипергликемией и уровнем HbA1c.

7. Микроциркуляторные расстройства появляются на «нормогликемической» стадии МС, при присоединении СД 2 типа усугубляются необратимым снижением интенсивности кровотока и взаимосвязаны как с компонентами МС, так и со структурно-функциональным состоянием сердца.

8. Ранняя диагностика нарушений углеводного обмена должна базироваться на определении уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), предлагаемого, наряду с избыточной ЖСКТ, в качестве одного из критериев при определении стадии МС.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СОСТОЯНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ, РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОГО ФАКТОРА И АБДОМИНАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ИХ ПОРАЖЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность метаболического синдрома

Актуальность проблемы МС определяется, в первую очередь, его распространенностью (14-40%) среди трудоспособного населения [231 , 278 , 265 , 376], а также резким увеличением риска развития сопутствующих ему сердечно-сосудистых заболеваний, общей и кардиоваскулярной смертности [340 , 369].

По данным масштабного исследования состояния здоровья и питания жителей США, проведенного в период с 1988 г. по 1994 г. и охватившего почти 9000 мужчин и женщин, МС - согласно критериям Adult Treatment Panel III (АТРИИ) - был выявлен у 6,7% лиц в возрасте 20-29 лет, у 43,5% в возрастной группе 60-69 лет и у 42% - от 70 лет и старше [278].

Беспокойство экспертов ВОЗ вызывает устойчивая тенденция к увеличению числа пациентов с МС [265 , 495], связанная с возрастом и повышением массы тела [19 , 91 , 487]. Jolliffe С.Ж., Janssen I. [338] сообщают о наличии МС у 4,0–10,2% подростков (среди тучных – у 30%) и у 6% - 35% женщин репродуктивного возраста. В равной степени это относится и к России, где, например, обследование североευропейской этнической группы России, проведенное в 2009 году С.Ю.Чубриевой [133], показало наличие МС у 41% девочек-подростков и у 70% женщин репродуктивного возраста, а среди обследованных М.И.Воеводой с соавт. (2010) мужчин 42-70 лет, жителей Сибири, - у 89% [29].

Обращает внимание изменение в соотношении распространенности МС в зависимости от пола: если в когортном исследовании NHANES 1988-1994 гг. МС чаще встречался у мужчин, то в более позднем (1999-2002 гг.) - у женщин [487]. Установлено увеличение распространенности (выравненной по возрасту) МС у женщин на 23,5%, а у мужчин лишь на 2,2% [321].

Таким образом, научные публикации и повседневная клиническая прак-

тика свидетельствуют о том, что различие данных о распространенности МС может быть следствием несвоевременности диагностики (при современном её состоянии очевидно существенно заниженных). Истинное положение дел можно представить лишь с появлением единых диагностических критериев, в том числе учитывающих доклиническую стадию МС и случаи изолированного висцерального ожирения, роль которого (абдоминальной жировой ткани) в развитии висцеральной патологии представляется сегодня несомненной.

1.2. Сердечно-сосудистая патология при метаболическом синдроме

Больных МС общепринято относить к группе риска по развитию СД 2 типа [371 , 225 , 373 , 240] При этом также показано, что наличие МС многократно увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистой патологии [379 , 266] и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) [485].

В когортном исследовании риска ХСН Kenchaiah S. et al. (2009) было установлено, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м² вероятность развития ХСН увеличивается на 11% даже у пациентов с избытком массы тела, т.е. без ожирения [196]. В других работах было определено, что риск ХСН при МС определяется не столько ожирением, сколько выраженностью инсулинорезистентности [329].

Несмотря на актуальность патологии сердца при МС, большинство авторов уделяет внимание лишь состоянию коронарного русла у пациентов с МС, сведения же об изменениях структуры и функции сердца при МС далеко неоднозначны, и в подавляющем большинстве случаев рассматриваются у пациентов с уже сформировавшимся СД 2 типа.

Общеизвестно, что СД 2 типа – один из ведущих факторов риска ХСН, реализующийся через структурно-функциональные изменения ЛЖ [343], которые выявляются у тучных при гипергликемии натощак и при нарушении толерантности к глюкозе [310 , 234].

Вопрос о том, являются ли изменения сердца при СД 2 типа результатом хронической гипергликемии или следствием сложного комплекса метаболических нарушений, имеющих ещё при относительной сохранности углеводного обмена у лиц с признаками МС, остается открытым.

В этой связи представляется важным изучение особенностей функции и структуры сердца у пациентов в динамике формирования МС: при сохранном углеводном обмене и при сформировавшемся СД 2 типа, но без свойственных ему осложнений, способных самостоятельно влиять на состояние сердечно-сосудистой системы.

1.2.1. Структурные показатели сердца при метаболическом синдроме

При МС, характеризующимся абдоминальным ожирением и АГ, сердце находится в условиях повышенной пред- и постнагрузки [156, 154], при которых для нормализации напряжения миокарда запускаются адаптивные механизмы структурной перестройки камер сердца.

Одним из значимых предикторов возникновения сердечно-сосудистых заболеваний является гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) [418], вероятность развития которой при ожирении увеличивается, сохраняясь после введения в расчеты поправки на возраст, пол и уровень артериального давления [483].

Установлено, что в развитии ГЛЖ имеют значение не только уровень АД и ИМТ, но и активация различных нейро-гуморальных механизмов (симпатическая нервная система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, инсулин, инсулиноподобные факторы роста, адипокины), при этом перечисленные факторы оказывают синергический эффект в активации процессов ремоделирования миокарда [322, 207, 304]. Несмотря на то, что действие АГ и ожирения на процессы ремоделирования миокарда реализуется через схожие механизмы, совместное влияние нагрузки давлением и объемом может определять развитие некоторых геометрических особенностей сердца [476].

Кроме ГЛЖ были выявлены различные типы изменения геометрии (ре-моделирование) ЛЖ, являющиеся предикторами его дисфункции [365 , 376]. Вопрос о видах ремоделирования ЛЖ при МС и механизмах, запускающих этот процесс, до настоящего времени остается не решенным. В литературе описано развитие как концентрической, так и эксцентрической его гипертрофии у лиц с ожирением и сопутствующим МС [97 , 436 , 350]. С другой стороны, в некоторых работах сообщается о более частой встречаемости концентрического ремоделирования без нарастания массы миокарда [436 , 158 , 354].

Долгое время считалось, что при ожирении формируется эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ за счет повышенной нагрузки объемом [368], а концентрическое ремоделирование обусловлено только АГ. Но последними исследованиями показано, что при ожирении толщина стенок увеличивается параллельно с накоплением жировой ткани, независимо от АД [483 , 350].

Повышение миокардиального стресса при увеличении давления в ЛЖ может временно компенсироваться дилатацией его полости или утолщением стенок [85 , 57 , 186]. При преобладании дилатации напряжение стенки ЛЖ повышается, поскольку при эксцентрической гипертрофии не происходит соответствующего утолщения стенки ЛЖ, а поэтому прогрессирование ремоделирования идет намного быстрее [25 , 90 , 432] и это позволяет рассматривать эксцентрическую гипертрофию как дезадаптивный процесс [41].

В работе Sundström J. et al. (2001) было показано, что наличие у 50-летних пациентов компонентов метаболического синдрома, таких как ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия, предвещает развитие у них к 70 годам ГЛЖ [242].

Таким образом, найденная в научной литературе информация о ремоделировании ЛЖ (в основном у пациентов с ожирением, но не с МС), является неоднозначной, а в чем-то противоречивой.

Работы, посвященные изменениям структуры других камер сердца при МС и сопутствующем ему ожирению, единичны. Gottdiener M.D. et al. (1997)

показали, что при ожирении наблюдается увеличение ЛП, что может быть обусловлено повышением объема циркулирующей крови, а также нарушением процессов наполнения ЛЖ [352]. В исследовании *Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study* (2005) при оценке поражения органов мишеней у пациентов с артериальной гипертензией было выявлено более частое увеличение ЛП при наличии у них МС [415].

В последнее время исследователей привлекают особенности ремоделирования и правых отделов сердца. Следует заметить, что в доступной нам литературе не найдено данных о состоянии ПЖ у пациентов с МС, и лишь небольшое число работ посвящено анализу функции и геометрии правых отделов сердца при ожирении, но полученные при этом результаты неоднозначны. Например, Myslinski W. et al. [480] не выявили отличий в структурных параметрах ПЖ пациентов с ожирением и умеренной АГ от таковых у лиц с нормальной массой тела и сопоставимыми цифрами АД, тогда как Danias P.G. et al. [206] констатировали увеличение индекса массы ПЖ. Можно предположить, что нарушения структуры и функции ПЖ являются следствием уже развившейся дисфункции ЛЖ, однако результаты экспериментального исследования Nemoto O. et al. [353] показывают, что дилатация ПЖ у крыс с индуцированным СД может развиваться и на фоне сохранной функции ЛЖ. Об ограниченном влиянии нарушения дыхания типа «апноэ сна» на ремоделирование ПЖ у пациентов с МС свидетельствуют результаты исследования Maniscalco M. et al. (2007), показавших возможность изменений структуры и функции ПЖ при ожирении, независимо от наличия дыхательных расстройств [446].

В недавно опубликованной работе Cuspidi C. et al. (2009) была установлена высокая частота гипертрофии ПЖ у пациентов с АГ и МС: у 54% мужчин и у 48% женщин (против 35% и 25% пациентов с АГ без МС). Обращает внимание, что, отмечая большую частоту гипертрофий ПЖ у женщин, а ЛЖ – у мужчин, авторы не дают объяснения этому факту [372]. Ограниченное число работ, посвященных структурно-функциональным особенностям ПЖ

при МС, в значительной мере связано с трудностью его визуализации. С появлением магнитно-резонансной томографии, возможности оценки правых отделов расширились и было установлено, что гипертрофия правого и левого желудочка при МС характеризуется однонаправленностью [248].

1.2.2. Систолическая функция левого желудочка при метаболическом синдроме

Данные о функции сердечной мышцы в условиях МС также не однозначны. В большинстве работ констатируется, что сократительная способность ЛЖ (фракция выброса или фракционное сокращение перегородки (midwall fractional shortening) при МС чаще остается неизменной. В достаточно крупном исследовании клиники Mayo (2006 г.) не было выявлено снижения систолической функции сердца у больных с ожирением [175]. Фракция выброса найдена сохранной и в исследовании Danias P.G. et al. [206]. В то же время другие авторы отмечают, что систолическая функция ЛЖ (даже при неосложненном ожирении) снижается [158]. В отдельных сообщениях указывается на увеличение фракции выброса, фракционного сокращения и средней скорости сокращения ЛЖ больных ожирением [251].

В ряде работ было показано, что повышение уровня инсулина крови ведет к увеличению фракции выброса ЛЖ [402 , 185], пропорционально степени чувствительности тканей к инсулину [431].

Экспериментальными исследованиями установлено, что СД 2 типа ассоциируется с латентной систолической дисфункцией, повышающей риск сердечной недостаточности [144 , 212 , 394], причем систолическая дисфункция выявлялась гораздо раньше, чем изменялись размеры ЛЖ, и усугублялась с прогрессированием СД 2 типа [191 , 235 , 454]. Похожие результаты получены и в ряде популяционных исследований [342 , 343].

Таким образом, вопрос о времени появления и характере изменений со-

кратимости миокарда при МС остается пока не решенным.

1.2.3. Диастолическая функция левого желудочка при метаболическом синдроме

Диастолическое наполнение ЛЖ определяется многими факторами, среди которых наибольшее значение придают активному его расслаблению в раннюю фазу диастолы, эластическим свойствам миокарда, в частности, степени его ригидности, давлению, которое создается в левом предсердии (ЛП) в момент его систолы, состоянию митрального клапана и связанных с ним подклапанных структур [10, 196]. На сегодняшний день не сформировалось единого мнения о механизмах формирования диастолической функции ЛЖ при МС. Ряд исследований подтверждает развитие диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с МС, причем независимо от нарастания массы миокарда ЛЖ [377].

В то же время, динамика развития метаболических процессов при МС подсказывает, что нарушения диастолической функции ЛЖ возможны еще до развития СД 2 типа, однако работ, посвященных анализу жесткости и активного расслабления ЛЖ на ранних стадиях МС, крайне мало. Лишь в единичных исследованиях описывается нарушение расслабления ЛЖ у пациентов, имевших один-два компонента МС и постепенное усугубление диастолической дисфункции с нарастанием количества компонентов МС [320, 388]. Aijaz B. с соавт. (2008) показали наличие диастолической дисфункции ЛЖ при мягкой артериальной гипертензии у пациентов с МС, но полученные ими результаты не позволяют судить о патогенетической значимости отдельных его компонентов, т.к. в изучаемую группу были включены лица как с нормальным углеводным обменом, так и с гипергликемией натощак. Примечательно, что в другом исследовании нарушение расслабления ЛЖ на ранних стадиях МС было выявлено только у женщин [145].

Экспериментальные данные частично обосновывают повышение жест-

кости ЛЖ при МС. Так при исследовании крыс линии OLETF с умеренным ожирением, постпрандиальной гипергликемией и гиперинсулинемией, показано, что количество коллагена в миокарде изменяется пропорционально степени инсулинорезистентности [157]. О возможности замещения части кардиомиоцитов больных СД 2 типа соединительной тканью с последующим развитием и прогрессированием фиброза свидетельствуют как результаты морфологических исследований миокарда [257 , 422], так и неинвазивной оценки (ультразвукового обратного рассеивания), констатирующих увеличение накопления коллагена в миокарде при СД 2 [245 , 317 , 314 , 503].

Таким образом, методологически несовершенная оценка диастолической функции ЛЖ не внесла полной ясности в представления об особенностях развития диастолической дисфункции ЛЖ в динамике развития МС.

1.3. Влияние отдельных компонентов метаболического синдрома на структурно-функциональное состояние сердца

В настоящее время считается доказанным, что МС является основным независимым определяющим фактором индекса массы ЛЖ [374], а такие его компоненты, как АГ и ожирение, оказывают независимое влияние на структурно-функциональное состояние сердца. Однако вопрос о характере влияния остается открытым: если при сравнении структуры и функции миокарда, проведенном Troisi R.J. et al. [435] в группах пациентов со сходными уровнями АД, более выраженные нарушения выявлены у лиц с МС, то среди участников The Strong Heart Study увеличение массы миокарда ЛЖ, как и частота его гипертрофии, зависели только от наличия повышенного АД [224], а диаметр ЛЖ – и от параметров абдоминального ожирения, и от величины АД. Обращает внимание, что единичные исследования влияния таких лабораторных составляющих МС, как дислипидемия и нарушение углеводного обмена, на массу ЛЖ и его функцию завершились неоднозначными выводами [335 , 174].

Многими авторами признается роль гиперинсулинемии/инсулинорезистентности (ИР) как пускового механизма ремоделирования миокарда и последующей его дисфункции, сохраняющего свое влияние и после введения поправки на выраженность других составляющих МС [59 , 176]. Например, Savers S.R. [451] показал, что связь между гиперинсулинемией и гипертрофией ЛЖ, гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток артерий и гиперплазией мезангия, обусловлена усиленной выработкой инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). В других же работах зависимость ММЛЖ выявлялась лишь от концентрации С-пептида или инсулиноподобных факторов роста [507] или не определялась вовсе [366]. Противоречивые данные, возможно, были получены из-за небольшой численности групп, разных способов оценки ИР, отсутствия поправки на индекс массы тела и артериальное давление испытуемых.

Воздействие гиперинсулинемии на миокард обусловлено, прежде всего, митогенным её эффектом, показателем которого служит стимуляция включения Н-тимидина в ДНК (цит. по Теппермен Дж., Теппермен Х. [119]). Митогенный и анаболический эффекты инсулина заключаются в том, что длительная стимуляция синтеза белка посредством фосфорилирования рибосомного белка S6 приводит к синтезу пептида, необходимого для перевода клеток, находящихся в фазе G I митотического цикла, в фазу S.

Примечательно, что блокада рецепторов инсулина в клетках не препятствует стимуляции синтеза ДНК в присутствии инсулина. В этом случае митогенный эффект инсулина обусловлен как стимуляцией синтеза соматомедина в печени, так и его перекрестным взаимодействием с рецепторами соматомедина.

Известно также, что гиперинсулинемия при МС может принимать участие и в формировании оксидативного стресса через компенсаторную активацию симпатической нервной системы и вызванное катехоламинами образование свободных радикалов (СР) [94 , 96 , 255 , 303 , 325 , 434].

Galvan A.Q. [327], не выявивший значимой взаимосвязи параметров ин-

сулинорезистентности с ММЛЖ и толщиной стенок ЛЖ, объяснил это возможностью влияния на миокард в большей степени не повышенных уровней инсулина, а гипергликемии.

Действие гипергликемии на миокард реализуется через гликозилирование белков - образование гликозидной связи между гидроксильной группой моносахарида и аминогруппой белковых молекул, нарушающей пространственную их конфигурацию и специфические функции [35 , 8 , 151 , 511]. Гликозилирование пептида, необходимого для перевода клеток из фазы G I митотического цикла в фазу S, приводит к ослаблению анаболического эффекта инсулина и, следовательно, к структурно-функциональной перестройке миокарда, лежащей в основе ХСН, а гликозилирование коллагеназы – к нарушению контроля формирования коллагенового каркаса миокарда и его жесткостных свойств (основы диастолического дисфункции), и этому благоприятствует гликозилирование гемоглобина, приводящее к снижению способности связывания им кислорода в 4-6 раз и слабее связывает кислород и в 2-4 раза хуже отдает его тканям, инициируя гипоксию и стимулируя через неё рост фибробластов и гистиоцитов.

Известно также, что гликозилирование гемоглобина тесно связано с повышением концентрации аполипопротеина В-100, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицеридов и увеличением толщины интима/медиа [364], увеличением риска поражений β -клеток поджелудочной железы [281], почек [285] и заболеваний периферической сосудистой системы (повышение HbA_{1c} на 1% увеличивает риск на 28%) [464].

Гликозилирование ХС-ЛПНП, существенно замедляя скорость катаболизма и повышая концентрацию этих крайне атерогенных частиц [393], значительно повышает их атерогенный потенциал [334 , 452 , 504]. Этими же авторами показано, что гликирование ХС ЛПВП приводит к увеличению их экскреции, а гликирование коллагена - к повышению его устойчивости к коллагеназе и к почти троекратному увеличению прочности связи коллагена с ХС ЛПНП.

Все перечисленное послужило Khan A.H. (2007) основанием для реко-

мендации использовать HbA_{1c} в качестве двойного биомаркера (отражающего и гликемический контроль и липидный профиль) для своевременного начала одновременной коррекции гипергликемии и гиперлипидемии [347].

Представляется важным, что установленная Stratton I.M. et al. [171], после введения поправки на традиционные факторы кардиорисков, связь между изменениями концентраций HbA_{1c} и показателями рисков сердечно-сосудистых заболеваний (повышение риска смертности от инфаркта миокарда и микроваскулярных осложнений) имеет линейный характер. Способствующим тому условием можно считать упоминавшееся выше двухкратное снижение HbA_{1c} аццепции кислорода и четырехкратное снижение его отдачи тканям, усугубляющее гипоксию периферических тканей, в том числе миокарда.

Известно также, что неферментному гликозилированию подвергаются не только гемоглобин, но и белки мембран эритроцитов, альбумин, белки эндотелия, белки хрусталика, некоторые ферменты (например, алкогольдегидрогеназа) и ряд других белков. Степень гликозилирования разных белков неодинакова и в каждом случае зависит не столько от степени повышения концентрации глюкозы, сколько от времени жизни конкретного белка, т.е. от скорости его обновления, и от того, какие именно белки и в какой степени гликозилированы, зависит, какие именно висцеральные поражения возникнут и насколько тяжелыми они будут [281 , 438].

Недавно установлено, что так называемые "нормальные" уровни HbA_{1c} (от 4,6 до 6,0%), независимо от возраста, уровня АД, холестерина, массы тела и табакокурения, связаны с рисками сердечно-сосудистых заболеваний у «недиабетиков» [172 , 283 , 179 , 412]. Это послужило основанием для высказанного рядом авторов в 2010 году предложения считать нормальными значениями HbA_{1c} у «недиабетиков» 4,6 % и ниже [26 , 296 , 280 , 209], пользуясь унифицированным методом его определения [200].

Все изложенное подтверждает несомненную значимость раннего исследования жизненно важных висцеральных систем жизнеобеспечения и связи их изменений с уровнем HbA_{1c} на «нормогликемической» стадии МС, в том числе и у молодых людей с избыточной ЖСКТ при нормальных значениях антропометрических и лабораторных параметров МС. Данные трех независимых широкомасштабных исследований (DCCT, Ohkubo и UKPDS), показавшие обратимость рисков поражений ряда систем организма, связанных с гликозилированием гемоглобина (снижение концентрации HbA_{1c} на 1% приводило к снижению риска ретинопатий на 19-38%, нефропатий - на 22-50%, нейропатий – на 18-35% и сердечно-сосудистых заболеваний - на 14-40%) [497], подчеркивают важность контроля HbA_{1c} как для ранней диагностики СД 2 типа [386 , 282], так и доклинической стадии МС, важной для своевременного решения вопроса о коррекции обменных нарушений⁵.

Завершая обсуждение значения гликозилирования белков в поражении наиболее важных висцеральных систем жизнеобеспечения, представляется важным отметить, что гликозилированные белки могут подвергаться ауто-окислению, генерируя СР [385 , 395 , 421], приводящие к оксидативному стрессу, роль которого в структурных повреждениях тканей общеизвестна.

Существуют также клинические доказательства роли инсулинорезистентности в патогенезе ГЛЖ: в нескольких эпидемиологических исследованиях было показано, что ГЛЖ сопровождает инсулинорезистентность при СД 2 типа [310 , 246 , 435 , 234] и ряде эндокринопатий [477 , 458].

Кроме влияния на массу миокарда, ГИ и ИР приводят к нарушению соотношения коллагена и мышечных структур в сердце [203], к увеличению жесткости его стенок и к отрицательному влиянию на сократительную функцию миокарда [472].

⁵ Патент № 2321354 Российская Федерация, «Способ диагностики стадий метаболического синдрома» /Дмитриев А.Н., Сарапульцев П.А., Трельская Н.Ю.; заявл. 21.04.2006; опубл. 10.04.2008 // Изобретения. Полезные модели : офиц. бюл. – М. : ФИПС, 2008 .- № 10.

1.4. Половые различия структурно-функционального состояния сердца пациентов с метаболическим синдромом

Клинические данные свидетельствуют о худшем прогнозе сердечно-сосудистой патологии при МС у женщин [419 , 311 , 390]. По данным Фраммингемского исследования (Framingham Heart Study), сочетание трех и более факторов сердечно-сосудистого риска характеризовалось повышением риска развития ИБС в 5,9 раз у женщин и в 2,4 раза у мужчин [192]. Обращает внимание, что среди лиц с ожирением, стандартизированных по возрасту, относительный риск развития ИБС при наличии трех и более факторов риска составлял 10,9 у женщин и 2,07 у мужчин [344]. Проспективным исследованием Scuteri A. et al. (2009) установлено, что наиболее сильными предикторами развития МС у женщин являются абдоминальное ожирение и дислипидемия, зачастую развивающиеся при ещё нормальном углеводном обмене [360], декомпенсация которого при МС у женщин ассоциируется с более высоким риском развития АГ и ИБС и ХСН [360].

В доступной литературе достаточно редко встречается сравнительный анализ влияния МС на структуру и функцию сердца в зависимости от пола обследованных: в работах Percil A. et al. [438] и Schillaci G. et al. [238] было отмечено более частое развитие гипертрофии левого желудочка и изменений его функции у женщин [438 , 236], которое другими авторами было связано с измененными параметрами углеводного обмена пациентов [310 , 246 , 440 , 234].

Таким образом, из найденной в литературе информации следует, что до настоящего времени остаются недостаточно изученными особенности структуры и функции сердца у пациентов в динамике формирования МС (при сохранном углеводном обмене и при сформировавшемся СД 2 типа, но без свойственных ему осложнений, способных самостоятельно влиять на состояние сердечно-сосудистой системы), особенности влияния каждого из компонентов МС на структурно-функциональное состояние сердца и механизмы, запускающие этот процесс. Остаются не исследованными связь показателей

микроциркуляции со структурно-функциональными показателями сердца, а также взаимосвязь композиции тела как с компонентами МС, так и со структурно-функциональным состоянием сердца.

При указанных обстоятельствах представляется логичным, что исследование особенностей влияния отдельных компонентов МС на структурно-функциональное состояние сердца и микрососудистого русла у женщин и установление наиболее значимых патогенетических факторов позволит рационализировать меры профилактики и лечения ХСН и способствовать улучшению прогноза.

1.5. Состояние микроциркуляции при метаболическом синдроме и роль её нарушений в структурно-функциональном ремоделировании сердца

Число работ, посвященных нарушениям микроциркуляции при МС, весьма ограничено, к тому же большая часть из них выполнена на животных в эксперименте. В этой связи безусловный интерес представляют результаты каждого из клинических исследований.

Serne E.H. et al. [382], изучив с помощью видеомикроскопии плотность кожных капилляров и постокклюзионное увеличение действующих сосудов, и, исследовав методом лазерной доплерографии, изменения кровотока в ответ на ионофорез ацетилхолина и нитропруссиды натрия, выявили четкую взаимосвязь функционального состояния капиллярного русла с выраженностью инсулинорезистентности у здоровых добровольцев. De Jongh R. T. et al. [312], помимо этого, установили, что при ожирении не только снижается плотность сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), но и нарушается функция капилляров, а Steinberg H.O. et al. [270] показали, что нарушение количества и функции капилляров у инсулинорезистентных пациентов с ожирением сходны с выявляющимися у больных СД 2 типа.

Результаты немногочисленных современных исследований МЦР в конъюнктиве больных СД 2 типа и АГ свидетельствуют об уменьшении количества капилляров на единицу площади, неравномерности их распределения, расширении венул и артериол, увеличении артериоло-венозного отношения и наличии патологической извитости сосудов. [382]. Особый интерес представляют работы, демонстрирующие взаимосвязь показателей микроциркуляции в бульбарной конъюнктиве с общим состоянием сосудистой системы и капиллярной перфузией внутренних органов [108 , 229], а также то, что нарушения микроциркуляции играют роль в нарушении кровоснабжения миокарда при СД 2 типа даже при интактных коронарных артериях [43].

Физиология взаимосвязи МС и расстройств микроциркуляции на сегодняшний день до конца не ясна, хотя известно, что на функции капилляров отрицательно сказывается, например, характерное для абдоминального ожирения увеличение уровня СЖК [270] и снижение уровня эндотелиального фактора роста сосудов [312]. Не исключено, что определенную роль в развитии микроваскулярных расстройств играют и вырабатываемые жировой тканью адипокины: ФНО- α (пропорциональное его концентрации нарушение эндотелийзависимой релаксации резистивных сосудов) [496] и адипонектин (снижение вазопротекции вследствие снижения его концентрации при ожирении) [307].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует лишь о наличии нарушений в микроциркуляторном русле при ожирении, АГ и СД 2 типа, однако исследований связи микроциркуляторных расстройств с составляющими МС, а также взаимосвязей показателей микроциркуляции и структурно-функционального состояния сердца в доступной нам литературе не найдено.

1.6. Состояние системы пищеварения при метаболическом синдроме

Органы пищеварения не только являются одной из важных систем жизнеобеспечения, но и, судя по результатам ряда исследований, имеют непосредственное отношение к развитию МС и нередко сами становятся органами-мишенями [75]. Тем не менее, до настоящего времени пищеварительная система остается наименее изученной при МС.

В монографии Л.Б.Лазебника и Л.А. Звенигородской (2009) [76], обобщающей сведения о состоянии органов пищеварения при МС, отмечается, что патологические изменения пищевода имеют место у 72% пациентов, заболевания печени и билиарного тракта в 64% случаев (из них жировая дистрофия печени – у 28% пациентов, неалкогольный стеатогепатит – у 22%, желчнокаменная болезнь – у 19%, холестероз желчного пузыря – у 6%, холедохолитиаз – у 4%), патологические изменения со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки выявляются у 66% лиц с МС, заболевания поджелудочной железы - у 18% (у 12% - хронический панкреатит, у 6% - острый липогенный панкреатит), заболевания толстой кишки у 74% пациентов (дискинезии с синдромом запоров — у 36%, дивертикулярная болезнь — у 28%, полипоз — у 10%). При этом указывается, что при эндоскопическом исследовании более чем у 50% обследованных авторами пациентов с МС выявлялись единичные или множественные эрозии пищевода (эзофагит I - II - III степени тяжести по классификации Савари-Миллера), которые в 39% случаев были проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и находились в тесной связи с ИМТ. В каждом третьем случае изменения пищевода характеризовались лейкоплакией или гиперкератозом, у 2 из 156 обследованных пациентов с МС выявлен пищевод Баррета, у 4 – полипы пищевода и в 1 случае – аденокарцинома.

У 82% пациентов выявлено нарушение (преимущественно снижение) кислотообразующей функции желудка, а у 61% - нарушения моторно-эвакуаторной его функции (при рентгенологическом исследовании). Эндоско-

скопическая картина характеризовалась наличием атрофического гастрита, единичных и множественных эрозий, единичных полипов желудка и язв типичной локализации (малая кривизна, субкардиальный отдел, тело желудка), при этом роль пилорического НР, как разрешающего фактора ульцерогенеза, выявлялась лишь у 12% больных.

Морфологическая картина изменений печени характеризовалась жировой дистрофией с признаками неалкогольного стеатогепатита у 22% больных (преимущественно у женщин). На фоне жировой дистрофии у больных с МС отмечались мелкие фокусы некроза во II—III зоне печеночной долики (лобулярный гепатит), выявлялся выраженный перигепатоцеллюлярный фиброз; характерным было наличие баллонной дистрофии и матовостекловидных гепатоцитов, не содержащих HBsAg.

При гистологическом исследовании толстой кишки выявлялись мелкие кровоизлияния в слизистой, отмечалось уменьшение или исчезновение бокаловидных клеток собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки, содержащей большое количество сегментоядерных лейкоцитов и единичные эозинофилы. В капиллярах собственной пластинки обнаруживались свертки фибрина и свежие кровоизлияния, а в подслизистой основе – отек и значительное полнокровие сосудов, отнесенные авторами к числу признаков микроциркуляторных нарушений.

Примечательно, что структурно-функциональные изменения слизистой желудка характеризовались преимущественно процессами атрофии и ассоциировались, как и выявленные авторами монографии патологические процессы в печени и в толстой кишке, ассоциируясь с абдоминальным ожирением (ИМТ, ОТ), инсулинорезистентностью, нарушением липидного обмена и микроциркуляции. Это, с одной стороны, указывает на общность механизмов поражения висцеральных систем при МС⁶, а с другой – служит логическим

⁶ Например, описываемое рядом авторов при инсулинорезистентности (ИР) угнетение активности цитозольного фермента ацетил-КоА-карбоксилазы, активация карнитин-пальмитоилтрансферазы-I с усилением β -окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, угнетение активности митохондриального пируватдегидрогеназного комплекса, блокирующее превращение пирувата и дальнейшее окислительное

основанием для предположения о том, что атрофические изменения в слизистой гастродуоденальной системы могут быть одним из условий, способствующих появлению дисбаланса гастроэнтеропанкреатических пептидов, отвечающих за поддержание метаболического и энергетического баланса и, как известно, участвующих в регуляции не только пищевого поведения (например, лептин, грелин, холецистокинин и др.), но и органов пищеварения (посредством аутокринного и паракринного влияния).

Обращает внимание, что в монографии достаточно скромно представлена информация об изменениях при МС в поджелудочной железе – экзокринном органе, не только интимно связанном с уже известными механизмами формирования ожирения и МС, но и, как было недавно установлено, экспрессирующем в экзокринной ткани гены, связанные с развитием СД 2 типа посредством их влияния на биосинтез и секрецию инсулина и/или глюкагона [404], а в β -клетках – трансмембранные рецепторы (в частности, toll-like receptors - TLR4), которые инициируют активацию провоспалительных цитокинов и снижение продукции инсулина посредством хронического воспаления и увеличения апоптоза β -клеток [258 , 514 , 494 , 241 , 253 , 324]. По-видимому, ранее полученные Л.Б.Лазебником с соавт. (2005) результаты исследования функции поджелудочной железы у 26 пациентов с доклиническим СД 2 типа и «полиморбидным фоном» [75] были расценены авторами как недостаточно корректные для всеобъемлющих и однозначных выводов.

В единичных работах второй половины XX века [47 , 49 , 67 , 55] также лишь констатируется значительная частота функциональных экзокринных нарушений в зависимости от степени ожирения, возраста и пола пациентов. Изучение же функциональных особенностей, морфологического субстрата этих нарушений, а также регенераторных потенций ацинарных клеток и путей компенсации нарушений экзокринной функции пока не привлекало к се-

фосфорилирование продуктов обмена глюкозы, лежат в основе значимого для функционирования любого органа разобщения процессов гликолиза в цитозоле и окислительного фосфорилирования глюкозы в митохондриях, приводящего к снижению энергетической эффективности гликолиза, роль которого в образовании АТФ при ИР существенно возрастает.

бе должного внимания. Однако такое исследование представляется весьма значимым не только потому, что ожирение и МС нередко ведут к диспанкреатизму, но и, как отмечалось ещё в 80-е годы XX века, к более частому развитию как хронических, так и острых панкреатитов [137 , 118 , 21] . Более того, как показали недавние исследования, элементы экзокринной паренхимы принимают участие в компенсации инсулярной недостаточности при МС и СД 2 типа, которая осуществляется не только за счет гипертрофии и гиперплазии β -клеток, трансдифференцировки из окончательно дифференцированных и δ -клеток, неогенеза β -клеток из мультипотентных взрослых клеток-предшественников (стволовых клеток), но и за счет трансдифференцировки ацинарных клеток и клеток вставочных протоков в β -клетки [198 , 359 , 511].

При СД 2 типа, при котором масса β -клеток снижена за счет апоптоза без компенсаторного увеличения неогенеза [430], это представляется тем более важным, т.к. недавними исследованиями показано, что в условиях инсулинорезистентности а, тем более, при недостаточной продукции инсулина, снижается его митогенное и антиапоптотное действие, опосредуемое фактором транскрипции Pdx 1 (панкреатический и дуоденальный гомеобокс-1) [326]. В свою очередь, активация апоптоза β -клеток увеличивает дефицит инсулина и гипергликемию вследствие нарушения функции и обновления клеточных органелл [362]. Высокие же концентрации глюкозы и жирных кислот индуцируют окислительный стресс β -клеток (высоко подверженных его негативно-му влиянию из-за отсутствия эффективной антиоксидантной системы) путем повышения образования в эндплазматическом ретикулуме (ЭР) активных форм кислорода (АФК), которые дополнительно нарушают синтез инсулина (структурирование и созревание гормонального белка в ЭР), его инкрецию [433 , 218] и, вследствие нарушения адекватного механизма ответа неструктурированного белка, направленного на восстановление функции ЭР, запускают механизм апоптоза [148]. Еще одним механизмом, приводящим к стрессу ЭР β -клеток, их дисфункции и апоптозу, является вызванная гиперглике-

мией и гиперлипацидемией избыточная активация рапамицин-чувствительного комплекса-1 (mTORC1) - сенсора уровня питательных веществ и энергии в клетке [387, 279]. Представляет интерес и то, что стресс ЭР при ожирении и СД 2 типа может привести к активации двух главных воспалительных путей (JNK/AP-1: c-JUN NH2-терминальная киназа – активирующий белок-1 и IKK-NF-κB: ингибитор κB киназы – ядерный фактор κB), к прерыванию действия инсулина и, возможно, к формированию инсулинорезистентности [147]. Ситуация дополнительно усугубляется параллельно развивающимся дефицитом инкретинов (глюкозозависимого инсулинотропного полипептида – GIP и глюкагоноподобного пептида-1 – GLP-1) – гормонов, стимулирующих пролиферацию панкреатических β-клеток, запускающих неогенез островков, а также трансдифференцировку β-клеток из структурных элементов экзокринной ткани и, кроме того, оказывающих антиапоптозное действие [298].

Таким образом, многообразие механизмов, лежащих в основе нарушения инкреторной функции поджелудочной железы при МС, в частности при СД 2 типа, а также участие экзокринного отдела поджелудочной железы в их компенсации, указывают на важность исследования структурно-функционального состояния и регенераторных потенциалов поджелудочной железы - одной из важных органов системы жизнеобеспечения на различных стадиях развития МС.

1.7. Жировая ткань как эндокринный орган и её роль в развитии метаболического синдрома и ассоциированной с ним висцеральной патологии

Жировую ткань отличают от других тканей взрослого человека не только почти неограниченный потенциал роста, но и способность секретировать адипокины (лептин, адипонектин, провоспалительные цитокины, интерлей-

кин-6 и ФНО- α , резистин, ингибитор активатора плазминогена-1, адипофилин, адипсин, монобутирин, стимулирующий ацетилирование протеин, висфатин и др.) и ангиотензинпревращающий фермент, которые не только участвуют в развитии ожирения, но оказывают системное влияние посредством присущих им свойств [44 , 150 , 298].

Лептин - один из первых гормонов, секреция которых была выявлена в жировой ткани, не только поддерживает стабильность её массы за счет снижения (по механизму обратной связи) аппетита и повышения энергозатрат, посредством активации симпатической нервной системы, но и способен активировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и приводить к повышению артериального давления, развитию гипертрофии левого желудочка, а также влиять на инсулинорецепторную чувствительность тканей [120 , 349]. Представляется примечательным недавно установленный Luo M. et al. (2010) факт, что уровень лептина в сыворотке крови взаимосвязан с состоянием толерантности к глюкозе, причем только у женщин [455].

Адипонектин – один из метаболически наиболее активных и единственный из известных адипокинов-инсулинсенситайзеров, увеличивающий потребление глюкозы мышцами и одновременно снижающий ее продукцию в печени [477]. Это свойство адипонектина, а также его антиатерогенное действие, как и способность снижать экспрессию молекул адгезии, пролиферацию гладкомышечных клеток и трансформацию макрофагов в пенистые клетки [459], объясняют, почему гипoadипонектинемия при абдоминальном ожирении ассоциируется со всеми компонентами МС: артериальной гипертензией [306], эндотелиальной дисфункцией [173], дислипидемией [149], инсулинорезистентностью и абдоминальным ожирением [428].

Резистин, также является вероятным связующим звеном между инсулинорезистентностью, системным воспалением и абдоминальным ожирением [216 , 316].

В жировой ткани синтезируются практически все *компоненты РААС*,

оказывающие при МС как аутокринное (ангиотензин-II является фактором роста адипоцитов), так и системное влияние [237].

Известно также, что при МС в жировой клетчатке увеличивается синтез *хемокинов*, активирующих иммунокомпетентные клетки посредством увеличения секреции *фактора миграции моноцитов-1* (MCP-1) [502] и *интерлейкина-8*, являющегося хемоаттрактантом лейкоцитов и Т-лимфоцитов [201], стимулирующим их проникновение в субэндотелиальное пространство и, тем самым, способствующим развитию атеросклероза.

Жировая ткань, как известно, представлена не только адипоцитами, преадипоцитами, стромальными клетками, но и макрофагами [396, 215], секретирующими (наряду с адипоцитами) в системный кровоток провоспалительные цитокины, такие как *фактор некроза опухоли- α* , *интерлейкин-6*, *C-реактивный белок* [442]. Это обстоятельство, а также факт увеличения количества макрофагов при ожирении с 5-10% до 60% [395], объясняют, почему ожирение нередко сопровождается хроническим субклиническим системным воспалением - одним из связующих звеньев между инсулинорезистентностью и дисфункцией эндотелия [442, 300].

Участие адипокинов в регуляции микроциркуляторного русла осуществляется также посредством синтезируемого адипоцитами и другими клетками жировой ткани *сосудистого эндотелиального фактора роста* (VEGF) [161].

Кроме того, клетки жировой ткани (адипоциты) являются продуцентами *ингибитора активатора тканевого плазминогена-1* (PAI-1), снижающего эндогенную фибринолитическую активность крови [463] и определяющего увеличение вязкости крови – доказанного причинного фактора сердечно-сосудистой патологии при МС.

Интраабдоминальная жировая ткань не только секретирует перечисленные выше вещества системного действия, но и, будучи наиболее богатой β_3 -адренорецепторами и метаболически наиболее активной, способна увеличивать (посредством СЖК) продукцию печенью глюкозы, триглицеридов и ЛПОНП, а

также снижать связывание и экстракцию инсулина гепатоцитами, т.е. формировать инсулинорезистентность на уровне печени и приводить к развитию системной гиперинсулинемии [44], что определяет тесную её связь с другими компонентами МС [351 , 423], особенно у женщин в перименопаузе [94].

Таким образом, представленная информация о свойствах вырабатываемых жировой тканью адипокинов может служить объяснением результатов Фрамингемского исследования, установившего более частое развитие артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии и МС среди лиц с избыточным висцеральным отложением жира при небольших значениях ОТ и ИМТ [331 , 403], The Strong Heart Study [437] и Augsburg MONICA [194] о сильной зависимости между массой жира в организме и толщиной стенок ЛЖ, данных Karlsson C. et al. [302] и Thomson R. et al. [286] о связи ГЛЖ и увеличения объемных показателей ЛЖ и ЛП с количеством интраабдоминальной жировой ткани у лиц с ожирением, НТГ и СД 2 типа, а также Karasona K. et al. [310] об увеличении фракции выброса, удлинении времени изоволюмического сокращения ЛЖ и снижении скорости диастолического наполнения, Morricone L. et al. [244] о зависимости толщины стенок ЛЖ от количества жировой ткани и Pascual M. et al. (2003) о связи нарушения диастолической функции с повышенным количеством интраабдоминального жира [251].⁷

Несомненный, по нашему мнению, интерес представляют относительно недавно появившиеся в литературе сведения о том, что при нормальных значениях ИМТ может наблюдаться повышенное содержание жира в организме («худые толстяки») [489 , 408 , 467 , 189], а у некоторых пациентов с повышенным ИМТ - нормальное (метаболически здоровые тучные) [328 , 416 , 506]. Это может служить косвенным доказательством генетической неоднородности МС, по-видимому, определяющей различные фенотипы ожирения, многообразие компонентов МС и их комбинаций, а также различия в сроках

⁷ Morricone L. et al. [244] и Quilliot D. et al. [389] зависимости параметров геометрии ЛЖ и изменений функции сердца от количества интраабдоминальной жировой ткани не выявили.

развития, тяжести течения ассоциированных с МС висцеральных поражений и, соответственно, их прогнозе.

Таким образом, анализ доступной литературы показал, что жировая ткань является метаболически активным органом, участвующим в формировании МС и ассоциированной с ним висцеральной патологии. Это обстоятельство, а также многочисленные доказательства генетической предрасположенности ожирения и существование так называемых “*metabolically-obese normal-weight individuals*” («худых толстяков») [489 , 408 , 467 , 189], определяет перспективность исследования частоты встречаемости избыточной ЖСКТ у молодых людей с нормальными значениями антропометрических показателей и индекса массы тела. Более того, представляется естественным и необходимым последующее проведение сравнительного анализа тесноты и количества взаимосвязей лабораторных компонентов МС с традиционными антропометрическими маркерами абдоминального ожирения (ОТ, ОТ/ОБ) и ЖСКТ. Логично полагать, что такой анализ позволил бы установить значимость ЖСКТ как критерия диагностики преморбидной (досимптоматической) стадии МС у этой категории молодых людей и стать доказательной базой для обоснования оптимальных сроков начала профилактических мероприятий и превентивной его терапии.

1.8. Генетическая предрасположенность к развитию метаболического синдрома и висцеральной патологии и возможности её верификации в условиях повседневной клинической практики

Констатированный экспертами ВОЗ на рубеже XX и XXI веков катастрофический рост числа больных СД 2 типа - компонента, в большинстве случаев завершающего формирование полного МС - инициировал всесторонний поиск причин, включающий изучение роли генетических механизмов

и эпигенетических (внешних, средовых) факторов. Бурное развитие методик секвенирования нуклеотидных последовательностей и технологии генотипирования в сочетании с картированием наиболее часто встречаемых вариантов генов привело к существенному улучшению понимания генетических механизмов развития СД 2 типа. До 2007 года было выявлено только 3 геномных региона, которые непосредственно связаны с СД 2 типа. В соответствии с геномным подходом при проведении многофакторных корреляционных исследований с помощью нескольких сотен ДНК микросателлитных маркеров был идентифицирован сегмент в 10 хромосоме и протестирован полиморфизм PPARG и KCNJ11 в качестве факторов риска развития СД 2 типа. Повторное секвенирование локуса позволило в 2006 году обнаружить ген, который, как считают до настоящего времени, чаще всего связан с развитием СД 2 типа - TCF7L2 [268].

В течение 2007 года были дополнительно идентифицированы восемь геномных локусов, а в 2008 году - ещё 6, достоверно связанных с СД 2 типа [369 , 461]. Исследованием 500000 одноцепочечных нуклеотидных последовательностей у 1000 пациентов с СД 2 типа и без такового (группа контроля) обнаружены дополнительные полиморфизмы (PPARG, KCNJ11, TCF7L2, CDKAL1, FTO, GSKR, THADA, WFS1, CDKN2A/CDKN2B, IGF2BP2, SLC30A8, HHEX/KIF11/DE, TCF, JAZF1, CDC123/CAMK1D, TSPAN8/LGR5, ADAMTS9 и NOTCH2), которые связаны с развитием СД 2 типа [163]. Их рассматривают и как маркерные, и как причинные генные варианты, комбинация которых и воздействие факторов нездорового образа жизни – эпигенетическая модификация экспрессии некоторых генов в трактовке Park J.H. et al. [230] и Portha B. [410] – приводит к увеличению риска нарушения обмена глюкозы и к развитию СД 2 типа [268 , 369 , 170].

В рассматриваемом контексте проблемы определенный интерес представляют данные о генетической предрасположенности пациентов с МС к развитию патологии сердечно-сосудистой системы, например, результаты

исследований наследственной компоненты ремоделирования сердца, проведенных В.П. Пузыревым с соавт. [104] у больных с эссенциальной гипертензией (ЭГ), у больных с сочетанием ЭГ и СД 2 типа и у больных с моногенной формой гипертрофии миокарда (ГКМП). Для анализа авторами были выбраны 9 ключевых генов, регулирующих гипертрофический ответ миокарда на разных этапах: *ACE* – гена ангиотензин-I-превращающего фермента; *AGTR1* – рецептора к ангиотензину II 1-го типа; *NOS3* – гена эндотелиальной синтазы оксида азота; *TNF* – фактора некроза опухолей альфа; *GNB3* – β_3 -субъединицы G-белка; *MYH7* – тяжелой цепи β миозина; *MYBPC3* – миозинсвязывающего белка С; генов кальцинеуринового пути – *GATA4* и *PPP3CA*, кодирующих транскрипционный фактор, а также GATA-связывающего белка-4 и гена кальцинеурина А альфа, соответственно. Примечательно, что для восьми из девяти изученных генов были выявлены ассоциации с параметрами ЛЖ, причем ген тяжелой цепи β миозина был вовлечен в формирование гипертрофии сердца во всех трех патологических выборках, а полиморфные варианты генов миозинсвязывающего белка С, *GATA4*, эндотелиальной синтазы оксида азота и β_3 -субъединицы G-белка показали ассоциации с параметрами миокарда одновременно в двух последовательных выборках (ЭГ и ГКМП, ЭГ и АГ в сочетании с СД 2 типа или ЭГ в сочетании с СД 2 типа и ГКМП). Таким образом, большая часть исследованных генов, с которыми получены ассоциации, составляли группу синтропных генов, при этом вклад отдельных полиморфизмов и их эффекты значительно варьировали: наследственно обусловленная повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы (например, связанная с наличием определенных аллелей гена *ACE*) приводила к повышенному образованию ангиотензина II; взаимодействие последнего с рецепторами 1-го типа (ген *AGTR1*) на поверхности кардиомиоцитов через G-белокзависимые механизмы (*GNB3*) запускало внутриклеточный сигнальный путь, активирующий Ca/кальмодулинзависимую протеинкиназу – кальцинеурин (*PPP3CA*); кальцинеурин дефосфорилировал фактор

NFAT4, который, получая способность транслоцироваться в ядро, взаимодействовал с фактором транскрипции типа «цинковых пальцев» – GATA-связывающим белком 4 (*GATA4*) и активировал транскрипцию генов гипертрофического ответа (*MYH7*, *ACE*, *AGTR1*, *TNF*.). Установленная при этом роль полиморфизма генов (при сочетании артериальной гипертонии с сахарным диабетом наибольший вклад в генетическую предрасположенность к ГЛЖ вносят функциональные варианты гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*) – до 8 %, а при эссенциальной гипертензии, сопровождающейся развитием ГЛЖ, полиморфизм в 24-м экзоне *MYH7* (T15753C) отвечает за 11% варьирования индекса массы миокарда ЛЖ, а G20353A в 30-м экзоне *MYBPC3* – за 13%) свидетельствует о возможности развития структурно-функциональных изменений сердца по нескольким сценариям и объясняет неоднозначность результатов в проводившихся до настоящего времени исследованиях.

Имеется немало доказательств наследственной предрасположенности и к одному из первых компонентов МС – ожирению. К 2007 году было открыто 50 генов предрасположенности к ожирению и СД 2 типа⁸: гены, кодирующие образование β_3 - и β_2 -адренорецепторов, ген липопротеидлипазы, fat-ген (ген карбоксипептидазы E), гены *tub*, *agouti*, *beason*-ген, ген рецептора типа 4 меланоцитстимулирующего гормона и другие [165]. Продолжается изучение роли мутаций так называемого PPAR- γ рецептора и липина, идентифицированных в жировой ткани и связанных с обменом глюкозы и жира. Существует как минимум три изоформы продукта гена PPAR- γ , при этом PPAR- γ 1 экспрессируется в организме практически повсеместно, PPAR- γ 2 — в жировой ткани, PPAR- γ 3 — в адипоцитах, макрофагах и эпителии толстого кишечника. PPAR- γ относится к транскрипционным факторам и играет важнейшую роль в процессе дифференциации адипоцитов. Кроме того, установлено, что PPAR- γ участвует в экспрессии гена, отвечающего за синтез белка,

⁸ Гены предрасположенности широко распространены в популяциях, однако их реализация возможна лишь при определенных комбинациях неблагоприятных аллельных вариантов с провоцирующими внешними (средовыми, эпигенетическими) факторами. [32].

транспортирующей жирные кислоты, ингибирует экспрессию *ob-гена* и ФНО- α , а также регулирует экспрессию белков, разобщающих окислительное фосфорилирование [404 , 295]. В 2007-2009 гг. дополнительно установлена достоверная связь ожирения с генами FTO, MC4R, PCSK1 и 18 генными локусами: NEGR1 (1p31), SEC 16B, RASAL2 (1q25). TMEM18 (2p25, закрытый ген), ETV5 (3q27, локус с тремя генами, сильная связь в ETV5), SNPs в пустом гене, GNPDA2 один из трех близлежащих генов (4p13), PRL (6p22.2-p21.3), локус содержащий NCR3, AIF1, и BAT2 (6p21), локус содержащий NCR3, AIF1, и BAT2 (6p21), PTER (10p12), BDNF (11p14, локус с четырьмя генами, сильная связь с ближайшими к BDNF локусами), MTCH2 (11p11.2, локус с 14 генами), FAIM2 (12q13, локус также содержит BCDIN3D), SH2B1 (16p11.2, локус с 19-25 генами), MAF (16q22-q23), NPC1 (18q11.2), и KCTD15 (19q13.11) [142 , 221 , 220 , 274 , 275 , 461].

Большинство локусов, связанных с развитием ожирения, содержат большое количество генов, но многие из них находятся в некодирующих участках хромосом [406 , 405]. Повторное секвенирование данных регионов позволило исследовать молекулярную биологию патогенетических механизмов, участвующих в регуляции энергетического обмена у человека и установить, что некоторые гены в данных локусах кодируют белки, участвующие в биологических процессах адипоцитов.

Представленная в данном разделе информация свидетельствует о генетической неоднородности МС, связанной с наличием большого числа генов пердрасположенности, со сложностью ген-генных взаимодействий, с возможностью различных комбинаций неблагоприятных аллельных вариантов, с наличием метаболических «буферных» систем, компенсирующих функциональную неполноценность одного аллеля другим геном той же метаболической цепи, и различиями провоцирующих внешних (средовых, эпигенетических) факторов, которые могут существенно влиять на процессы экспрессии генов и функции соответствующих белков [32 , 505].

Таким образом, отмечая несомненные успехи современной генетики, следует заметить, что полученные результаты являются сегодня лишь ключом к пониманию сложной сущности МС и, как недавно заметил Pedersen O. [405], нам еще очень далеко до того времени, когда имеющиеся и будущие открытия в геномике и протеомике ожирения и знания в области молекулярной биологии могут быть успешно использованы для предупреждения и лечения наиболее часто встречающихся его видов и, соответственно, МС. Это обстоятельство, а также сложность и дороговизна генетических исследований, определяет актуальность поиска более доступных повседневной клинической практике маркеров генетической предрасположенности к МС, которые отвечали бы следующим критериям: 1) способность устойчивого отражения маркером совокупности изменений в геноме пациента с МС, т.е. интегральный характер маркера и его стабильность, 2) простота и доступность методики тестирования, не требующей дорогостоящего оборудования, реактивов и высококвалифицированного персонала; 3) неинвазивность процедуры обследования и необременительность её для пациента.

Среди известных в медицинской генетике маркеров, в наибольшей степени отвечающих вышеназванным условиям, является характер папиллярных пальцевых узоров и ладонных линий, т.е. дерматоглифов.

Кожа ладонной поверхности кистей и пальцев рук имеет сложный рельеф, его образуют так называемые гребешки, и потому эту кожу специалисты именуют «гребневой». Гребешки составляют характерные узоры, которые у каждого человека строго индивидуальны, наследственно обусловлены и не меняются с возрастом, следовательно, по их характеру можно судить о комплексе признаков, несущих информацию, закодированную в генах [121, 391].

Гребневая кожа имеет преимущества перед многими другими анатомическими признаками, так как, во-первых, может быть выражена качественными и количественными способами, во-вторых, содержит в себе одновременно несколько признаков, каждый из которых может иметь диагностическое значение и, в треть-

их, доступна для исследования в повседневной клинической практике [134].

Основные элементы гребневой кожи формируются на ранних этапах внутриутробного развития, начиная с 4 недели, из того же самого эмбрионального зачатка, что и нервная система. Сформировавшись к 13 неделе внутриутробного развития, узоры гребневой кожи остаются неизменными в течение всей жизни человека. Формирование кожных узоров генетически детерминировано и находится под полигенным контролем. На папиллярный узор оказывают влияние устойчивость генных локусов, X-хромосома, а также экзогенные факторы, воздействующие на организм в процессе морфогенеза дактилоскопического рисунка [129, 88]. Нарушение обменных процессов, связанных с мутацией отдельных генов на ранних этапах закладки плода, формирования и дифференциации органов, также отражается на особенностях кожного узора [24].

Узоры на кистях рук и стопах довольно тесно связаны с физической организацией человека и его развитием и представляют интерес как маркерная система того, «что за ними стоит»: различных отклонений, которые при «благоприятствующих» условиях могут трансформироваться в серьезные заболевания [140].

Высокая индивидуальная специфичность, неизменяемость в ходе онтогенеза, устойчивость к повреждающим воздействиям (абсолютное восстановление рисунка в процессе посттравматической регенерации), а так же наследственная детерминированность, позволяют использовать дерматоглифические исследования в различных областях медицины и позиционировать дерматоглифику в качестве полноценного научного метода [66].

Практический интерес к дерматоглифике остается актуальным и в XXI веке. В специальной научной литературе последних лет обращается внимание на ассоциативность пальцевых узоров с особенностями телосложения человека, многими врожденными и наследственными заболеваниями, а также с адаптированностью человека к изменяющимся условиям окружающей среды, например, к различным режимам физических нагрузок в спорте [1], к условиям космического полета [31] и др.

Исходя из различной частоты встречаемости дерматоглифических рисунков, установить степень их информативности проблематично, но, исходя из частоты их встречаемости, отношения друг к другу, можно судить о взаимосвязи отдельных дерматоглифических элементов и патологических процессов, обусловленных перестройками в системе генотипа индивида [6].

В настоящее время считаются доказанными корреляционные связи между индивидуальными графическими элементами кожного рисунка и особенностями хромосомного набора индивидуума [121] и возможность использования дерматоглифических признаков для диагностики адаптированности индивидуумов к тем или иным условиям их существования в социуме [132, 130, 17, 18, 77, 78].

Передача графических элементов кожи из поколения в поколение явилась основанием для практического применения дерматоглифики при спорном отцовстве, материнстве, подмене детей [33], для идентификации личности погибших в условиях массовых катастроф [88], в качестве скринингового метода исследования при болезни Дауна, синдромах Патау, Эдвардса, Шерешевского-Тернера [34, 38, 124, 131].

Выявленная связь между особенностями дерматоглифики и многими соматическими заболеваниями – онкологическими, сердечно-сосудистыми, профессиональными, туберкулезом, сахарным диабетом и др. [132, 131] объясняется тем, что во время эмбрионального развития эпидермис образуется из той же зародышевой закладки (эктодермы), что и центральная нервная система, причем почти одновременно с ней [45].

Дерматоглифическая картина имеет половые различия. У мужчин чаще встречаются сложные узоры (завитки и петли), у женщин – простые узоры (петли и дуги). Темпы внутриутробного соматического развития у лиц женского пола ниже, чем мужского, что определяет отставание девочек на момент рождения по массе и длине тела. Отклонение лиц мужского пола от эволюционной тенденции замедления внутриутробного роста совпадает с большей, чем

у женщин, усложненностью пальцевых узоров. Форма узора характеризует темп роста экто- и мезодермальных образований, образующих кожный покров на пальцевой подушечке: простая форма (дуга, петля) возникает при торможении ростовых процессов, сложная форма (завиток) – при ускоренности последних. Рисунок узора усложняется при “заполнении” пространства пальцевой подушечки структурами, образующимися в убыстренном темпе.

Существует определенная связь дерматоглифических элементов с размерами тела или их отношениями. Например, астенический вариант соматотипа ассоциирован с преобладанием простых кожных узоров на пальцевых подушечках, что объясняется замедлением внутриутробного роста экто-мезодермальных закладок [93 , 92 , 18]. Можно предположить, что формирующиеся элементы пальцевого узора в эмбриональном развитии связаны с потоками соединительнотканых элементов и упрощенная форма узора свидетельствует о замедленности пренатальной дифференцировки производных эктодермы, а усложненность узора (в сторону завитка) – об ускорении этого процесса [92].

Определенный интерес представляет также предложенный В.В. Колкутиным и соавт. [61] морфологический метод, выявляющий симптомокомплекс психического заболевания, важнейшей частью которого служит картина папиллярных узоров пальцев рук и ладоней - морфологический маркер психического статуса. Последний, как было показано, служит “маркером” не только развившегося заболевания, но и всех его скрытых (латентных) форм, позволяя прогнозировать возможные психические и поведенческие расстройства, т.е. всякого рода дезадаптации, скрытые в данный момент и проявляющиеся в стрессовой ситуации или в отдаленном периоде служебной деятельности.

При изучении особенностей пальцевой дерматоглифики в связи с конкретными физическими качествами А.Ф.Маленко и Э.Г.Мартисовым [83] установлено, что низкая узорная интенсивность и низкий гребневой счет ассоциируются с высоким силовым потенциалом при одновременном снижении выносливости и координации движений. Напротив, высокая интенсивность

узоров и гребневой счет свидетельствуют о выносливости и хорошей координации при снижении качеств взрывной силы. Установив наличие корреляционных связей между дерматоглифическими элементами и показателями энергетического гомеостаза организма, авторы получили доказательное подтверждение описываемых закономерностей. Интересными в этом отношении представляются «детализирующие» исследования Л.П.Сергиенко и С.Ф.Рыбакова [109], показавших, что люди с относительно простым рисунком (дуги и петли с низким гребневым счетом) даже при незначительных нагрузках работают почти на пределе своих возможностей. Если же у испытуемых помимо петель и дуг имеются еще и завитки, это отражает не столько уровень их реальных возможностей, сколько неумение адекватно настраиваться на подобные нагрузки, то есть правильно рассчитывать свои силы. Люди с десятью петлями на пальцах составляют полную им противоположность – они реализуются как высокоэнергетические и высокореактивные системы при обычной работе, но теряют свои возможности при экстремальных нагрузках. Таким образом, выявление дерматоглифов, маркирующих более или менее выносливые фенотипы [5 , 13], позволяет установить природные физические возможности человека и, например, выбрать «оптимальный» для конкретного индивидуума вид спорта [1].

Несомненный интерес представляют обобщенные результаты исследования расовых дерматоглифических особенностей [34 , 127 , 129], показавших, что у народов Европы, Северной Африки, европеоидов Индии и Северной Америки петли встречаются чаще, чем завитки, тогда как процент завитков увеличивается с севера Европы на юг и с запада на восток.

Изменения дерматоглифов наблюдаются как при количественных (моносомия, трисомия, полисомия), так и при структурных абберациях, обусловленных, например, потерями участков в длинных и коротких плечах хромосом [11].

С помощью дерматоглифики стало возможным выявить многие наследственные пороки развития, такие как болезни обмена веществ, врожденные

злокачественные опухоли (карциномы, ретинобластомы и т. п.). Изменения кожных узоров информативны также и при множественных пороках развития, при наследственных аномалиях центральной нервной и мочевыделительной систем, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, системы соединительной ткани, а так же многих психических, соматических, инфекционных заболеваниях [40].

Дерматоглифическая конституция является, по существу, совокупностью генетических маркеров. Структура конституции такова, что отдельный ее признак способен отразить общие для данного типа конституции состояния реактивности и ростовых процессов. Дуги и ульнарные петли чаще встречаются на пальцах левых рук; завитки и радиальные петли – на пальцах правых рук. Это объясняется особенностями взаимодействия генетических элементов с тканевыми структурами, в области которых они функционируют. Описанная асимметрия характерна для праворуких, у левшей она инвертирована [39].

Данные о наследовании дерматоглифических показателей не подтверждают ни доминантного, ни рецессивного, ни сцепленного с полом моногенного наследования, однако они приобретают значительный вес, когда имеет место полигенное, как в случае МС, наследование, при котором частота наследования петлевых узоров составляет 95,9 % [132]. Возможно, каждый из генов, определяющих кожные узоры, экспрессируется независимо и доминантно. Предположительная локализация трех генов, определяющих основные кожные узоры кончиков пальцев, следующая: завитки - хромосомы D, дуги - хромосомы E, петли - хромосомы G. Не все элементы дерматоглифической картины наследуются в равной мере: наиболее генетически детерминированы кожные узоры на пальцах, затем - ладонные и, наконец, подошвенные.

Таким образом, высказанное еще в начале XX века предположение американских исследователей Cummins H. и Midlo Ch. [227] о возможности ис-

пользования дерматоглифики для диагностики заболеваний, в настоящее время стало реальностью: анализ дерматоглифической картины используется отечественными и зарубежными исследователями для как скрининговый метод диагностики более 100 заболеваний [40 , 130].

В найденных нами единичных работах сообщается о наличии у больных СД [14 , 54 , 230] и пациентов с ожирением [264 , 341], характерных особенностей дерматоглифической картины, которые, по мнению авторов, указывают на участие генетического фактора в развитии этих полигенно наследуемых заболеваний. В частности, Platilová H. et al. [230] такой особенностью у пациентов с нарушением углеводного обмена, считают нетипичность окончания или редукция линии С. Исследование Kaladze N.N. et al. [341] показало, что ожирение у мальчиков связано с величиной угла atd, ладонным гребневым счетом ab, наличием дополнительного трирадиуса, редукцией ладонного трирадиуса с и нетипичным окончанием ладонных линий, в то время как Kahn H.S. et al. [267] при обследовании призывников с абдоминальным ожирением выявил прямую корреляцию ОТ/ОБ только с разницей гребневого счета между 4 и 5 пальцами правой руки. Обращает внимание, что большинство из перечисленных выше исследований носили фрагментарный и бессистемный характер, а поэтому полученные результаты характеризовались отсутствием логической завершенности. Лишь в исследовании М.Ю.Якушевой с соавт. [139 , 141] была предпринята попытка комплексного анализа дерматоглифической картины при СД 2 типа с установлением особенностей каждого из 61 стандартных дерматоглифических элементов, достаточных для описания различий между группами больных СД 2 типа и здоровых, а также последующего распознавания образов с помощью пакета прикладных программ КВАЗАР [56]. В результате было установлено 12 наиболее информативных дерматоглифических элементов, позволяющих, по мнению авторов, с высокой вероятностью установить наличие предрасположенности к СД 2 типа: общий гребневой счет (отдельно для пальцев правой и левой руки) более 95, суммарный гребневой счет (обеих рук) более 130, ладон-

ный гребневой счет ab более 32, ладонный гребневой счет cd более 38, количество ладонных линий более 6, окончание главной ладонной линии B в 5 ладонном поле, наличие ульнарной петли на 1 пальце, наличие завитка и арки на 4 пальце (при любых рисунках на гипотенаре), наличие петли с дополнительным трирадиусом (D), отсутствие рисунка в зоне между 3 и 4 пальцами, окончание главной ладонной линии A в 5 поле, окончание главной ладонной линии C в поле 5 и 7 на правой руке и в поле 5 - на левой. Считая это несомненным достоинством работы, равно как и представленную авторами в убывающем порядке информативность каждого из дерматоглифических элементов (характер рисунка в зоне между 3 и 4 пальцами ЛР, характер рисунка в зоне между 3 и 4 пальцами ПР, характер рисунка на 5 пальце ЛР, характер рисунка на 3 пальце ЛР, характер рисунка на 4 пальце ПР, характер рисунка на 4 пальце ЛР, характер рисунка на 5 пальце ПР, ладонный гребневой счет cd ЛР, направление главной ладонной линии C ЛР, гребневой счет на 1 пальце ПР, направление главной ладонной линии B ЛР, характер рисунка в зоне между 2 и 3 пальцами ЛР, количество ладонных линий ЛР, направление главной ладонной линии C ПР, гребневой счет на 5 пальце ЛР), нельзя не отметить отсутствие в ней важной информации о характере и тесноте корреляционных отношений каждого из стандартных элементов дерматоглифической картины с каждым из типичных для СД 2 типа антропометрических и лабораторных параметров углеводного (уровень глюкозы, $HbA1c$, ИРИ, C -пептид, $HOMA-IR$) и липидного (уровень ТГ, ОХ, ЛПНП, ЛПВП) обмена.

Таким образом, отмечая доказанность наследственной предрасположенности к МС и несомненные успехи современной классической генетики, следует заметить, что полученные результаты сегодня являются лишь ключом к пониманию сложной сущности МС и, как справедливо заметил Pedersen O. [405], нам еще очень далеко до того времени, когда имеющиеся и будущие открытия в геномике и протеомике ожирения и знания в области молекулярной биологии могут быть успешно использованы для предупреждения и лечения наиболее ча-

сто встречающихся видов ожирения и, соответственно, МС. Предпринимавшиеся же до настоящего времени единичные попытки поиска дерматоглифических признаков предрасположенности к СД 2 типа (МС) более чем скромны. В этих условиях представляется очевидной актуальность изучения особенностей дерматоглифической картины пациентов с МС, а также исследование взаимосвязей её элементов с жировой составляющей композиции тела, антропометрическими и лабораторными компонентами МС и выявление взаимосвязанной их совокупности. Это позволит установить чёткие и применимые в повседневной клинической практике критерии индивидуальной предрасположенности к МС, которые могут стать основой формирования группы повышенного риска и, в комплексе с биоимпедансным определением ЖСКТ (маркером досимптоматической стадии МС), доказательной базой для обоснования времени начала профилактических и превентивных терапевтических мероприятий у молодых людей с ещё нормальными значениями антропометрических параметров и индекса массы тела.

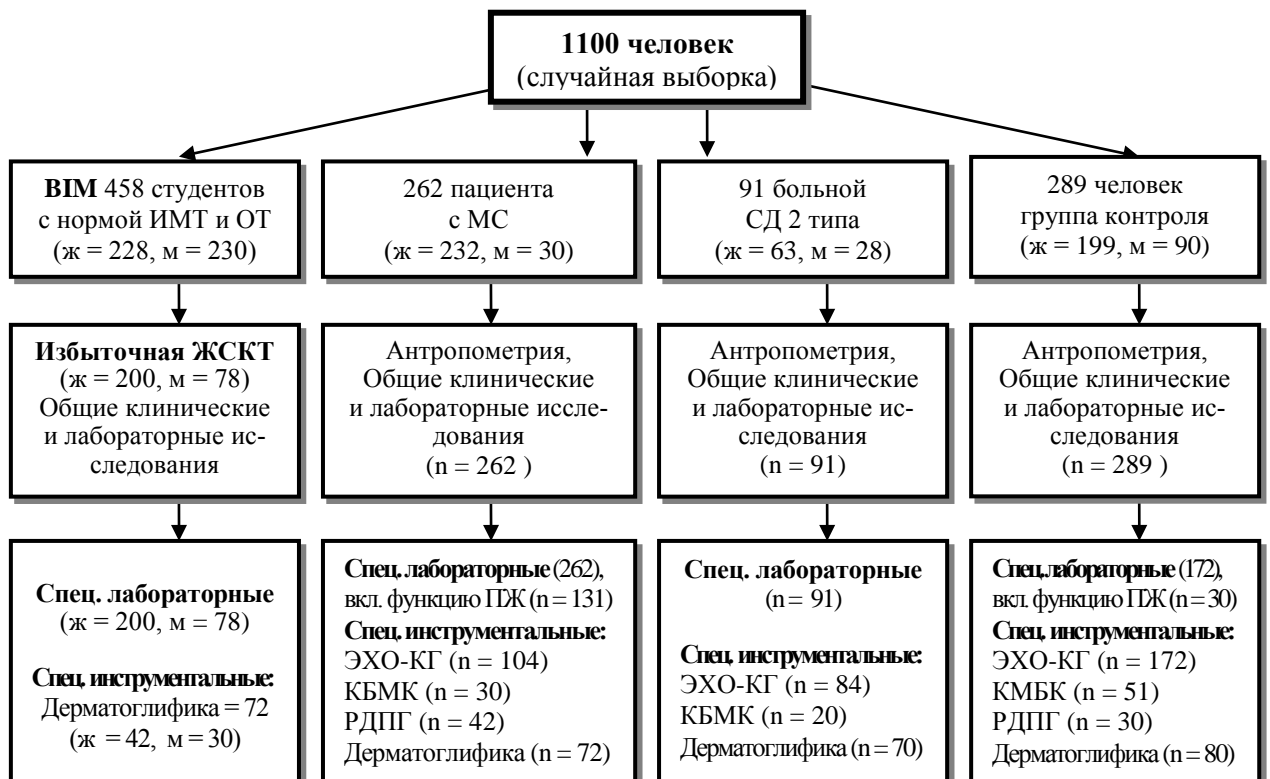
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа, представляющая собой клинико-экспериментальное исследование, выполнена на базе кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии (зав. – д.м.н., профессор О.Г.Смоленская) и ЦНИЛ ГОУ ВПО УГМА Росздрава (зав. – д.м.н., профессор Г.Я.Липатов). Дерматоглифический раздел исследования выполнен при непосредственном участии д.м.н. Якушевой М.Ю. - ведущего научного сотрудника Института иммунологии и физиологии УрО РАН, (директор – академик РАН и РАМН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.), нашедшем отражение в совместных научных публикациях.

Исследование одобрено этическим комитетом Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

2.1. Дизайн исследования

2.1.1. Клинический раздел является одномоментным сравнительным исследованием 1100 случайно выбранных человек:



В соответствии с задачами исследования из числа обследованных были сформированы следующие группы:

- 458 молодых людей (студентов) с нормальными значениями антропометрических показателей (ИМТ, ОТ) - для установления встречаемости избыточного висцерального отложения жира (ЖСКТ); из 278 лиц с выявленной высокой ЖСКТ (150 женщин и 128 мужчин) - для верификации взаимосвязи ЖСКТ с лабораторными составляющими МС и установления значимости ЖСКТ для диагностики доклинической стадии МС (из остальных 180 сформирована группа «контроля» численностью 110 чел.);

- 42 студентки и 30 студентов с высокой ЖСКТ при нормальных значениях ИМТ и ОТ – для выявления дерматоглифических маркеров индивидуальной предрасположенности к МС; 70 тучных пациентов 39-49 лет с СД 2 типа длительностью до 10 лет, в стадии компенсации по углеводному обмену (42 женщины и 28 мужчин) – как «эталон МС» и 80 лиц (40 женщин и 40 мужчин 39-49 лет без ожирения, клинически значимых нарушений углеводного и липидного обмена) - группа контроля для «эталона МС»;

- 110 пациентов с различными стадиями МС (89 – «нормогликемический» МС и 21 – МС с СД 2 типа) и 51 практически здоровый человек контрольной группы – для определения особенностей структурно-функциональных параметров сердца и сосудов, оценки их взаимосвязей с антропометрическими и лабораторными составляющими МС и состоянием микроциркуляции;

- 126 пациентов с «нормогликемическим» МС (абдоминальным ожирением I-IV степени и дислипопропротеинемией) и 30 лиц контрольной группы – для оценки функционального состояния поджелудочной железы, внутрипанкреатического кровообращения при различных степенях абдоминального ожирения и установления связи панкреатических нарушений с показателями липидного обмена и регионарной гемодинамики;

Критерии включения:

- информированное согласие пациента;

- возраст 20-50 лет (для молодых людей – от 18 до 25 лет);
- наличие абдоминально-висцерального ожирения: окружность талии: у женщин > 80 см, у мужчин > 94 см (кроме обследованных студентов);
- артериальная гипертензия не выше 1-2 ст. (по критериям ВНОК, 2008 г.) без постоянного приема антигипертензивных средств;
- дислипидемия (уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, и/или уровень ХС ЛПВП <1,2 ммоль/л, и/или ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л);
- отсутствие явных клинических признаков патологии ЖКТ.

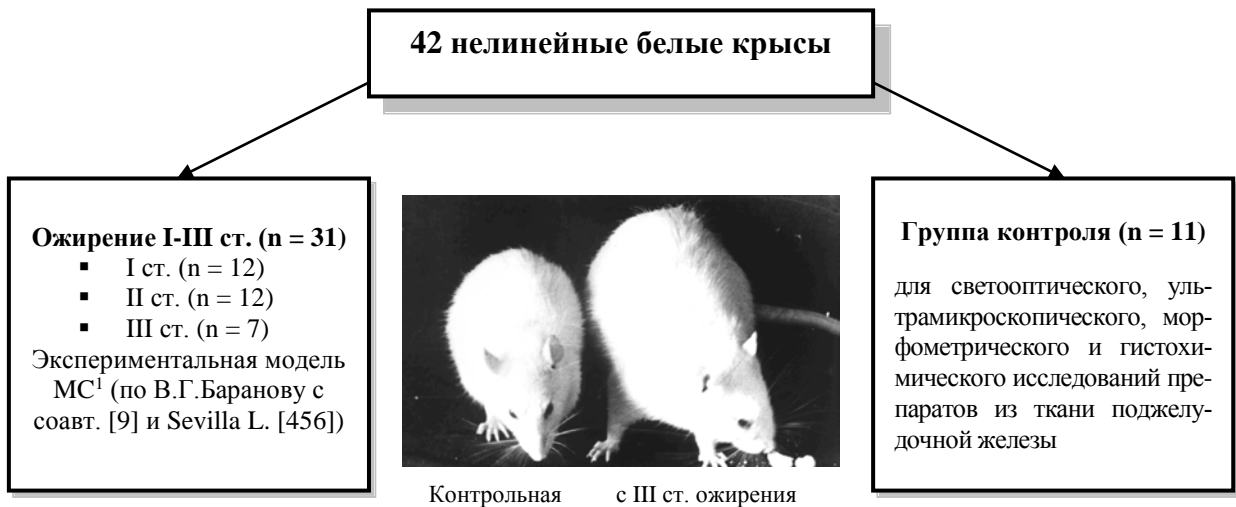
Критерии исключения:

- возраст старше 50 лет (для молодых людей - <18 и >25 лет);
- менопауза или нарушение менструального цикла в анамнезе;
- прием оральных контрацептивов в течение последних 6 месяцев;
- ИБС, миокардиодистрофии, кардиомиопатии, пороки сердца;
- нарушения ритма сердечной деятельности;
- АГ 2 и 3 степени с постоянным приемом антигипертензивных препаратов;
- наличие клинических признаков патологии ЖКТ в анамнезе;
- вторичные (симптоматические) формы ожирения: юношеский дислипидизм в анамнезе, СД 2 типа, MODY-диабет, болезнь и синдром Иценко-Кушинга, гипотиреоз.

Пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе и гипергликемией натощак, как и в the Strong Heart Study [311], в «кардиологический» раздел исследования не включались в связи с их неоднородностью по ряду значимых признаков, а также с целью получения более наглядных отличий при анализе полярных вариантов состояния углеводного обмена (нормальная гликемия натощак и после нагрузки - с одной стороны и СД 2 типа - с другой).

2.1.2. Экспериментальный раздел работы выполнен на 42 нелинейных белых крысах с целью установления структурно-функционального состояния

поджелудочной железы, интраорганных сосудов и метаболических параметров ацинарных клеток при различных степенях ожирения (МС):



Для решения поставленных задач использовались следующие методы исследования:

2.2. Клинические методы

а) опросники «Питание», «Физическая активность», «Осведомленность об избыточном весе», «Холестерин» и «Гипертония» (РАНО, 2002) [491];

б) измерение роста (см) и массы тела (кг), вычисление ИМТ (кг/м²);

в) определение окружности талии (ОТ) (см), окружности бедер (ОБ) (см), отношения ОТ/ОБ;

г) определение систолического (САД), диастолического (ДАД) и среднего АД (АД_{ср}), по формуле: $АД_{ср} = 0,42 \times [САД. - ДАД] + ДАД$ (1)

2.3. Лабораторные методы⁹

а) *общеклинические:*

- общий и биохимический анализ крови, включавший определение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов

⁹ Исследования проведены на базе Центра клинической и лабораторной диагностики (директор – д.м.н., профессор Я.Б. Бейкин); женщины обследовались в первой фазе менструального цикла.

ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Immunochemistry Systems» фирмы “Beckman Coulter” (США).

б) специальные:

- определение уровня глюкозы натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки 75 г глюкозы (для группы без СД 2 типа);
- определение уровня мочевой кислоты ферментным колориметрическим методом с использованием наборов «Test combination Urica-quant» фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия);
- определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) иммуноферментным методом на диагностических системах фирмы “DSL” (США), расчет индекса инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{ИРИ (мМЕ/мл)} / 22,5 \quad (2)$$

- определение уровня С-пептида (иммуноферментным методом на диагностических системах фирмы “DSL”, США) с оценкой результатов на спектрофотометре “Multiscan” фирмы Labsystems” (Финляндия);
- определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) - методом катионообменной хроматографии низкого давления на автоматическом анализаторе “Glycomat DS5” фирмы “Drew” (Drew Scientific, Великобритания);
- определение уровня hsCRP методом высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением;
- исследование экзокринной функции поджелудочной железы с помощью оценки количественных показателей дуоденального аспирата по М.М. Губергрицу и Е.И. Гольдшейну [65].

2.4. Инструментальные методы

а) Определение жировой составляющей композиции тела (ЖСКТ, %) биоимпедансным методом с помощью аппарата «OMRON BF 306»¹⁰ при

¹⁰ Предпочтение, отданное биоимпедансному методу определения ЖСКТ, определялось его доступностью и простотой в исполнении [80] при диагностической чувствительности и специфичности сопоставимой не только с КТ (коэффициент корреляции = 0,920, p<0,01), МРТ [191, 490], двухкомпонентной моделью композиции тела, рассчитанной по формуле Siri W.E. (разница в измерениях = 1,27%) [449], но и с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией - современным «золотым стандартом» в определении композиции тела [217,

частоте переменного тока 50 кГц силой в 500 А, ручном наложении электродов и расположении ступней стоящего пациента на ширине плеч. Индекс жировой массы тела (ИЖМТ), кг/м² рассчитывался по формуле:

$$\text{ИЖМТ} = [\text{масса тела} \times (\text{ЖСКТ}/100)]/\text{рост}^2 \text{ [84]}. \quad (1)$$

б) Холтеровское мониторирование ЭКГ на аппарате card(X)plore (Meditech, Венгрия) – как метод дополнительной объективизации результатов клинико-анамнестического исследования и исключения ишемической болезни сердца,

в) Эхокардиографическое исследование¹¹ аппаратами «Aloka SSD 630» и «Kontron Sigma 1AC» в секторальном режиме с оценкой показателей, характеризующих структуру и функцию сердца, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2006) [429].

1. Структурно-морфологические показатели левых камер сердца:

- передне-задний размер левого предсердия (ЛП, см);
- индекс сферичности ЛП (ИС ЛП, усл. ед.), по формуле:

$$\text{ИС ЛП} = \text{ЛП}/\text{продольный размер ЛП} \quad (2)$$

- толщина межжелудочковой перегородки в конце систолы и диастолы (ТМЖПс и ТМЖПд, см);
- толщина задней стенки ЛЖ в конце систолы и диастолы (ТЗСЛЖс и ТЗСЛЖд, см);
- отношение ТМЖПд к ТЗСЛЖд (ТМЖПд/ТЗСЛЖд);
- конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР, см);
- индекс КДР в пересчете на площадь тела, рассчитанной по Дюбуа [122], (ИКДР), см/м², по формуле: ИКДР = КДР/S_{тела}, (3)

$$\text{где } S_{\text{тела}} = 0,007184 \times \text{масса тела}^{0,425} \times \text{рост}^{0,725}; \quad (4)$$

- конечно-систолический размер левого желудочка (КСР, см);
- индекс КСР в пересчете на S_{тела} (ИКСР, см/м²) по формуле:

$$\text{ИКСР} = \text{КСР}/S_{\text{тела}}; \quad (5)$$

¹¹ ЭХО-КГ проводилось на базе ГКБ № 40, врачами функциональной диагностики П.Е.Трельским и Р.Р. Фасхиевым. Показатели высокой межоператорской воспроизводимости ЭхоКГ-измерений в краткосрочной сессии (Bland J.M., Altman D.G., 1986) позволяют объединять эти данные для анализа.

- конечно-систолический объем левого желудочка (КСО, мл) по формуле L.Teichholz: $КСО = 7 / (2,4 + КСР) \times КСР^3$; (6)

- индекс КСО в пересчете на $S_{\text{тела}}$ (ИКСО, см/м²) по формуле:

$$ИКСО = КСО / S_{\text{тела}}; \quad (7)$$

- конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО, мл) по формуле L.Teichholz: $КДО = 7 / (2,4 + КДР) \times КДР^3$;
(8)

- индекс КДО в пересчете на $S_{\text{тела}}$ (ИКДО, см/м²) по формуле

$$ИКДО = КДО / S_{\text{тела}}; \quad (9)$$

- масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) по формуле R.Devereux и N.Reichek: $ММЛЖ = 1,04 \times [(ТМЖП_{\text{д}} + ТЗСЛЖ_{\text{д}} + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6$ [233]; (10)

- индекс массы миокарда ЛЖ относительно площади тела (ИММЛЖ_s, г/м²), по формуле: $ИММЛЖ_s = ММЛЖ / S_{\text{тела}}$; (11)

- индекс массы миокарда ЛЖ в пересчете на рост (ИММЛЖ_p) по формуле G. De Simone с соавт. (1992) [354]:

$$ИММЛЖ_p = ММЛЖ / \text{рост}(м)^{2,7}; \quad (12)$$

- соотношение объема ЛЖ к его массе (ИОМ, мл/г), по формуле:

$$ИОМ = ИКДО / ИММЛЖ_s; \quad (13)$$

- относительная толщина стенок левого желудочка ОТС (усл. ед.), межжелудочковой перегородки (ОТ МЖП) и задней стенки ЛЖ (ОТ ЗСЛЖ) по методике P.Verdecchia [167]:

$$ОТС = (ТМЖП_{\text{д}} + ТЗЛЖ_{\text{д}}) / КДР, \quad (14)$$

$$ОТ \text{ МЖП} = 2 \times ТМЖП_{\text{д}} / КДР, \quad (15)$$

$$ОТ \text{ ЗСЛЖ} = 2 \times ТЗЛЖ_{\text{д}} / КДР; \quad (16)$$

Изучение типов ремоделирования ЛЖ проводилось согласно критериям, рекомендованным Европейским обществом кардиологов (2006) [429]:

- нормальная геометрия (НГ): ОТ МЖП и ОТ ЗСЛЖ менее 0,42 при ИММЛЖ менее 95 г/м² у женщин,

- концентрическая гипертрофия (КГ): ОТ МЖП и ОТ ЗСЛЖ более 0,42 при ИММЛЖ более 95 г/м² у женщин,
- эксцентрическая гипертрофия (ЭГ): ОТ МЖП и ОТ ЗСЛЖ менее 0,42 при ИММЛЖ более 95 г/м² у женщин,
- концентрическое ремоделирование (КР): ОТ МЖП и ОТ ЗСЛЖ более 0,42 при ИММЛЖ менее 95 г/м² у женщин.

2. Структурно-морфологически показатели правых отделов сердца:

- передне-задний размер правого предсердия (ПП, см);
- передне-задний размер правого желудочка (КДР ПЖ, см);
- индекс КДР ПЖ (ИКДР ПЖ, см/м²), по формуле:

$$\text{ИКДР ПЖ} = \text{КДР ПЖ} / S_{\text{тела}}; \quad (17)$$

- толщина передней стенки правого желудочка (ТПС ПЖ, см)

3. Показатели систолической функции ЛЖ:

- КСО, мл; индекс КСО (ИКСО, мл/м²), по формуле:

$$\text{ИКСО} = \text{КСО} / S_{\text{тела}} \quad (18)$$

- КДО, мл; индекс КДО (ИКДО, мл/м²), по формуле:

$$\text{ИКДО} = \text{КДО} / S_{\text{тела}} \quad (19)$$

- ударный объем ЛЖ (УО, мл), индекс УО (ИУО, мл/м²), по формуле: $\text{ИУО} = \text{УО} / S_{\text{тела}}$ (20)
- минутный объем (МО, мл/мин); систолический индекс (СИ, мл/мин/м²);
- фракция выброса (ФВ, %);
- степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу (ISF, %);
- скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (VCF, сек⁻¹) по формуле: $\text{VCF} = (\text{КДР} - \text{КСР}) / (\text{КДР} \times dt)$; (21)

где dt - время сокращения задней стенки ЛЖ от начала систолического подъема до вершины, сек;

- конечный систолический меридиональный стресс, характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ (КСС), дин/см² по формуле R.Devereux (1983):

$$КСС = 0,98 \times (0,334 \times КСР \times САД) / ТЗСЛЖс \times [(1+ЗСЛЖс/КСР)]; \quad (22)$$

4. Показатели диастолической функции ЛЖ:

- пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е, м/сек);
- пиковая скорость активного предсердного наполнения (А, м/сек);
- отношение скоростей пассивного и активного компонента трансмитрального потока (Е/А);
- время изоволюмического расслабления (IVRT, сек);
- время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, сек);
- конечный диастолический меридиональный стресс (КДС) по формуле:

$$КДС = 0,98 \times 0,334 \times ДАД \times КДР / ТЗСЛЖд \times [1+(ТЗСЛЖд/КДР)] \quad (23)$$
- отношение скоростей пассивного и активного компонента потока через трикуспидальный клапан (Е/А).

Поскольку параметры трансмитрального кровотока существенно зависят не только от преднагрузки и числа сердечных сокращений, но и от возраста [95, 50], в проведённой работе использовались ультразвуковые диагностические критерии диастолической дисфункции, предложенные Рабочей группой Европейского общества кардиологов [256], что позволило считать патологическими следующие значения исследовавшихся показателей:

- IVRT > 92 мс (в возрасте до 30 лет), IVRT > 100 мс (30-50 лет);
- Е/А < 1,0 (в возрасте до 50 лет);
- DT > 220 мс (в возрасте до 50 лет).

5. Расчетные индексы систолической функции ЛЖ, относительно геометрии ЛЖ: ФВ/КСС, ФВ/КДС, и степени участия дилатации полости ЛЖ

в компенсации его функции: КСС/ИКДО, КДС/ИКДО, усл. ед. [69].

6. Косвенный показатель жесткости сосудов артериального русла

(АД_{пульс}/УО) по формуле: САД-ДАД)/УО, мм рт. ст./мл [152].
(24)

7. Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) по формуле:

$$\text{ОПСС} = \text{АД}_{\text{ср}} \times 1332 \times 60 / \text{МО} \quad (25)$$

г) Состояние внешнепанкреатической секреции оценивалось по показателям минутного напряжения секреции, минутного дебита ферментов и часовой продукции бикарбонатов в базальном и стимулированном секрете [65]. Наряду с этим оценивалось отношение величин названных показателей стимулированного секрета к таковым в базальном секрете, условно названное «коэффициентом реактивности железы» [63]. Этот показатель позволял оценить характер ответной реакции железы на стимулятор и косвенно судить о потенциальных её возможностях. Для характеристики ответной реакции на стимулятор были введены понятия:

- реактивность нормальная,
- реактивность снижена,
- реактивность диссоциирована (повышение коэффициента по одним и снижение его по другим показателям),
- реактивность повышена.

При интерпретации результатов исследования экзокринной функции поджелудочной железы использовались следующие определения:

- ✓ экзокринная функция нормальная,
- ✓ экзокринная функция незначительно снижена (уменьшение одного из показателей панкреатической секреции),
- ✓ экзокринная функция умеренно снижена (уменьшение 2-3 показателей панкреатической секреции),
- ✓ экзокринная функция значительно снижена (уменьшение четырёх и более показателей панкреатической секреции),

- ✓ экзокринная функция повышена (повышение одного и более показателей панкреатической секреции),
- ✓ экзокринная функция с разнонаправленными изменениями показателей ("диспанкреатизм").

д) Состояние внутрипанкретического кровообращения пациентов исследовалось методом внутривисцеральной реографии по В.А.Козлову [60] с применением мультиполярного зонда-электрода. Последний вводился интрадуоденально натощак и, под контролем рентгеноскопии, устанавливался так, чтобы олива (активный электрод) находилась в нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, а один из воспринимающих электродов занимал диаметрально противоположное положение (Рис. 2.1). Таким образом, в



Рис. 2.1. Положение зонда-электрода в двенадцатиперстной кишке

плоскости «электрического среза» оказывалась часть поджелудочной железы, заключенная в «подкове» двенадцатиперстной кишки.

Так как участки последней кровоснабжаются теми же артериями (*aa. pancreatico-duodenales sup. et inf.*), что и заключенный в ней орган, то, при ограниченной площади соприкосновения

электродов со стенкой кишки и преимущественном разветвлении названных артерий в поджелудочной железе, определяющей в формировании реограммы можно считать панкреатическую составляющую.

Запись реограммы проводилась на левом боку при задержке дыхания после свободного выдоха, так как известно, что на вдохе величина реографического индекса увеличивается, продолжительность систолической волны укорачивается и возникает спазм артериол [107]. Мышечная релаксация пациента достигалась удобством пациента на кушетке и условиями комфорта. Для выявления резервных возможностей сосудистого русла проводилась проба с нит-

роглицирином (сублингвальный прием 0,25 мг), который, как известно, обладает способностью снижать периферическое сопротивление сосудов и имеет такие положительные для исследования качества, как скорость действия и удобство введения. 30-минутная продолжительность исследования (на 1, 3, 5, 10, 15, 20 и 30 минутах) определялась фармакокинетическими соображениями.

О состоянии внутривисцерического кровообращения судили на основании расчета 12 показателей (Рис. 2.2):

1. Интервал Q-a (расстояние от зубца Q на ЭКГ до начала анакроты – сек.), включающий продолжительность фаз асинхронного и изометрического сокращения желудочков и время распространения пульсовой волны от клапанов аорты до исследуемого органа.

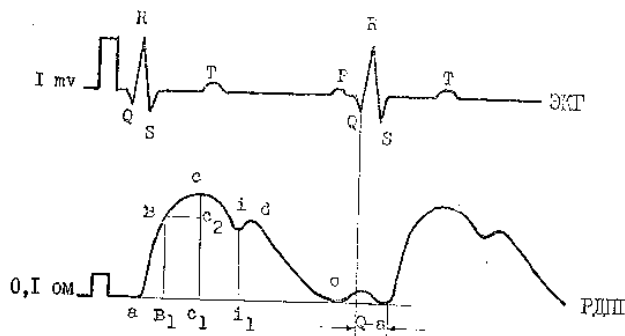


Рис. 2.2. Расчетные показатели реодуоденопанкреатограммы

2. Время быстрого кровенаполнения ($a-b_1$, сек.) – от начала анакроты до пиковой точки крутого её отрезка – характеризует величину ударного объема сердца, растяжимость, эластичность и тонус сосудов.

3. Время медленного кровенаполнения ($b_1 - c_1$, сек.) – от пиковой точки крутого отрезка анакроты до её вершины – определяется числом функционирующих капилляров, тонусом артериол, прекапиллярных сфинктеров и активностью артерио-венозных анастомозов.

4. Длительность систолического притока ($a - c_1$, сек.) – отрезок от начала анакроты до её вершины, характеризующий время систолического кровенаполнения органа.

5. Реографической систолический индекс ($РИ_c$, ом) – отношение амплитуды систолической волны к величине калибровочного импульса, характеризующее величину систолического притока крови: $c - c_1 / \Delta R$.

6. Реографический индекс фазы быстрого кровенаполнения ($РИ_6$, *ом*) – отношение амплитуды волны в фазе быстрого притока к величине калибровочного импульса, отражающее кровенаполнение крупных внутриорганных сосудов: $b - b_1/\Delta R$.

7. Реографический индекс фазы медленного кровенаполнения ($РИ_M$, *ом*) – отношение амплитуды волны в фазе медленного притока к величине калибровочного импульса, отражающее кровенаполнение терминального сосудистого русла: $c - c_2/\Delta R$.

8. Показатель интенсивности магистрального кровотока (ПИМК, *ом/сек*) – отношение амплитуды кривой быстрого кровенаполнения ($РИ_6$) к продолжительности этого периода: $РИ_6/a - b_1$.

9. Показатель интенсивности терминального кровотока (ПИТК, *ом/сек*) – отношение амплитуды кривой медленного кровенаполнения ($РИ_M$) к продолжительности этого периода: $РИ_M/b_1 - c_1$.

10. Венозный реографический индекс ($РИ_в$, *ом*) – отношение амплитуды диастолической волны в области инцизуры на катакроте к величине калибровочного импульса: $i - i_1/\Delta R$.

11. Продолжительность венозного оттока (*сек.*) – отрезок от проекции инцизуры на «нулевую» линию до конца катакроты ($i_1 - 0$).

12. Амплитудо-частотный показатель (АЧП, *ом/сек*) – отношение $РИ_c$ к продолжительности сердечного цикла (R-R) на ЭКГ: $РИ_c/R-R$.

13. Показатель интенсивности венозного оттока (ПИВО, *ом/сек*) – отношение амплитуды «венозного» реографического индекса ($РИ_в$) к продолжительности венозного оттока: $РИ_в/i_1 - 0$.

е) Конъюнктивальная компьютерная биомикроскопия (ККБМ)¹² с использованием щелевой лампы «ЩЛ–56» для оценки состояния микроциркулярного русла с фиксацией изображения участка конъюнктивы пациентов

¹² Конъюнктивальная биомикроскопия, клиническая значимость которой установлена ещё во второй половине XX века [136, 72, 116, 128, 68], оснащенная современной аппаратурой для цифровой фото- или киносъемки микрососудов и компьютерной обработки снятого материала, по-прежнему остается простым, доступным, неинвазивным и легко воспроизводимым методом исследования микроциркуляции.

цифровой кинокамерой и последующей обработкой материала в режиме «стоп-кадра» с помощью специально разработанной компьютерной программы [98].

ж) Светооптическое, гистохимическое и электронномикроскопическое исследование препаратов из ткани поджелудочной железы лабораторных животных с экспериментальным МС.

После взвешивания поджелудочные железы разделялись на три части, условно обозначавшиеся как "головка", "тело" и "хвост", - соответственно их удалённости от места впадения панкреатических протоков в кишечник. Кусочки ткани фиксировались в смеси "сулема-формол" и в жидком азоте. После фиксации в жидком азоте они подвергались липофильной сушке в условиях вакуума со степенью разрежения 10^{-4} мм рт. ст. Срезы толщиной 5 мкм. окрашивались гематоксилином и эозином по Ван-Гизону, на нуклеиновые кислоты по Браше и Фейльгену (с соответствующими контролями), на зимоген по Гейденгайну.

Гистохимическое выявление шести метаболически важных ферментов в срезах толщиной 5 и 10 мкм проводилось с помощью следующих методик: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ), малатдегидрогеназа (МДГ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) по Гессу-Скарпелли-Пирсу, сукцинатдегидрогеназа (СДГ) по Нахласу-Уокеру-Зелигману, цитохромоксидаза (ЦХО) Г-надиоксидазной реакцией Кейлина и Хартри, НАД•Н₂-дегидрогеназа по Нахласу-Уокеру-Зелигману.

О динамике активности ферментов судили на основании полуколичественного метода Astaldu и Vergal [175], базирующегося на подсчёте среднего гистохимического коэффициента в каждом микропрепарате.

Материал для электронномикроскопического исследования фиксировался в течение 1 часа в 2,5% растворе глутаральдегида на фосфатном буфере. Дофиксация проводилась в 1% растворе OsO₄, приготовленном на том же буфере. После обезвоживания в ацетонах осуществлялась заливка в ЭПОН-812. Ультра-

тонкие срезы, контрастированные уранилацетатом и уксуснокислым свинцом по Reynolds, просматривались в электронном микроскопе УЭВМ-100 л.

При светооптической и ультрамикроскопии использовались также микрометрические методы: окулярметрическое измерение площади ацинусов, определение ядерно-цитоплазматических отношений в ацинарных клетках с помощью окулярной измерительной сетки, предложенной Г.Г. Автандиловым [3], а также стереометрический анализ ультраструктур панкреоцитов, позволяющий судить о функциональном состоянии последних [4, 100, 101, 138]. Последний включал определение плотности упаковки, абсолютной и удельной площади ультраструктур, количества рибосом на единице длины среза мембран эндоплазматической сети (N_1^{P3}) и объединённых в полисомы на единице площади среза (N_s^{PM}), вычисление коэффициентов фрагментации крист митохондрий (K_{ϕ}^{KM}), дегрануляции эндоплазматического ретикулама (K_d^{EP}), энергетической эффективности митохондрий (КЭЭМ). Кроме того, с целью изучения особенностей ферментопродуцирующей функции ацинарных клеток в динамике ожирения подсчитывался предложенный нами коэффициент зрелости гранул зимогена (КЗГЗ), представляющий собой отношение числа зрелых гранул зимогена к общему их числу в ацинарной клетке.

Число необходимых для морфометрического исследования структурных элементов экзокринной паренхимы вычислялось по правилам определения объёма малой выборки с учётом предельной ошибки измерения [2, 4].

3) Исследование дерматоглифических пальцевых и ладонных отпечатков осуществлялось аппаратно-программным комплексом, разработанным специалистами ЗАО «Папиллон» (г. Миасс, Россия). Ладонные и пальцевые отпечатки фиксировались дактилоскопическим сканнером «ДС-16» (для ладонных линий) и «ДС-22» (для пальцевых линий), после чего изображения автоматически передавались в компьютер для расшифровки с помощью специальной программы

13.

¹³ Анализ дерматоглифов обследованных проведен совместно с ведущим научным сотрудником лаборатории иммунофизиологии обменных процессов ИИФ УрО РАН, д.м.н. М.Ю.Якушевой.

Кодирование количественных признаков (гребневой счет, величина углов) осуществлялось в автоматическом режиме, а качественных (типы рисунков, линий) – оператором, с помощью специальной системы шаблонов [99].

Расшифровка дерматоглифических признаков проведена согласно Международной дерматоглифической классификации [407], согласно которой оценивался 61 дерматоглифический параметр, отражающий пальцевые (гребневой счет и тип узора на каждом пальце) и ладонные узоры (ладонный гребневой счет, наличие и расположение ладонных и осевых трирадиусов, направление главных ладонных линий A, B, C и D, величина угла atd, характер рисунков на тенаре и гипотенаре и в межпальцевых полях), т.е. практически все элементы, описываемые в медицинской дерматоглифике, за исключением различных авторских индексов, являющихся, как правило, производными основных дерматоглифических параметров.

Выбранные для исследования дерматоглифические признаки включали:

- 21 количественный признак - пальцевой и ладонный гребневой счет и величина угла atd;
- 40 качественных признаков, характеризующих пальцевые и ладонные узоры, и являющихся кодируемой.

Трирадиус – место или точка схождения трех различно направленных систем папиллярных линий; на ладони выделяют трирадиусы a, b, c и d, расположенные под 2, 3, 4 и 5 пальцами, от которых начинаются главные ладонные линии A, B, C и D, а так же осевой трирадиус t.

Гребневый счет – количество папиллярных линий, пересекающих прямую, соединяющую центр узора и трирадиус. Это стабильная, не изменяющаяся с возрастом, особенность пальцевых дерматоглифов [40].

Общий (суммарный) гребневой счет - сумма папиллярных линий между центром узора и дельтой, подсчитанных на всех пальцах одной руки; суммарный гребневой счет – то же, на всех пальцах обеих рук. Ладонный гребневой счет - это количе-

ство гребней, пересекающих прямые, соединяющие ладонные трирадиусы ab , bc , cd .

Величина угла atd – угол между ладонными трирадиусами a , t и d .

Типы узоров: дуги, завитки, ульнарные и радиальные петли, двойные петли.

Дуга А (arch) – тип узора, представляющий собой систему гребешковых линий, выпуклых дистально и не имеющих трирадиуса, пересекающих пальцевую подушечку поперек.

Петля L (loop) – полузамкнутый тип узора, в котором кожные гребешки начинаются от одного края пальца, идут, изгибаясь дистально, к другому, но, не доходя до него, возвращаются к тому краю, от которого начались. Петля имеет один трирадиус и один центр; если петля открыта в ульнарную сторону, она называется ульнарной (U), а в радиальную – радиальной (R).

Завиток W (whorl) – замкнутый тип узора, в котором гребешковые линии идут концентрически, имеющий один центр и два трирадиуса. В завитковом узоре, учитывают только число гребней со стороны большего расстояния “трирадиус - центр”.

Двойная петля (double loop) - замкнутый тип узора, в котором гребешковые линии идут концентрически, имеющий два центра и три трирадиуса.

Наиболее часто встречаются ульнарные петли, немного реже завитки, еще реже радиальные петли и арки (Рис.2.3).

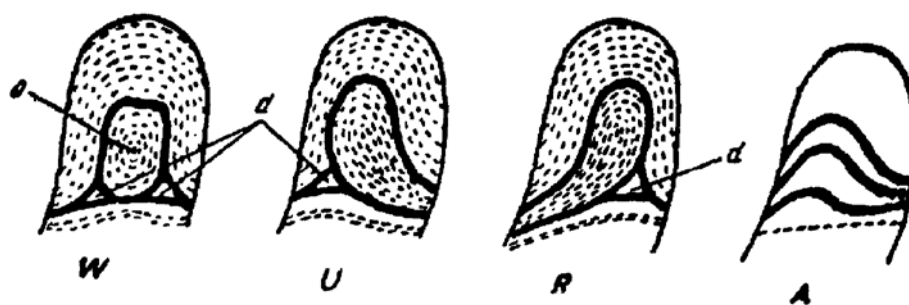


Рис. 2.3. Типы основных пальцевых узоров человека: **W** – завиток, **U** – ульнарная петля, **R** – радиальная петля, **A** – дуга, **d** – дельта узора, **o** – центр узора.

При оценке ладонной картины дерматоглифов учитывали тип расположения ладонных линий по классификации М.И.Вильямовской [27]: наличие

рисунков в межпальцевых полях (петля или петля с дополнительным трирадиусом), наличие рисунков на тенаре и гипотенаре (ульнарная петля, радиальная петля, карпальная петля, завиток, спираль и следы рисунка), положение осевого трирадиуса t (карпальное, центральное, промежуточное и промежуточное боковое), редукция ладонных трирадиусов, направление окончания главных ладонных линий А, В, С и D (модификация Cummins Н. и Midlo Ch., 1943), количество ладонных линий (малое – до 5, среднее 5-10, большое – более 10) и ширина ладонных линий (более 1 мм, менее 1 мм, и нитевидные) – Рис. 2.4 и Рис. 2.5.

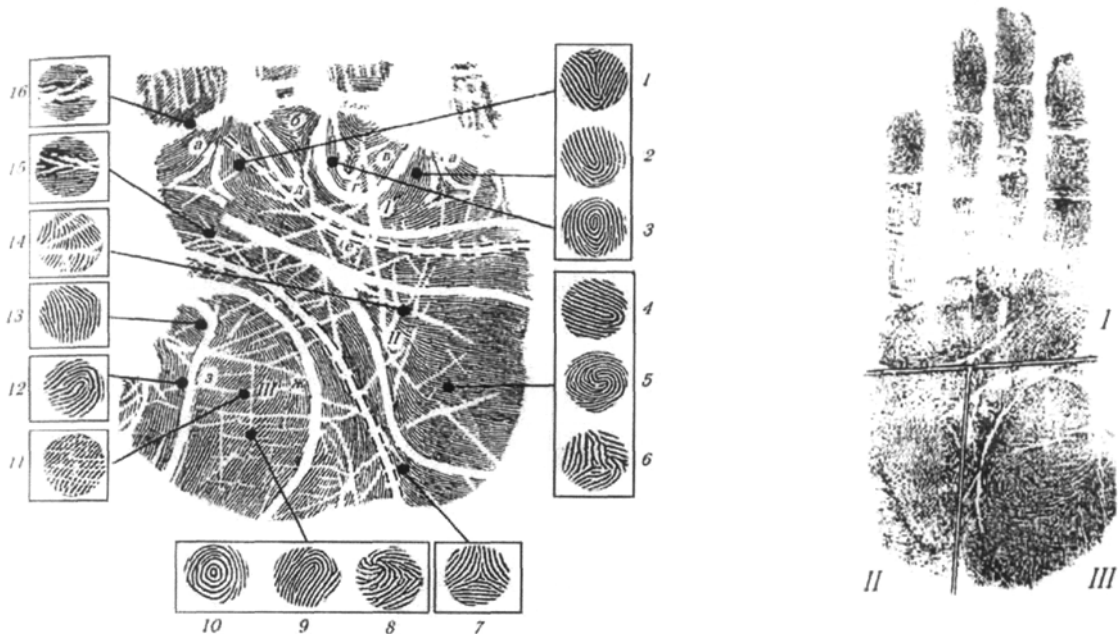


Рис. 2.4. Структура рисунка на ладонной поверхности руки:

I - подпальцевый участок: а - трехлучевое образование - трирадиус; б - межпальцевые петлевые узоры; в - подпальцевые петлевые узоры; г - дугообразный поток папиллярных линий; д - нижний поток папиллярных линий; 1 - 3 - подпальцевые участки с возможным наличием узоров дугового, петлевого и завиткового типов;

II - гипотенар (ульнарный участок): е - разделение потоков папиллярных линий; 4-6 - участки с возможным наличием узоров петлевого, завиткового или аномального типа;

III - тенар (радиальный участок): ж - поток папиллярных линий серпообразной формы; з - поток папиллярных линий прямолинейной формы; 7 - участок с возможным наличием трехлучевого образования - трирадиуса; 8-10 - участок с возможным наличием узоров петлевого, завиткового или аномального типа; 11 - складки-морщины; 12 - участок с возможным наличием

узоров петлевого типа; 13 - поток папиллярных линий угловатой формы; 14, 15 - флексорные линии; 16 - межфаланговая складка.

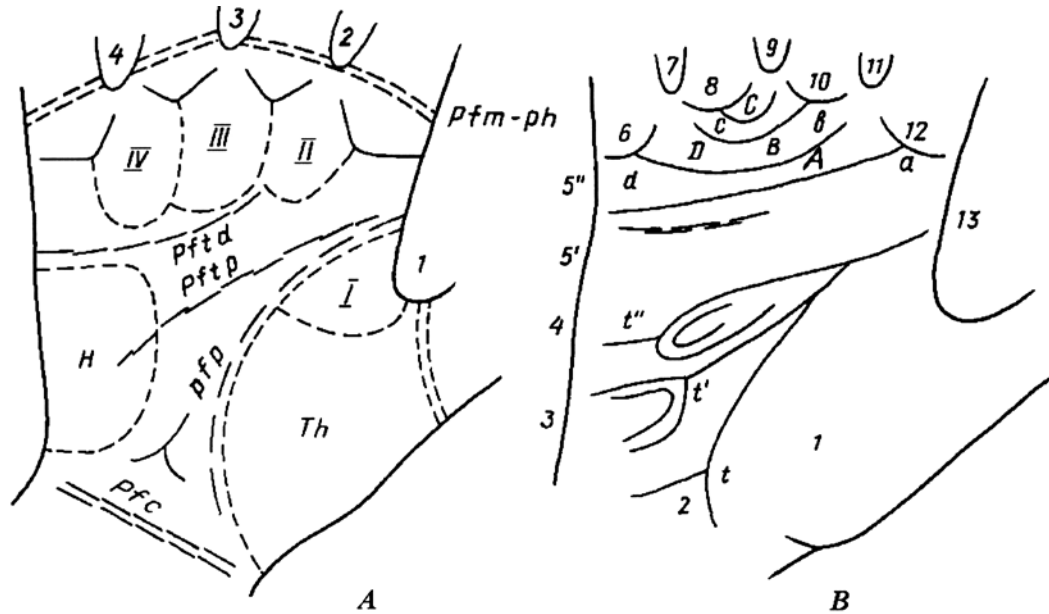


Рис. 2.5. Схема ладонной топографии (А), ладонных полей, трирадиусов, линий и узоров (В) (по Cummins, Midlo, 1943)

Часть А: 1-4 — межпальцевые промежутки, I-IV — межпальцевые подушечки; Th — те-нар; H — гипотенар, P. f. m. - ph — пястно-фаланговые сгибательные складки; P. f. t. d. — дистальная поперечная сгибательная складка; P, f, t, p — проксимальная поперечная сгибательная складка; P. f. p. — сгибательная складка большого пальца; P. f. c. — запястная сгибательная складка.

Часть В: 1-3 — ладонные поля, a, b, c, d — пальцевые трирадиусы; A, B, C, D — главные ладонные линии, t, t', t'' — карпальный, промежуточный и центральный осевые трирадиусы.

Выявление дерматоглифических критериев индивидуальной предрасположенности к МС (совокупности элементов дерматоглифической картины, свойственной пациентам с МС), включало:

- выбор значимых корреляционных связей каждого из 61 дерматоглифического элемента с каждым из антропометрических и лабораторных составляющих МС у 68 студентов УГМА в возрасте 20-23 лет с высокой ЖСКТ (38 молодых женщин с ЖСКТ более 22% и 30 молодых мужчин с ЖСКТ более 18%);

- установление общей для пациентов обеих групп совокупности элементов дерматоглифической картины («метаболического морфогенотипа»), рас-

чет её диагностической чувствительности и специфичности и установление на основе последних значения «метаболического морфогенотипа» как маркера индивидуальной предрасположенности к МС.

2.5. Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ “Statistica” (версия 6.0) и SPSS (версия 13.0).

Нормальность распределения данных проверялась дескриптивными методами (на основе показателей эксцесса и асимметрии), визуализацией (с построением гистограммы и наложением кривой нормального распределения) и оценкой критерия согласия распределений Шапиро-Уилкса [111]. Значения всех изучаемых переменных имели распределение близкое к нормальному.

Непрерывные величины были представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей (Me, 25÷75%), для статистической их обработки были использованы непараметрические критерии.

Достоверность корреляции определялась с помощью рангового коэффициента (r) Спирмена. При значении $r > 0,7$ и $p \leq 0,01$ связь считалась сильной, при $0,5 > r > 0,7$ и величине $0,01 < p \leq 0,05$ – средней, при $0,3 > r > 0,5$ и значениях $0,05 < p \leq 0,1$ – умеренной, с тенденцией к достоверной связи, при $0,2 > r > 0,3$ и величине $p > 0,1$ – слабой, статистически незначимой. Для исключения ложных корреляций использовались частные коэффициенты корреляций (так при анализе зависимости АД и параметров ЭХО-КГ от показателей липидного спектра, исключалось влияние абдоминального ожирения).

Определение статистической значимости различий непрерывных величин в малочисленных группах проводилось с использованием непараметрического теста – U-критерия Манна-Уитни.

Для оценки межгрупповых различий изучавшихся показателей применялся однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между тремя группами рассчитывалась по тесту Краскел-Уоллиса с поправкой Бонферрони.

При сравнении дискретных переменных (качественных признаков) использовался критерий χ^2 Пирсона с коррекцией по Йетсу. Достоверность различий частот в группах оценивалась с помощью критерия χ^2 . При неудовле-

творении условий применения асимптотических методов (количество ячеек со значениями менее 5), использовался точный тест Monte-Carlo с доверительным интервалом 95% или точное значение p (для таблиц 2x2).

Для определения интенсивности линейной взаимосвязи каждой конкретной независимой и зависимой переменных, с учётом влияния других переменных, а также построения моделей прогнозирования независимых переменных с учетом изменения зависимых применялся метод пошаговой множественной линейной регрессии. Для определения доли влияния анализируемого факторного признака на результативный признак определялся коэффициент детерминации (r^2). Достоверность уравнений регрессии оценивалась по значимости критерия Фишера (F) при значениях $p < 0,05$ [117].

Так как группа контроля значимо отличалась от пациентов с МС по величинам АД, при сравнении показателей ЭХО-КГ, зависящих от перечисленных факторов, проводилась соответствующая их корректировка по АД с использованием уравнения линейной регрессии.

Расчет чувствительности и специфичности биоимпедансного и дерматоглифического методов был предпринят для того, чтобы формализовать практическую их ценность и решить, с какой вероятностью можно доверять методу [86]. При этом использовались общепринятые понятия: **чувствительность** - доля больных, которые признаны больными в результате применения метода диагностики, признанного «золотым стандартом», от общего количества больных, проверенных с помощью данного метода диагностики, т.е. **чувствительность** (sensitivity) - доля позитивных результатов теста в группе больных пациентов; **специфичность** - доля здоровых, которые признаны здоровыми в результате применения метода диагностики, признанного «золотым стандартом», от общего количества здоровых, проверенных с помощью данного метода диагностики, т.е. **специфичность** (specificity) - доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов [159]. Проверка объективности данных о чувствительности и специфичности диагностических тестов базировалась на двух мнемонических правилах: первое - **SnNout**,

напоминающее о том, что признак, тест или симптом, имеющий высокую чувствительность (**high Sensitivity test**), при отрицательном его результате исключает заболевание (**Negative result rules out**) и второе - **SpPin**, напоминающее о том, что признак, тест или симптом, имеющий высокую специфичность (**high Specificity test**), при положительном его результате подтверждает заболевание (**Positive result rules in**) [159].¹⁴

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{число (+) результатов у больных с подтвержденным диагнозом}}{\text{число обследованных больных с подтвержденным диагнозом}}$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{число отрицательных результатов в контрольной группе}}{\text{число обследованных пациентов в контрольной группе}}$$

Руководствуясь изложенными выше понятиями и формулами для вычисления показателей чувствительности и специфичности диагностического метода исследования, была использована также приводящаяся ниже четырехпольная таблица¹⁵.

		Заболевание	
		Присутствует	Отсутствует
Тест	Положительный	a	B
	Отрицательный	c	D
Чувствительность		a : (a+c)	-
Специфичность		-	d : (b+d)

¹⁴ При обследовании пациентов с ранее не установленным диагнозом принято рассчитывать также дополнительные параметры, производные от чувствительности и специфичности, однако из-за отсутствия точных данных о распространенности МС нам не удалось рассчитать *ожидаемую ценность положительного и отрицательного результата*, а также (при одномоментном сравнительном исследовании) *аналитическую вариабельность метода* - величину расхождения между значениями, полученными при многократных измерениях одной и той же пробы.

¹⁵ Размер шрифта в ряде последующих таблиц, отличный от основного текста, определялся информационной насыщенностью и допускающимся в таких случаях межгосударственным стандартом ГОСТ 7.32-2001 с поправкой (ИУС 5-2002) уменьшением размеров шрифта. Введен в действие (взамен ГОСТ 7.32-91) Постановлением Государственного комитета Российской Федерации по стандартизации и метрологии от 4 сентября 2001 г. N 367-ст непосредственно в качестве государственного стандарта Российской Федерации с 1 июля 2002 г.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

3.1. Анамнестические данные

Из анкет пациентов установлено нарушение принципов рационального питания: 19,6% женщин и 42,6% мужчин имели пристрастие к жирной пище ($p = 0,0001$), любителями сладкого и мучного оказались 76,5% женщин и 18,3% мужчин ($p = 0,0001$)¹⁶, вечерний тип питания имел место у 78,4% ($p = 0,0001$) обследованных. Особенностью образа их жизни была низкая физическая активность (например, лишь 16,7% студентов УГМА в группах с высокой ЖКТ и неполным МС занимались физкультурой от 2 до 3 раз в неделю).

При изучении семейного анамнеза установлено, что у 46,7% пациентов с МС без СД 2 типа и у 57,1% пациентов с МС с СД 2 типа родители страдали СД 2 типа (в сравнении с контролем 25% - $\chi^2 = 2,029$; $df = 1$; $p = 0,154$ и $\chi^2 = 0,879$; $df = 1$; $p = 0,049$ - для пациентов без СД 2 типа и с таковым, соответственно), причем достоверно чаще ($p = 0,0001$) диабетом страдала мать. Достаточно часто у пациентов с МС встречалась отягощённая наследственность и по ожирению (у 66,7% у пациентов без СД 2 типа и у 57,1% с СД 2 типа; $\chi^2 = 7,174$; $df = 1$; $p = 0,007$ и $\chi^2 = 7,392$; $df = 1$; $p = 0,007$ соответственно), также чаще ($p = 0,0001$) передававшаяся по женской линии, нежели по мужской.

Полученные результаты подтверждают многофакторность ожирения и МС, а именно - роль наследования [276] и значимость факторов внешней среды [204].

При оценке инсулинорезистентности (ИР) была выявлена тенденция к увеличению НОМА-ИР, более отчетливая (0,083) у женщин, один из родителей которых имел СД 2 типа, что согласуется с результатами других исследований, в том числе и популяционных, установивших достоверно более частую встречаемость ИР и ГИ у потомков лиц с СД 2 типа [44, 303].

Установленная анамнестически у обследованных наследственная пред-

¹⁶ Это пристрастие достоверно чаще ($p = 0,02$) встречалось среди лиц с наследственной предрасположенностью к ожирению и СД 2 типа по материнской линии, нежели по мужской.

расположенность к СД 2 типа и ожирению, малоподвижный образ жизни и нарушения в питании - типичная цепочка развития процесса: от инсулинорезистентности к гиперинсулинемии и далее – к формированию МС [52].

3.2. Антропометрические и композиционные особенности тела пациентов с метаболическим синдромом

Обследованные группы пациентов с МС (с наличием СД 2 типа и без такового) характеризовались однородностью по антропометрическим показателям (табл. 3.1), являвшейся одним из важных условий корректного решения проблемы в рамках поставленных задач. Участники контрольной группы были сравнимы по возрасту [43,5 (39÷49) лет] с пациентами с МС без СД 2 типа и с СД 2 типа ($p = 0,096$ и $p = 0,101$, соответственно).

Таблица 3.1

Антропометрическая характеристика пациентов с МС

Признаки \ Группы	Группа МС без СД 2 (n = 89)	Группа МС с СД 2 (n = 70)	p
Возраст, лет	38,7 (31,6÷40,25)	40,5 (45÷49)	0,425
ИМТ, кг/м ²	33,6 (30÷37,23)	34 (30,8÷38,45)	0,626
ОТ, см	100 (90,5÷110,5)	97 (92÷106,2)	0,859
ОБ, см	91 (82,75÷102,5)	93 (81,5÷105,5)	0,773
ОТ/ОБ	0,91 (0,87÷0,94)	0,93 (0,89÷0,97)	0,235
ЖСКТ, %	40,8 (38,1÷45,75)	45,1 (40,85÷48,9)	0,041*
ИЖМТ, кг/м ²	13,95 (12,06÷15,77)	14,19 (13,06÷18,08)	0,250
Длительность ожирения	7,5 (5÷11)	10 (7,5÷18,5)	0,770

Примечание: * - здесь и далее различия статистически достоверны

У всех обследованных с МС имелось ожирение ¹⁷: I степень – у 23% па-

¹⁷ Градация степеней ожирения основывается на классификации Института здоровья Национальной академии наук США (1989): I ст. = 27–29,9 кг/м², II ст. = 30–34,9 кг/м², III ст. = 35–39,9 кг/м², IV ст. ≥ 40 кг/м². Предпочтение в данной работе ей, а не классификациям IOTF (1997) и ВОЗ (2004), отдано не только потому,

циентов первой группы и у 18% больных СД 2 типа, II степень – у 43% и 35%, III степень – у 21% и 35%, IV степень – у 13% и 12% соответственно ($\chi^2 = 1,353$; $p_{(\text{Monte Carlo})} = 0,760 [0,751-0,768]$), с примерно одинаковой средней его продолжительностью [7(5÷11) и 10(7,5÷18,5) лет].

Абдоминальный тип ожирения¹⁸, установленный методом биоимпедансометрии с соблюдением рекомендаций Национального института здоровья США (1996) и дополнений Э.Г. Мартиросова с соавт. (2006) [84], несмотря на несколько меньшие значения ОТ у больных СД 2 типа, характеризовался достоверно большей ($p = 0,041$) жировой составляющей композиции тела.

Этот факт в контексте появившегося более 20 лет назад разделения лиц с ожирением на «метаболически здоровых» и «метаболически значимых», а также данных Rader D.J. [424] о влиянии висцерального ожирения («дисфункции жировой ткани» - в трактовке Najer G.R. et al. [290]) на развитие СД 2 типа, представляется весьма важным, указывающим на существенно большее значение определения ЖСКТ, нежели широко используемого показателя ОТ, в диагностике абдоминального («метаболически значимого») ожирения, опасного развитием СД 2 типа.

В высокой значимости ЖСКТ еще больше убеждают результаты обследования 458 практически здоровых молодых людей: нормальные значения ИМТ, ЖСКТ и лабораторных показателей углеводного и липидного обмена выявлены у лишь 39,3% (180 чел.) молодых людей (31,8% женщин и 46,22% мужчин, $p = 0,034$). У 43,7% выявлена избыточная ЖСКТ ($p = 0,015$) при нормальных значениях ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ и лабораторных параметров (у 50% обследованных женщин и у 37,82% обследованных мужчин). У остальных 17% обследованных (78 чел.) – у 18,2% женщин и 15,96% мужчин ($p = 0,047$) –, также считавших себя практически здоровыми, было обнаружено сочетание высокой ЖСКТ при нормальной (у 57% женщин и у 72% мужчин, $p = 0,024$) или избыточной массе

что она акцентирует внимание на проблеме при ИМТ от 27 до 29,9 кг/м², но и позволяет соотнести клиническую часть исследования с экспериментальной.

¹⁸ Для определения пороговых значений ЖСКТ была использована классификация Robergs R.A., Roberts S.O. [447].

тела (у 43% и 28% соответственно, $p = 0,033$) с отдельными классическими антропометрическими (ОТ) и/или лабораторными признаками МС, трактовавшегося у таких пациентов как «неполный» МС (рис. 3.1, рис. 3.2).

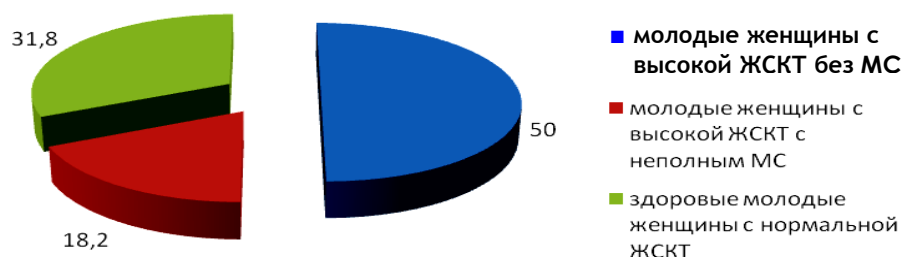


Рис. 3.1. Характеристика обследованных женщин

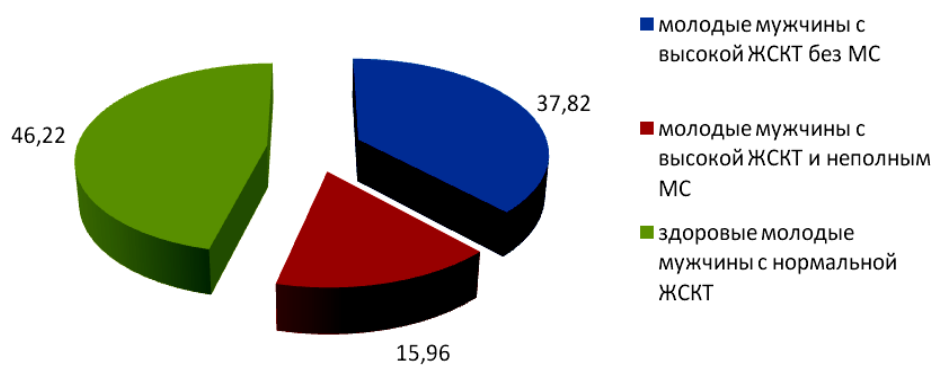


Рис. 3.2. Характеристика обследованных мужчин

Исследование половых различий выявленных отклонений показало, что ИМТ обследованных основной группы и группы сравнения достоверно отличался от контрольных значений лишь у женщин ($p = 0,007$ и $p = 0,016$ соответственно). Примечательно, что абдоминальный тип ожирения ($ОТ_{жен.} > 80$ см., $ОТ_{муж.} > 94$ см. – ВОЗ, 2005) основных групп и групп сравнения, как у женщин, так и у мужчин, характеризовался достоверно большей, чем в контроле, величиной ЖСКТ ($p = 0,001$, $p = 0,0001$ и $p = 0,001$, $p = 0,0011$ соответственно). Аналогичными и статистически значимыми отличиями характеризовался и производный от ЖСКТ индекс - ИЖМТ. Обращало также внимание, что ОТ становилась достоверно больше контрольной лишь при появлении у молодых людей признаков неполного МС ($p = 0,019$, $p = 0,024$ для мужчин и

$p = 0,026$, $p = 0,032$ для женщин), как бы «догоняя» избыточную ЖСКТ.

Таким образом, выявленная частота встречаемости избыточной ЖСКТ и ОТ на различных этапах формирования МС свидетельствует о более раннем (особенно у молодых женщин) и, соответственно, клинически более значимом увеличении ЖСКТ, нежели широко используемый показатель – ОТ. Это дает основание рассматривать ЖСКТ у молодых людей с нормальными значениями ОТ и ИМТ в качестве диагностического критерия абдоминального ожирения, опасного развитием МС и, соответственно, СД 2 типа [345 , 143 , 370].

3.3. Состояние липидного углеводного и пуринового обмена

В группах пациентов с МС, сравнимых по уровню АД и длительности АГ (табл. 3.2), состояние липидного обмена (табл. 3.3) характеризовалось наличием признаков атерогенности уже в ранней, додиабетической, стадии МС (у 81% высокий уровень ХС ЛПНП, у $\frac{3}{4}$ - гиперхолестеринемия, у 50% - гипертриглицеридемия и у 41% - низкий уровень ХС ЛПВП), которые с развитием СД 2 типа лишь усугублялись (статистически достоверное снижение ХС ЛПВП с тенденцией к нарастанию ТГ).

Таблица 3.2

Характеристика АД пациентов с МС

Параметры АД \ Группы	Группа МС без СД 2 (n = 89)	Группа МС с СД 2 (n = 70)	p
САД, мм рт. ст.	140 (135÷146,25)	150 (140÷160)	0,1
ДАД, мм рт. ст.	90 (83,75÷95)	95 (87,5÷100)	0,087
АД ср, мм рт. ст.	105 (99,58÷111,67)	113,33 (104,17÷120)	0,064
Длительность АГ	2 (1÷4)	2 (1÷6,5)	0,542

Установленные нарушения, не только подтверждают общеизвестные факты, но и свидетельствуют о появлении метаболически значимой инсулинорезистентности с использованием альтернативного энергосубстрата (висцерального жира)

уже на ранней («нормогликемической» или додиабетической) стадии МС.

Таблица 3.3

**Характеристика лабораторных показателей пациенток с МС
и лиц контрольной группы**

Группы Показатели	Контрольная группа (к) (n = 51)	Группа без СД 2 (1) (n = 89)	Группа с СД 2 (2) (n = 70)	Р (1 - к)	Р (2 - к)	Р (1 - 2)
ХС, ммоль/л	5,02 (4,24÷5,26)	5,94 (5,13÷6,72)	6,1 (5,47÷7,1)	0,001*	0,001*	0,273
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25 (1,12÷1,35)	1,24 (0,10÷1,52)	0,95 (0,80÷1,14)	0,924	0,002*	0,004*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,77 (2,54÷3,49)	3,78 (3,44÷4,73)	4,18 (3,25÷5,16)	0,001*	0,003*	0,263
ТГ, ммоль/л	0,91 (0,69÷1,23)	1,86 (1,12÷2,18)	2,1 (1,6÷2,56)	0,001*	0,0001*	0,054
АсАТ, ммоль/л	19,5 (15,5÷22,75)	20,5 (18÷30,75)	32,0 (25÷38,5)	0,289	0,002*	0,014*
АлАТ, ммоль/л	14 (9,75÷23)	21,5 (16,25÷31)	36,0 (23÷48,5)	0,008*	0,002*	0,011*
ГГТП, МЕ/л	28 (25÷33)	34 (20,25÷70)	41 (25,75÷58,25)	0,713	0,439	0,752
Щ.ф., МЕ/л	54 (36÷63)	74,5 (58÷95)	111,0 (68,25÷127)	0,070	0,071	0,133
Глюкоза, ммоль/л	4,75 (4,53÷5,33)	5,15 (4,76÷5,6)	8,0 (7,1÷8,6)	0,045*	0,0001*	0,0001*
ОГГТ, ммоль/л	7 (6,9÷7,1)	6,95 (6,48÷7,53)	-	0,969	-	-
ИРИ, мМЕ/мл	9,82 (7,32÷12,75)	20,85 (16,09÷22,96)	20,1 (11,84÷37,09)	0,0001*	0,005*	0,808
С-пептид, нг/мл	1,45 (1,32÷2,32)	1,95 (1,67÷2,67)	1,9 (1,25÷3,13)	0,028*	0,222	0,947
НОМА-IR	2,35 (1,58÷2,84)	4,71 (3,37÷5,31)	8,61 (4,35÷16,0)	0,0001*	0,002*	0,199
НbA1c, %	4,8 (4,28÷5,45)	5,85 (5,5÷6,2)	10,3 (9,4÷11,35)	0,0001*	0,0001*	0,0001*
Моч. кислота, мкмоль/л	204,5 (157,75÷272,25)	308,5 (267,5÷394,25)	361,0 (340÷430)	0,0001*	0,0001*	0,020*

Аналогичными особенностями проявлялось и нарушение пуринового обмена с достоверно ($p = 0,02$) более высоким средним значением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови больных с СД 2 типа. Видимость благополучия в пуриновом обмене пациентов обеих групп была обусловлена большим разбросом величины данного показателя и нивелированием при расчете средних его значений случаев гиперурикемии, имевших место у 25% пациен-

тов с МС без СД 2 типа и у 38,4% больных СД 2 типа.

Выявленное у каждого третьего пациента с МС без СД 2 типа превышение нормативных значений ГГТП (до 4-кратного увеличения) и в каждом третьем случае - уровня АлАТ (до 1,5 нормы) свидетельствовало о структурно-функциональной несостоятельности гепатоцитов, достоверно более выраженной ($p = 0,011$) и чаще сопровождавшейся неконъюгированной гипербилирубинемией легкой степени у больных СД 2 типа (у 24,8% против 13,2% в первой группе). Морфологическим субстратом выявленных нарушений функционального состояния печени у пациентов с гипертриглицеридемией и абдоминальным типом отложения жира, очевидно, был жировой гепатоз, диагностированный при ультразвуковом её исследовании у каждого третьего пациента с МС без СД 2 типа и у большей части больных СД 2 типа. Принимая во внимание роль печени в углеводном обмене, установленная структурно-функциональная несостоятельность гепатоцитов у пациентов на ранней стадии формирования МС может рассматриваться в качестве одной из причин формирования и прогрессирования нарушений углеводного обмена.

При анализе показателей углеводного обмена гиперинсулинемия (ГИ) натощак встречалась чаще при СД 2 типа (у 13% пациентов с МС без СД 2 типа и у 47% с СД 2 типа; $\chi^2 = 9,20$; $df = 1$; $p = 0,002$). Уровень С-пептида в группе с МС без СД 2 типа, также как и ИРИ, был достоверно выше, чем в контрольной ($p = 0,028$ и $0,0001$). Однако, достоверного различия как уровней ИРИ и С-пептида между клиническими группами, так и концентрации С-пептида у больных СД 2 типа с ГИ и лиц контрольной группы выявлено не было. Вероятно, этому способствовал бóльший разброс значений ИРИ и С-пептида у пациентов с СД 2 типа (величина дисперсии = 261,02 и 94,41 соответственно) с различной степенью сохранности продукции β -клетками инсулина: появлением в условиях функционального их перенапряжения инкретиции проинсулина, а также компенсаторного увеличения в крови эндотелиального фактора роста и других инсулиноподобных веществ, хорошо фиксирующихся

диагностическим радиофармпрепаратом и определяющих величину суммарной инсулиновой активности крови - у одной части пациентов с СД 2 типа, и имевшим место истощением β -клеток с псевдонормализацией уровня ИРИ в крови – у другой. О правомерности данного объяснения свидетельствует отсутствие у пациентов с МС корреляции между концентрацией ИРИ и С-пептида.

Кроме того, несмотря на отсутствие нарушений углеводного обмена (согласно общепринятым критериям) пациенты с МС без СД 2 типа имели достоверно более высокий, чем в контрольной группе уровень гликемии натощак ($p = 0,045$) и HbA1c ($p = 0,0001$). Пациенты обеих клинических групп с МС имели достоверно большие, чем в контрольной группе, уровни НОМА-IR ($p = 0,0001$ и $0,002$).

Примечательно, что (при наличии у всех обследованных абдоминального ожирения) ИР по показателю НОМА-IR $\geq 2,6$ была диагностирована лишь у 93% пациентов 1 группы и у 88% больных СД 2 типа (различия приближаются к статистически достоверным), что не противоречит мнению Despres J.P. (2006) о первостепенной значимости в развитии МС абдоминального ожирения, инициирующего развитие ИР – облигатного признака МС [231].

Параметры лабораторных показателей 150 практически здоровых молодых людей (110 - с изолированным увеличением ЖСКТ и 40 с неполным МС) свидетельствуют о том (табл. 3.4 и 3.5), что увеличение ЖСКТ, сопровождается появлением статистически достоверных признаков нарушений липидного и углеводного обмена, прогрессированием инсулинорезистентности и, соответственно, более высокими, чем в контроле, значениями иммунореактивного инсулина (ИРИ) и гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Преобладание нарушений углеводного обмена, наиболее показательное у молодых женщин с избыточной ЖСКТ и признаками неполного МС, указывает на большую их предрасположенность к развитию СД 2 типа.

Выявленная тенденция к отличиям от контрольных величин показателей

углеводного и липидного обмена у обследованных с изолированным увеличением ЖСКТ, перерастающая при неполном МС в достоверные различия, свидетельствует об увеличении функционального напряжения β -клеток, формировании инсулинорезистентности и использования в этих условиях в качестве альтернативного энергосубстрата ТГ, т.е. о формировании неблагоприятной направленности изменений метаболизма на очень ранней стадии МС.

Таблица 3.4

Характеристика лабораторных параметров у молодых женщин

Группы Признаки	Группа К (контрольная), n = 70	Группа 1 (основная) с высокой ЖСКТ, n = 110	Группа 2 (сравнения) с неполным МС, n = 40	P (к-1)	P (к-2)	P (1-2)
ХС, ммоль/л	3,88 (3,38÷4,14)	4,21 (3,79÷4,68)	4,67 (4,2÷5,49)	0,132	0,008*	0,036*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,45 (1,02÷1,7)	1,39 (1,00÷1,62)	0,92 (0,78÷1,21)	0,055	0,015*	0,041*
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,15 (1,02÷1,37)	2,16 (1,92÷2,73)	3,1 (2,31÷3,44)	0,059	0,001*	0,01*
ТГ, ммоль/л	0,7 (0,6÷0,87)	0,82 (0,73÷1,72)	1,7 (0,95÷2,38)	0,083	0,02*	0,061
Глюкоза, ммоль/л	4,89 (3,6÷5,0)	4,92 (4,1÷5,37)	5,2 (4,9÷5,9)	0,112	0,012*	0,079
ИРИ, мМЕ/мл	4,24 (1,37÷5,36)	6,63 (4,86÷12,14)	11,07 (7,4÷14,67)	0,067	0,023*	0,151
НbA1с, %	4,9 (4,1÷5,5)	5,3 (4,41÷5,9)	5,66 (4,7÷6,4)	0,119	0,018*	0,093
Моч. к-та, мкмоль/л	218,6 (128,4÷278,3)	235,1 (144÷337)	240,1 (152,0÷358,0)	0,320	0,127	0,357
С-пептид, нг/мл	1,4 (0,79÷2,2)	1,52 (0,97÷2,47)	3,13 (1,81÷3,8)	0,712	0,01*	0,012*
НОМА-IR	1,27 (0,55÷2,1)	1,35 (0,97÷2,25)	3,34 (2,1÷5,86)	0,413	0,004*	0,036*

Необходимо подчеркнуть, что более высокие, чем в контрольной группе, значения НОМА-IR у обследованных с увеличенной ЖСКТ при неполном МС, свидетельствуют об участии последней в формировании инсулинорезистентности. Примечательно, что такую возможность допускают также И.И. Дедов с соавт. [43].

Логично полагать, что одновременное увеличение уровня С-пептида на фоне выявленной (по уровню ИРИ) тенденции к гиперинсулинемии могло быть следствием функционального перенапряжения β -клеток с повышенной инкретией проинсулина - условия нерационального функционирования β -клеток и потенциальной основы уменьшения внутриклеточного пула структурных белков и, соответственно, дистрофии β -клеток.

Таблица 3.5

Характеристика лабораторных параметров у молодых мужчин

Группы Признаки	Группа К (контрольная), n = 110	Группа 1 (основная) с высокой ЖСКТ, n = 90	Группа 2 (сравнения) с неполным МС, n = 38	P (к-1)	P (к-2)	P (1-2)
ХС, ммоль/л	3,77 (3,38÷4,09)	4,7 (4,0÷5,1)	4,9 (4,31÷5,36)	0,015*	0,001*	0,01*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,27 (1,1÷1,43)	1,14 (1,05÷1,3)	0,87 (0,72÷1,1)	0,111	0,001*	0,004*
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,8 (1,7÷2,55)	2,6 (2,05÷3,28)	3,48 (2,9÷3,86)	0,069	0,001*	0,04*
ТГ, ммоль/л	0,65 (0,6÷0,95)	1,4 (0,86÷1,95)	2,1 (1,86÷3,16)	0,164	0,0031*	0,02*
Глюкоза, ммоль/л	4,3 (3,6÷4,7)	4,9 (4,55÷5,24)	5,0 (4,49÷5,30)	0,244	0,062	0,188
ИРИ, мМЕ/мл	6,53 (4,73÷8,52)	8,28 (5,48÷9,29)	9,18 (6,65÷12,29)	0,075	0,071	0,229
НbA1c, %	5,1 (4,2÷5,3)	5,15 (4,5÷5,5)	5,7 (5,35÷6,3)	0,319	0,018*	0,240
Моч. к-та, мкмоль/л	210,0 (185,0÷247,0)	222,0 (192,0÷265,0)	242,0 (231,0÷281,5)	0,405	0,078	0,178
С-пептид, нг/мл	1,2 (1,0÷1,5)	1,28 (1,08÷2,34)	3,22 (2,15÷4,4)	0,402	0,001*	0,075
НОМА-IR	1,33 (0,65÷1,9)	1,53 (0,91÷2,1)	2,71 (2,36÷3,07)	0,143	0,015*	0,059

Половые различия роли ЖСКТ в формировании метаболических нарушений характеризовались тем, что у молодых мужчин наблюдалось более существенное, чем у женщин, негативное её влияние на липидный обмен (повышение ХС, ЛПНП, ТГ) при несколько меньшем нарушении углеводного обмена (судя по величинам показателей инсулинорезистентности и гликозилирования гемоглобина – НОМА-IR и НbA1c). Меньшие, чем у женщин,

число и выраженность изменений параметров углеводного обмена свидетельствуют о существовании различий в путях и механизмах реализации метаболических нарушений, ассоциированных с избыточной ЖСКТ у мужчин, определяющих большую сохранность β -клеток и, соответственно, вероятность более позднего развития у них СД 2 типа.

3.4. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома у пациентов без сахарного диабета 2 типа и с сахарным диабетом 2 типа

МС – это взаимосвязанные и взаимоотягощающие клинические состояния с общей патофизиологической основой, являющейся темой множества научных споров [150]. Первые работы по данному вопросу отдавали ведущую роль в патогенезе нарушений, ассоциированных с МС, инсулинорезистентности [427], в более поздних исследованиях - абдоминальному ожирению, позиционированному как независимый предиктор АГ, дислипидемии, нарушений углеводного обмена [231].

Анализ корреляционных отношений антропометрических показателей в группах обследованных показал наличие высокодостоверной корреляции ЖСКТ с ОТ ($r = 0,681$ и $0,647$; $p < 0,005$), как в группе МС без СД 2 типа, так и в группе МС с СД 2 типа (табл. 3.6), что свидетельствует о преимущественно интраабдоминальное отложение жира в обеих группах. Появление при СД 2 типа статистически достоверных взаимосвязей ЖСКТ с ИМТ может свидетельствовать о том, что при декомпенсации нарушений углеводного обмена активируется защитное (липостатическое) действие лептина и отложение жира в подкожной клетчатке опережает интраабдоминальное (патогенетически и прогностически более опасное).

Примечательно, что эта закономерность сохранялась и при анализе корреляционных отношений с индексом жировой массы тела (ИЖМТ).

Исследованием взаимосвязей в динамике развития МС установлено, что

уровень гликемии натощак в наибольшей степени был взаимосвязан с количеством интраабдоминальной жировой ткани (табл. 3.7): у пациентов без СД 2 типа – с ОТ ($r = 0,399$; $p = 0,029$), а при СД 2 типа – с ОТ/ОБ ($r = 0,533$; $p = 0,027$). В группе с МС без СД 2 типа постпрандиальный уровень гликемии был связан с большинством параметров абдоминального ожирения, но в большей степени с ИЖМТ ($r = 0,709$; $p = 0,0001$).

Таблица 3.6

Корреляционные отношения между антропометрическими показателями

Группы Признаки	Группа МС без СД 2 типа (n = 89)				Группа МС с СД 2 типа (n = 70)			
	ЖСКТ	ОТ	ОТ/ОБ	ИМТ	ЖСКТ	ОТ	ОТ/ОБ	ИМТ
ОТ	0,681	-	-	0,836	0,647	-	0,520	0,692
	0,0001	-	-	0,0001	0,005	-	0,032	0,002
ОТ/ОБ	-	-	-	0,398	-	0,520	-	0,520
	-	-	-	0,030	-	0,032	-	0,032
ЖСКТ	-	0,681	-	-	-	0,647	-	0,705
	-	0,0001	-	-	-	0,005	-	0,002
ИМТ	0,659	0,836	0,398	-	0,705	0,692	0,520	-
	0,0001	0,0001	0,030	-	0,002	0,002	0,032	-

Примечание: Здесь и далее - в первой строке каждого из показателей представлено значение r , а во второй – величины p ; знаком (-) в ячейках обозначено отсутствие статистически значимых корреляций.

Повышение уровня С-пептида, показателя истинной инсулинемии, у пациенток с МС без СД 2 типа наиболее тесно коррелировало с увеличением количества жировой ткани, определяемого как ЖСКТ ($r = 0,525$; $p = 0,003$), так и ИЖМТ ($r = 0,546$; $p = 0,002$). Уровень тощачевой концентрации ИРИ, у пациенток без СД 2 типа нарастал при увеличении ОТ ($r = 0,787$; $p = 0,0001$). Уровень НОМА-IR ассоциировался с типом распределения жировой клетчатки и нарастал при увеличении ОТ/ОБ ($r = 0,432$; $p = 0,017$).

В группе с МС и СД 2 типа достоверных взаимосвязей уровня ИРИ и параметров абдоминального ожирения выявлено не было, вероятно, из-за гетерогенности выборки, включавшей пациентов как гиперинсулинемией, так и со снижением ИРИ, тогда как выраженность инсулинорезистентности была

взаимосвязана со всеми параметрами ожирения, но в большей степени с величиной ЖСКТ ($r = 0,683$; $p = 0,002$) и ИЖМТ ($r = 0,657$; $p = 0,004$).

Таблица 3.7

Корреляционные отношения лабораторных и антропометрических показателей в динамике развития МС

Группы Признаки	Группа без СД 2 типа (n = 89)					Группа с СД 2 типа (n = 70)				
	ЖСКТ	ИЖМТ	ИМТ	ОГ	ОГ/ОБ	ЖСКТ	ИЖМТ	ИМТ	ОГ	ОГ/ОБ
С-пептид	0,525	0,546	0,509	0,477	-	-	-	-	-	0,533
	0,003	0,002	0,004	0,008	-	-	-	-	-	0,028
Глюкоза	-	-	-	0,399	0,324	-	-	-	-	0,533
	-	-	-	0,029	0,080	-	-	-	-	0,027
ОГТТ	0,593	0,709	0,660	-	0,584	-	-	-	-	-
	0,0001	0,0001	0,0001	-	0,001	-	-	-	-	-
HbA1c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИРИ	-	-	-	0,787	0,385	-	-	-	-	-
	-	-	-	0,0001	0,035	-	-	-	-	-
НОМА-IR	-	-	-	-	0,432	0,683	0,657	0,562	0,541	0,503
	-	-	-	-	0,017	0,002	0,004	0,019	0,025	0,039
ХС	0,424	0,465	0,375	0,501	-	-	-	-	-	-
	0,020	0,010	0,041	0,005	-	-	-	-	-	-
ХС ЛПНП	-	-	-	0,429	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	0,018	-	-	-	-	-	-
ТГ	0,380	0,419	-	-	-	0,532	0,639	-	0,614	-
	0,038	0,021	-	-	-	0,028	0,006	-	0,009	-
Мочевая к-та	-	0,398	0,420	0,408	-	0,642	0,649	-	-	-
	-	0,021	0,021	0,025	-	0,010	0,009	-	-	-

Таким образом, у пациентов с МС без СД 2 типа увеличение количества жировой ткани в организме сопровождалось нарастанием уровня С-пептида и снижением толерантности к глюкозе.

Взаимосвязь количества жировой клетчатки с постпрандиальной гликемией и инсулинорезистентностью, вероятно, реализуется через нарушение работы инсулина под действием продуцируемых адипоцитами свободных жирных кислот, адипокинов и медиаторов воспаления. Основанием для этого предположения могут служить сведения о том, что незэстерифицированные жирные кислоты оказывают липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы и снижают захват глюкозы мышцами [270, 279], адипонектин, снижающийся при ожире-

нии, ведет к увеличению потребления глюкозы мышцами и уменьшению глюконогенеза [477, 459, 306, 307, 428], а повышенная при ожирении продукция интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α оказывает прямое и опосредованное действие на чувствительность тканей к инсулину [44, 496, 442, 300].

При анализе взаимосвязей параметров липидного спектра и абдоминального ожирения (табл. 3.8) оказалось, что у пациентов с МС обеих клинических групп повышение ТГ в наибольшей степени коррелировало с нарастанием ИЖМТ ($r = 0,419$; $p = 0,021$ и $r = 0,639$; $p = 0,006$). Уровень ХС у пациенток с МС без СД 2 типа коррелировал с большинством параметров ожирения, характеризующими как распределение жировой ткани (ОТ: $r = 0,501$; $p = 0,005$), так и количество жировой клетчатки (ЖСКТ: $r = 0,424$; $p = 0,020$ и ИЖМТ: $r = 0,465$; $p = 0,010$). Уровень ХС ЛПНП зависел от ОТ ($r = 0,429$; $p = 0,018$).

В обеих группах обследованных прослеживались достоверные положительные корреляции уровня мочевой кислоты с антропометрическими показателями: у пациентов с МС без СД 2 типа с ОТ, ИЖМТ и ИМТ ($r = 0,408$; $p = 0,025$; $r = 0,398$; $p = 0,029$ и $r = 0,420$; $p = 0,021$), у больных СД 2 типа с ЖСКТ, ИЖМТ и массой тела ($r = 0,642$; $p = 0,010$; $r = 0,649$; $p = 0,009$ и $r = 0,745$; $p = 0,001$)

Важно отметить, что корреляции ЖСКТ и ИЖМТ у пациентов с МС без СД 2 типа с ОГТТ, общим холестерином, ТГ, С-пептидом и мочевой кислотой могут свидетельствовать о возможности использования данных показателей как скрининговых при диагностике ранних стадий МС и некоторых его составляющих. Утрата этих связей при СД 2 типа может быть связана с углублением и метаморфозом метаболических нарушений, обусловленных, в том числе, генетической его неоднородностью [7].

Исследованием корреляционных отношений антропометрических показателей с артериальным давлением установлена максимальная зависимость САД, ДАД и АД_{ср.} от ЖСКТ и ИЖМТ (табл. 3.8), появлявшаяся ещё до развития СД 2 типа, причем степень достоверности связи АД с ЖСКТ и ИЖМТ на порядок превышала таковую с другими показателями (ОТ, ОБ, m тела и

ИМТ). В группе пациенток с СД 2 типа достоверной корреляции параметров ожирения и АД выявлено не было, что, вероятно, обусловлено увеличением числа факторов, влияющих на системную гемодинамику.

Таблица 3.8

Корреляционные отношения между показателями абдоминального ожирения и АД

Группы Показатели	Группа МС без СД 2 типа (n = 89)				
	ЖСКТ	ОТ	ОБ	ИМТ	ИЖМТ
САД	0,528	0,451	0,434	0,365	0,505
	0,003	0,012	0,017	0,047	0,004
ДАД	0,639	0,550	0,521	0,518	0,593
	0,0001	0,002	0,003	0,003	0,001
АДср	0,645	0,557	0,533	0,487	0,601
	0,0001	0,001	0,002	0,006	0,0001

Установленная тесная корреляция ЖСКТ с уровнем АД, ХС, ТГ, мочевой кислоты, постпрандиальной гликемии и С-пептида свидетельствует о том, что изменение клинических и лабораторных составляющих МС зависит не только от ИМТ и ОТ (ОТ/ОБ), на что указывают также Karelis A.D. et al. [370].

Определенный интерес представляет изучение взаимосвязей АД с лабораторными составляющими МС, поскольку имеющиеся данные о связи инсулинорезистентности с АД достаточно противоречивы.

Анализ корреляционных отношений между уровнем АД и лабораторными составляющими МС (табл. 3.9) выявил наличие достоверной взаимосвязи величины АД с уровнем ХС, ИРИ, мочевой кислоты и ОГТТ у пациентов с МС без СД 2 типа. Утрата этих зависимостей у пациентов СД 2 типа и появление связи САД с HbA_{1c} может свидетельствовать о формировании у них принципиально новых механизмов развития, поскольку гипергликемия может оказывать непосредственное токсическое действие на эндотелиальные клетки сосудов [361], в результате чего нарушается эндотелийзависимое расслабление сосудов и развивается вазоконстрикция, а в дальнейшем - ремоделирование сосудов [89]. Более того, гипергликемия активирует в эндотелиальных клетках протеин-

киназу С, способствующую увеличению выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина и ангиотензинпревращающего фермента, которые, как известно, влияют на сосудодвигательную реактивность [46 , 475].

Таблица 3.9

Взаимосвязь лабораторных показателей МС с АД

Группы Параметры	Группа МС без СД (n = 89)		Группа МС с СД (n = 70)	
	САД	ДАД	САД	ДАД
ОГТТ	0,457	0,418	-	-
	0,011	0,021	-	-
HbA _{1c}	-	-	0,486	-
	-	-	0,048	-
ИРИ	-	0,317	-	-
	-	0,030	-	-
ХС	0,486	-	-	-
	0,006	-	-	-
Мочевая кислота	0,460	0,478	-	-
	0,011	0,008	-	-

Гипергликемия, как показано исследованиями Harris R.C. (1987), также ведет к снижению эластичности соединительной ткани стенок артериол и увеличению пульсового давления, повышению фильтрации глюкозы, что стимулирует работу переносчика натрия-глюкозы в проксимальных канальцах, увеличивая тем самым объем циркулирующей крови [292].

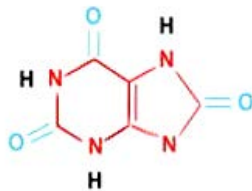
Полученные данные не противоречат мнению Е.Е.Гогина (1997 г.) о вторичности АГ у больных с МС, развивающейся на фоне нарушения чувствительности к инсулину и гипергликемии [36], а также результатам исследований Ю.В.Зимины и соавт. (1996), установившими наличие взаимосвязи между уровнем АГ и гиперинсулинемией натощак [52]. При указанных обстоятельствах отсутствие достоверных связей АД с остальными компонентами МС, в том числе характеризующих степень ИР, в исследовании С.А.Бойцова с соавт. (2003) может быть объяснено спецификой изучаемой выборки (обследованы лишь мужчины с ИМТ от 25 до 35 кг/м²) [15].

Более того, полученные результаты не только согласуются с данными Saad M.F. et al. [423], выявившими четкую корреляцию АД с ИРИ, но и ука-

зывают на значимость дополнительных механизмов в формировании АГ при СД 2 типа: гиперинсулинемии, определяющей повышение активности симпатической нервной системы [435] и уровня катехоламинов в крови. В свою очередь, вызываемая инсулинорезистентностью гиперсимпатикотония приводит к снижению кровоснабжения скелетной мускулатуры, что усугубляет инсулинорезистентность. Наличие подобной взаимозависимости подтверждается связями симпатической иннервации скелетных мышц как с ИМТ, так и с ЖСКТ [429 , 299].

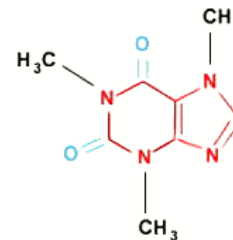
Представляется небезынтересной в этом отношении и установленная на стадии МС без СД 2 типа прямая корреляционная связь между АД (как систолическим, так и диастолическим) и концентрацией мочевой кислоты, участие которой в повышении АД может быть объяснено повышением тонуса симпатической нервной системы, вызванным с воздействием кофеиноподобной молекулы мочевой кислоты (Рис. 3.3).

Мочевая кислота



тригидроксиксантин

Кофеин



1-0, 3-0, 7-триметилксантин

Рис. 3.3. Химические формулы кофеина и мочевой кислоты

Патогенетическая связь АГ и гиперурикемии, как следует из исследований Е.Н.Смирновой [113], Fang J. et al. [263], Hayden M.R. et al. [293 , 294] и рядом других исследователей [262 , 500], определяется также способностью мочевой кислоты снижать продукцию вазодилататоров и стимулировать оксидативный стресс в эндотелии.

Имевшая место у обследованных пациентов взаимосвязь уровня ХС с уровнем АД, сохранявшаяся и после введения поправки на ОТ и ИМТ (част-

ные корреляции), служит лишь ещё одним подтверждением того, что при гиперхолестеринемии происходит аккумуляция холестерина ЛПНП и его оседание на стенках сосудов, а окисление холестерина, в свою очередь, приводит к высвобождению кислородных радикалов, усилению разложения NO с ослаблением вазодилатации, а также к привлечению моноцитов, как известно завершающемуся повышением жесткости сосудов [28].

Для выявления независимых предикторов повышения САД при МС у обследованных с нормальным углеводным обменом, была проанализирована модель пошаговой множественной регрессии (табл. 3.11), включавшая показатели абдоминального ожирения (ИМТ, ЖСКТ, ОТ/ОБ), показатели углеводного обмена (глюкоза, ИРИ, ОГГТ) и уровень мочевой кислоты.

Независимое влияние на САД у пациентов без СД 2 типа оказывала преимущественно ЖСКТ ($\beta = 0,377$; $p = 0,029$, соответственно), при этом влияние показателей углеводного обмена становилось статистически недостоверным, но сохранялось влияние концентрации мочевой кислоты в плазме (табл. 3.10).

Таблица 3.10

**Коэффициенты пошаговой множественной регрессии для САД
у пациентов с МС без СД 2 типа**

Группа	Модель	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 89)	Параметры ожирения, углеводного обмена, возраст	ЖСКТ	0,654	0,377	0,029	32,8%
		Мочевая кислота	0,032	0,341	0,047	

Примечание: Здесь и далее значение **p** критерия Фишера (F) < 0,05; **F** – фактор максимального влияния; **B** – нестандартизованный коэффициент уравнения регрессии; **β** – стандартизованный коэффициент регрессии; **p** – достоверность коэффициента; **R²** – предсказательная ценность модели.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с МС без СД 2 типа САД в наибольшей степени зависело от ЖСКТ (при увеличении этого показателя на 10% уровень САД повышалось на 6 мм рт. ст.), а также от уровня мочевой кислоты (при увеличении её уровня на 0,1 ммоль САД повышалось на 3 мм рт. ст.). Данная модель регрессии описывала 32,8% вариабель-

ности САД в группе МС без СД 2 типа. Для группы с СД 2 типа достоверной модели создать не удалось, видимо, из-за сложного генеза АГ у этих больных.

При составлении модели множественной регрессии (включавшей те же независимые переменные) применительно к ДАД установлено (табл. 3.11), что его уровень независимо коррелировал только с ЖСКТ ($\beta = 0,443$; $p = 0,002$ – для обеих групп с МС и $\beta = 0,577$; $p = 0,001$ – для группы с МС без СД 2 типа), причем модель с включением лишь ЖСКТ прогнозировала 1/3 дисперсии ДАД в группе пациентов с МС без СД 2 типа.

Таблица 3.11

**Коэффициенты множественной пошаговой регрессии для ДАД
у пациентов с МС без СД 2 типа**

Группа	Модель	F	B	β	p	R²
МС без СД 2 типа (n = 89)	Параметры ожирения, углеводного обмена, возраст	ЖСКТ	0,798	0,577	0,001	33,3%

Для группы с СД 2 типа достоверную модель построить не удалось, по-видимому, по той же причине.

Таким образом, более детальный анализ результатов исследования с использованием уравнения множественной регрессии показал, что более значимым, чем гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и ИМТ, предиктором уровня САД и ДАД у обследованных с МС без СД 2 типа являлась ЖСКТ.

Прогипертензивное действие избыточного количества жира, согласно данным литературы, определяется не только ее гигроскопичностью, ведущей к увеличению ОЦК, но и повышением секретируемых ею вазоактивных адипокинов: лептина, который повышает активность симпатической нервной системы и стимулирует задержку натрия в организме [473 , 305 , 349 , 457 , 363], а также всех компонентов РААС [302 , 162 , 299] и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [159] - участника эндотелийзависимой вазоконстрикции.

Изучение взаимосвязи параметров МС (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, САД, ДАД, ХС,

ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) и индекса ИР с помощью модели множественной пошаговой регрессии (табл. 3.12) позволило установить независимую связь НОМА-IR только с ОТ/ОБ у пациенток с МС обеих клинических групп. Данная взаимосвязь может объясняться, в том числе и эндокринной активностью висцеральной жировой ткани, секретирующей адипокины, влияющие, как было показано в обзоре лиретауры, на чувствительность тканей к инсулину: *резистин*, снижающий инсулино-опосредованный захват глюкозы клетками, *ретинолсвязывающий белок 4 (RBP4)*, необходимый для нормальной работы внутриклеточных рецепторов гормонов; *адипонектин*, повышающий захват глюкозы мышцами и снижающий синтез ее в печени (при абдоминальном ожирении наблюдается гипoadипонектинемия), *медиаторы воспаления* (ФНО- α , интерлейкин-6) и др. Значимость висцеральной жировой ткани в генезе инсулинорезистентности, по видимому, обусловлена и особенностями кровоснабжения, определяющими поступление секретируемых ею веществ в портальный кровоток [72].

Таблица 3.12

Коэффициенты множественной пошаговой регрессии параметров МС и инсулинорезистентности (по НОМА-IR) для пациенток с МС

Группы	Модели	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 89)	параметры ожирения, углеводного обмена, липидного обмена, возраст, АД	ОТ/ОБ	17,156	0,557	0,001	31,0%
МС с СД 2 типа (n = 70)	параметры ожирения, углеводного обмена, липидного обмена, возраст, АД	ОТ/ОБ	68,887	0,645	0,003	41,7%

Таким образом, анализ взаимосвязей параметров МС у женщин показал, что наибольшее влияние на уровень АД у пациенток с МС без СД 2 типа оказывало количество жировой ткани в организме, а на уровень инсулинорезистентности при МС без СД 2 типа и с СД 2 типа – характер ее распределения. Большая сила взаимосвязей компонентов МС с ЖСКТ и ИЖМТ, а не с ИМТ, согласуется с теорией Bays H. et al. (2006 г.) о наличии у пациентов с МС «адипозопатии» (нарушения функции жировой ткани) [187, 188], сопровож-

дающейся увеличением эндокринной активности адипоцитов и нацеливает лечащих врачей на контроль и коррекцию композиции тела у женщин с МС.

ГЛАВА 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ МЕТАБО- ЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

4.1. Структурно-геометрические показатели камер сердца пациентов с различными стадиями метаболического синдрома

Анализ структурно-геометрических показателей сердца у части обследованных пациентов позволил установить наличие достоверных отличий ряда ЭХО-КГ параметров (табл. 4.1) от контрольных и между группами.

Таблица 4.1

Структурно-геометрические показатели левых отделов сердца у пациенток
с «нормогликемическим» метаболическим синдромом (без СД 2 типа) и с СД 2 типа

Группы Признаки	Контрольная группа (к), (n = 51)	Группа без СД 2 типа (1), (n = 89)	Группа с СД 2 типа (2), (n = 21)	Р (1-к)	Р (2-к)	Р (1-2)
ЛП, см	3,4 (3,31÷3,4)	3,47 (3,245÷3,74)	3,7 (3,55÷3,78)	0,124	0,0001*	0,019*
ИС ЛП, усл. ед.	0,62 (0,61÷0,63)	0,77 (0,69÷0,81)	0,75 (0,68÷0,84)	0,0001*	0,0001*	0,851
ТМЖПд, см	0,84 (0,8÷0,9)	0,92 (0,74÷1,05)	1 (0,7÷1,1)	0,158	0,184	0,798
ТЗСЛЖд, см	0,9 (0,84÷1,0)	0,90 (0,75÷1,03)	0,95 (0,75÷1,05)	0,741	0,613	0,739
ТМЖПд/ТЗСЛЖд усл. ед.	0,9 (0,8÷1,0)	1,01 (0,99÷1,11)	1,03 (1÷1,08)	0,0001*	0,0001*	0,798
ОТ МЖП, усл. ед.	0,35 (0,32÷0,36)	0,40 (0,35÷0,43)	0,43 (0,28÷0,45)	0,013*	0,173	0,715
ОТ ЗСЛЖ, усл. ед.	0,36 (0,35÷0,40)	0,39 (0,34÷0,43)	0,41 (0,3÷0,44)	0,456	0,287	0,707
ОТС усл. ед.	0,36 (0,33÷0,38)	0,39 (0,34÷0,43)	0,41 (0,29÷0,44)	0,099	0,195	0,628
ИКДР, см/м ²	2,50 (2,39÷2,59)	2,49 (2,33÷2,60)	2,40 (2,26÷2,80)	0,537	0,644	0,343
ИКСР, см/м ²	1,95 (1,89÷2,04)	1,64 (1,48÷1,74)	1,66 (1,49÷1,97)	0,0001*	0,016*	0,147
ИММЛЖс, г/см ²	78,77 (74,89÷89,96)	85,52 (66,21÷101,11)	110,79 (77,4÷100,10)	0,338	0,009*	0,116
ИММЛЖр, г/м	33,73 (31,92÷36,95)	47,18 (38,77÷55,61)	55,61 (40,71÷57,88)	0,0001*	0,0001*	0,232
ИОМ, мл/г	0,63 (0,57÷0,67)	0,61 (0,54÷0,74)	0,55 (0,52÷0,70)	0,932	0,245	0,319

Примечание: * - здесь и далее статистически достоверные различия высокой и очень высокой степени.

Структурно-геометрические параметры в исследуемых группах характеризовались, прежде всего, «сферизацией» левого предсердия – трансформацией нормальной эллипсоидной формы в сферическую (табл. 4.1). Подтверждением тому являются достоверно более высокие, чем в группе контроля, значения ИС ЛП, как в группе пациентов с МС ($p = 0,0001$), так и в группе больных МС с СД 2 типа ($p = 0,0001$). При этом у пациентов с МС с СД 2 типа размер ЛП оказался не только достоверно больше значений контрольной группы ($p = 0,0001$), но и таковых у пациентов с МС без СД ($p = 0,019$).

Небольшое, но достигающее достоверности увеличение значений $ТМЖП_д/ТЗСЛЖ_д$ у пациентов с МС указывает на превалирование в процессе ремоделирования ЛЖ толщины МЖП над ТЗСЛЖ ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$, соответственно) и это подтверждено сравнительным анализом более точных величин толщины стенок левого желудочка - ОТ МЖП и ОТ ЗСЛЖ.

Заслуживает также внимания, что $ИММЛЖ_с$ оказался достоверно большим, чем в контроле ($p = 0,009$), лишь у пациентов с МС и СД 2 типа, тогда как $ИММЛЖ_р$ – в обеих группах ($p = 0,0001$ для обеих групп). Достоверность отличий $ИММЛЖ_р$ в группах с МС без СД 2 типа и с СД 2 типа от контрольной ($p = 0,003$ и $0,001$) сохранялась и после коррекции по АД (значения были уравнены по САД 140 мм рт. ст.) При индексации $ММЛЖ$ на площадь тела частота гипертрофии ($ИММЛЖ_с > 95 \text{ г/м}^2$, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2006) [429], составила у пациентов с МС без СД 2 типа – 20%, с СД 2 типа – 71,3%, а при использовании индексации на рост^{2,7} ($ИММЛЖ_р > 44 \text{ г/м}^{2,7}$, согласно тем же рекомендациям) - 70% и 76,2% соответственно, что свидетельствует о более высокой чувствительности $ИММЛЖ_р$ (как критерия гипертрофии ЛЖ), особенно на ранних стадиях МС, что согласуется с данными Liu J. et al. [413] и С.Ю. Дашутиной [41] о большей чувствительности $ИММЛЖ_р$ у лиц с ожирением.

При сравнительном анализе структурно-геометрических показателей

правых отделов сердца у пациентов с МС (табл. 4.2) установлено, что ТПС ПЖ в обеих группах превышала значения контрольной группы ($p = 0,003$ и $p = 0,001$, соответственно), тогда как значения размер ПП и ИКДР ПЖ оказались достоверно большими лишь у пациентов с МС и СД 2 типа ($p = 0,0001$ и $p = 0,029$ соответственно).

Таблица 4.2

Структурно-геометрические показатели правых отделов сердца у пациенток с «нормогликемическим» МС (без СД 2 типа) и с СД 2 типа

Группы Признаки	Контрольная группа (к), (n = 20)	Группа без СД 2 (1), (n = 30)	Группа с СД 2 (2), (n = 20)	P (1-к)	P (2-к)	P (1-2)
ПП, см	3,1 (3,19÷3,3)	3,4 (2,75÷3,5)	3,6 (3,3÷3,6)	0,495	0,0001*	0,055
ИКДР ПЖ, см	1,08 (1,01÷1,14)	1,07 (0,94 ÷1,35)	1,25 (1,05÷1,38)	0,815	0,029*	0,113
ТПС ПЖ, см	0,35 (0,3÷0,39)	0,45 (0,35÷0,51)	0,5 (0,45÷0,57)	0,003*	0,0001*	0,079

Полученные результаты указывают на то, что уже на ранней стадии МС имеет место формирование не только гипертрофии ЛЖ, но и гипертрофии стенок ПЖ. Последняя находка представляет несомненный практический интерес, поскольку логика развития процесса гипертрофии стенок ПЖ при прогрессировании МС и развитии СД 2 типа предполагает высокую вероятность появления неблагоприятного изменения его геометрии с неизбежным переходом к сферической форме и последующей дилатации - морфологического субстрата ХСН.

При сравнении частоты формирования различных типов ремоделирования левого желудочка в клинических группах установлено (табл. 4.3), что нормальная геометрия ЛЖ чаще регистрировалась у пациентов с МС без СД 2 типа, чем у больных МС и СД 2 типа – в 60% и 9,5%, соответственно ($p = 0,001$), тогда как ЭГ достоверно чаще встречалась у пациентов с МС и СД 2 типа - 13,3% и 47,6%, соответственно ($p = 0,01$). Частота развития КР и КГ в сравниваемых группах практически не различалась.

**Частота типов ремоделирования левого желудочка у женщин
с «нормогликемическим» метаболическим синдромом**

Группы	Типы ремоделирования			
	Н	КР	ЭГ	КГ
1. МС без СД 2 типа (1) (n = 89)	60%	20%	13,3%	6,7%
2. МС с СД 2 типа (2) (n = 21)	9,5%	19,0%	47,6%	23,8%
P₁₋₂	0,001	0,844	0,01	0,08

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при МС в каждом втором случае механизмы структурной перестройки левых камер сердца запускаются еще на стадии нормального углеводного обмена. Развитие СД 2 типа при прогрессировании МС и свойственных ему гипергликемии, тканевой гипоксии, оксидативного стресса и гиперинсулинемии, наряду с АГ и ожирением, способствует ГМЛЖ и последующему его ремоделированию. Выявленная при этом тенденция к увеличению частоты КГ у пациентов с СД 2 типа показывает, что прогрессирование МС сопровождается увеличением доли пациентов с формированием ГМЛЖ не только концентрического её варианта, но и прогностически более неблагоприятного - эксцентрического.

Таким образом, у пациенток с МС без СД 2 типа процессы ремоделирования левых камер сопровождаются изменением геометрии ЛП с увеличением ИС ЛП, увеличением массы миокарда ЛЖ, с сохранением достоверности различий с контрольной группой при выравнивании значений по САД. 40% обследованных в данной клинической группе имели патологические типы геометрии ЛЖ, с отсутствием достоверных различий в частоте встречаемости отдельных вариантов. Геометрия ПЖ при МС без СД 2 типа характеризовалась увеличением ТПС ПП.

У пациенток с МС и СД 2 типа наряду с увеличением ИС ЛП нарастал его продольный размер. Выраженность гипертрофии ЛЖ была сравнима с показателями группы с МС без СД 2 типа, но увеличилась доля пациенток с

патологическими типами ремоделирования, с тенденцией к преобладанию эксцентрического варианта. Структурно-геометрическое ремоделирование правых отделов в данной клинической группе характеризовалось увеличением размеров как ПП, так и ПЖ с увеличением ТПС ПЖ.

4.2. Показатели систолической функции ЛЖ при различных стадиях развития метаболического синдрома

При анализе характеристик систолической функции левого желудочка у пациенток с МС, вошедших в клинические группы, были выявлены, в той или иной степени выраженные ее нарушения, более значительные у пациентов с МС и СД 2 типа.

Как видно из представленных в таблице 4.4 данных, у пациентов с МС без СД 2 типа на фоне роста значений МО регистрировалось увеличение значений VCF ($p = 0,046$) и тенденция к повышению ФВ ($p = 0,088$) при практически не отличимых от контроля значениях ИКДО и КСС, что может свидетельствовать о «нормострессовом», т.е. адаптивном характере ремоделирования ЛЖ, направленного на сохранение нормальной гемодинамики.

Достоверное в сравнении с контрольной группой снижение ИУО у данной категории пациентов ($p = 0,001$) свидетельствует о напряжении компенсаторных механизмов ремоделирования ЛЖ и начальных явлениях систолической дисфункции. У пациенток с МС и СД 2 типа наблюдался достоверный рост объемного показателя ЛЖ – ИКДО ($p = 0,032$), и отсутствие увеличения значений ФВ в сочетании с низким ИУО ($p = 0,038$), что при высоких величинах ИММЛЖ и изменений нормальной геометрии отделов сердца может свидетельствовать о систолической дисфункции, нарушении реализации зависимости Франка-Старлинга и тенденции к переходу от адаптивного ремоделирования камер сердца к дезадаптивному, вследствие стабильной пере-

грузки камер сердца, как давлением, так и объемом, обусловленных АГ, ожирением и СД 2 типа.

Таблица 4.4

Основные параметры систолической функции левого желудочка у с «нормогликемическим» МС (без СД 2 типа) и с СД 2 типа

Группы Признаки	Контрольная группа (к), (n = 51)	Группа без СД 2 типа (1), (n = 89)	Группа с СД 2 типа (2), (n = 21)	P (1-к)	P (2-к)	P (1-2)
ИКДО, мл/см ²	49,44 (45,13÷52,88)	52,25 (48,49÷57,84)	56,04 (48,18÷74,71)	0,067	0,032*	0,166
ИКСО, мл/см ²	25,5 (16,23÷27,83)	18,55 (16,63÷21,48)	24,11 (15,32÷33,33)	0,0001*	0,947	0,127
ИУО, мл/м ²	39,18 (34,28÷46,65)	33,59 (30,95÷36,27)	33,30 (30,24÷40,88)	0,001*	0,038*	0,757
МО, л	4,3 (4,18÷4,93)	5,27 (4,62÷5,78)	5,5 (5,02÷5,95)	0,003*	0,0001*	0,003*
ФВ, %	58 (56,0÷74,18)	62,76 (61,0÷67,0)	57,95 (53,80÷68,31)	0,594	0,424	0,088
СИ, л/м ²	2,45 (2,38÷2,73)	2,61 (2,44÷3,12)	2,74 (2,44÷3,03)	0,125	0,062	0,658
ISF, %	31 (29,08÷43)	33,76 (32,24÷36,78)	30,61 (27,97÷38,29)	0,670	0,335	0,144
VCF, сек ⁻¹	1,0 (0,95÷1,10)	1,15 (0,98÷1,41)	1,01 (0,86÷1,41)	0,046*	0,961	0,328
КСС, дин/см ²	168,46 (156,35÷184,81)	163,07 (134,68÷176,41)	157,11 (140,37÷214,21)	0,280	0,509	1,000
ФВ/КСС усл. ед.	0,35 (0,31÷0,41)	0,44 (0,36÷0,57)	0,37 (0,27÷0,56)	0,009*	0,621	0,223
ФВ/КДС усл. ед.	0,40 (0,36÷0,46)	0,37 (0,32÷0,40)	0,32 (0,25÷0,39)	0,012*	0,006*	0,156
КСС/ИКДО усл. ед.	3,38 (3,16÷3,63)	3,04 (2,50÷3,50)	2,67 (2,37÷3,14)	0,110	0,003*	0,134
КДС/ИКДО усл. ед.	2,42 (2,28÷2,54)	3,38 (2,95÷4,20)	3,27 (2,98÷3,73)	0,0001*	0,0001*	0,565

Полученные результаты свидетельствуют, о наличии у пациентов исследуемых групп систолической дисфункции и неблагоприятной тенденции к прогрессирующему (параллельно ремоделированию левых камер сердца) снижению как насосной, так сократительной функции левого желудочка. При этом с большей вероятностью можно ожидать быстрого нарастания систолической дисфункции левого желудочка с переходом адаптивного ремоделирования в дезадаптивное у больных с СД 2 типа, имеющих более выраженные изменения геометрии левых камер сердца, нежели у пациенток с МС без СД 2 типа.

Кроме того, изменения, выявленные в структурно-геометрических показателях ЛЖ в исследуемых клинических группах, могут указывать на то, что основным типом его ремоделирования у пациентов с МС и СД 2 типа является эксцентрический вариант ГЛЖ, не исключающий формирования концентрической ГЛЖ при прогрессировании процесса.

Считаем необходимым заметить, что указание отдельными исследователями на отсутствие снижения систолической функции у пациентов с изолированным ожирением [350] может объясняться молодым возрастом обследованных (средний возраст составлял около 30 лет), небольшой степенью и длительностью ожирения, т.е. отсутствием влияния всей совокупности компонентов МС.

4.3. Показатели диастолической функции сердца при различных стадиях метаболического синдрома

Для исследования диастолической функции ЛЖ был проведен анализ ряда параметров, позволяющих, с одной стороны, дать оценку активной релаксации левых отделов сердца, с другой – жесткости миокарда ЛЖ (табл. 4.5).

При исследовании активной релаксации миокарда ЛЖ у пациентов с МС изменения были выявлены не только при СД 2 типа, но и до его развития. Нарушение фазы активной релаксации у пациентов с МС независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа указывало достоверное снижение в сравнении с контролем пиковой скорости E ($p = 0,003$ и $0,019$, соответственно) на фоне достоверного роста в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем значений $IVRT$ ($p = 0,0001$ и $0,0001$). Учитывая, что при повышении давления в аорте $IVRT$ увеличивается, оно было откорректировано по САД (140 мм рт. ст.). При этом была отмечена сохранность достоверности различий данного показателя у пациентов с МС без СД 2 типа и с его наличием в сравнении с контрольной группой ($p = 0,032$ и $p = 0,007$).

Таблица 4.5

Основные параметры диастолической функции левого желудочка
у с «нормогликемическим» МС (без СД 2 типа) и с СД 2 типа

Группы Признаки	Контрольная группа (к), (n = 51)	Группа без СД 2 типа (1), (n = 89)	Группа с СД 2 типа (2), (n = 21)	P (1-к)	P (2-к)	P (1-2)
E, м/с	0,69 (0,68÷0,82)	0,63 (0,54÷0,72)	0,6 (0,41÷0,73)	0,003*	0,019*	0,444
IVRT, с	0,072 (0,071÷0,074)	0,089 (0,081÷99)	0,099 (0,082÷0,104)	0,0001*	0,0001*	0,244
A, м/с	0,30 (0,29÷0,40)	0,6 (0,46÷0,71)	0,63 (0,51÷0,7)	0,0001*	0,0001*	0,465
E/A ЛЖ, усл. ед.	2,33 (2,0÷2,38)	1,05 (0,79÷1,43)	0,9 (0,67÷1,27)	0,0001*	0,0001*	0,130
DT, с	0,18 (0,18÷0,19)	0,2 (0,17÷0,23)	0,22 (0,20÷0,24)	0,486	0,0001*	0,043*
КДС, дин/см ²	152,05 (143,68÷162,92)	173,51 (160,88÷198,49)	192,23 (160,93÷228,66)	0,0001*	0,001*	0,376

Уменьшение скорости пика E, свидетельствующее о нарушении процесса активной релаксации и замедлении снижения давления в ЛЖ в раннюю диастолу, также было откорректировано по САД. При этом статистическая достоверность различий значений клинических групп по сравнению с контрольной сохранилась (для группы с МС без СД 2 типа $p = 0,007$, а для больных СД 2 типа $p = 0,033$).

Как следует из данных таблицы 4.5, основные и производные величины, характеризующие жесткость ЛЖ у больных с МС, существенно отличались от значений контрольной группы и свидетельствовали об имеющемся у них снижении эластичности ЛЖ.

Наиболее чувствительными показателями, отражающими жесткость ЛЖ, явились: пиковая скорость A, которая оказалась достоверно увеличена в обеих группах пациенток с МС по сравнению с контрольной ($p = 0,0001$ и $0,0001$), соответственно соотношение E/A, которое достоверно снижалось у пациенток с МС как без СД 2 типа так и с СД 2 типа в сравнении с контролем. А так же достаточно часто используемый параметр для оценки жесткости миокарда ЛЖ время замедления пиковой скорости пассивного наполне-

ния ЛЖ (DT), значения которого оказались достоверно выше, чем в контроле только у пациентов с МС и СД, и, что особенно важно, в сравнении с пациентками с МС без СД 2 типа.

Достоверные различия в сравнении с контролем выявлены в показателе КДС, который отражает напряжение стенки левого желудочка в конце диастолы и свидетельствует о выраженности снижения эластичности миокарда ЛЖ. Значения вышеуказанного показателя оказались достоверно выше у пациентов с МС как с СД 2 типа, так и без него.

Следует отметить, что нарушение диастолической функции с уменьшением соотношения E/A наблюдалось в каждом четвертом случае (26,6%) у пациенток с МС без СД 2 типа и в каждом третьем (33,3%) у больных МС с СД 2 типа ($\chi^2 = 0,001$; $df = 1$; $p = 0,971$).

Учитывая вклад гипертрофии миокарда ЛЖ в нарушение его расслабления, проведено сравнение показателей диастолической функции у пациентов с МС при нормальных значениях ИММЛЖр с параметрами контрольной группы. При этом было установлено, что даже при отсутствии гипертрофии ЛЖ у пациенток обеих клинических групп имелись достоверные отличия в индексах, отражающих жесткость миокарда: E/A ($p = 0,0001$ и $0,0001$) и активное расслабление ЛЖ: IVRT ($p = 0,0001$ и $0,037$), по сравнению с группой контроля, тогда как DT достоверно отличалось от значений контрольной группы только у пациентов с СД 2 типа ($p = 0,040$).

Представленные данные сравнительного анализа пациентов с МС в зависимости от наличия СД 2 типа свидетельствовали о наличии у них диастолической дисфункции, как с нарушением активной релаксации, так и с повышением жесткости миокарда ЛЖ, при этом в большей степени при МС с СД 2 типа.

Диастолическая функция ПЖ оценивалась по соотношению скоростей транстрикуспидальных потоков в период раннего и позднего наполнения ПЖ. Исследование было проведено у 36 человек, так как изучение функции

ПЖ имело ряд ограничений, связанных с трудностями его визуализации [401]. При анализе растяжимости ПЖ было установлено достоверное уменьшение соотношения Е/А ПЖ как у пациентов с МС без СД 2 типа (1,25 (1,06÷1,41) м/с; $p = 0,003$), так и у больных СД 2 типа (1,22 (1,00÷1,40); $p = 0,008$) по сравнению с контрольной группой (1,51 (1,43÷1,52)), при этом внутригрупповых различий Е/А ПЖ выявлено не было ($p = 0,458$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что диастолическая дисфункция ПЖ у женщин с МС развивается также при ещё сохранном углеводном обмене.

Кроме изменения эластических свойств ЛЖ и ПЖ у пациентов с МС наблюдалось увеличение жесткости артерий, косвенно отражающееся повышением отношения АД_{пульс}/УО у пациенток обеих групп ($p = 0,005$ и $p = 0,035$ соответственно).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что процессы функционального ремоделирования ЛЖ при МС запускаются намного раньше, чем развивается СД 2 типа. При этом у пациенток с МС без СД 2 типа наблюдается тенденция к гиперкинетическому типу гемодинамики с увеличением значений VCF и тенденцией к повышению ФВ, без увеличения КСС, но с уменьшением ИУО. Тогда как при МС и СД 2 типа на фоне увеличения объемного показателя ЛЖ ИКДО ЛЖ выявлено снижение ФВ и отсутствие нарастания ИУО, что свидетельствует о переходе адаптивного ремоделирования ЛЖ к дезадаптивному, сопровождающимся систолической дисфункцией.

У пациентов с МС обеих клинических групп было выявлено изменения параметров, характеризующих активное расслабление ЛЖ и его эластичность. При этом у пациентов с МС и СД 2 типа наблюдалось нарастание жесткости ЛЖ по сравнению с группой с МС без СД 2 типа, что может обуславливать трудность коррекции диастолической дисфункции у данной категории пациентов, так как большинство лекарственных препаратов воздействует на активное расслабление ЛЖ.

Установленные факты помогают понять и объяснить результаты недав-

него исследования NIPPON DATA80, показавшего, что сердечно-сосудистая смертность у больных СД 2 типа сопоставима с таковой у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [439].

4.4. Взаимосвязи структурно-геометрических параметров левых отделов сердца и компонентов метаболического синдрома

4.4.1. Корреляционные отношения между структурно-геометрическими параметрами левых отделов сердца и показателями абдоминального ожирения

При анализе зависимости структурно-геометрических параметров левых отделов сердца и показателей абдоминального ожирения у пациенток с МС без СД 2 типа была выявлена достоверная корреляция размеров ЛП с ИМТ ($r = 0,55$; $p = 0,0001$), а также с ИЖМТ ($r = 0,487$; $p = 0,006$), что свидетельствует о нарастании перегрузки объемом, ведущей к увеличению ЛП, при накоплении жировой ткани в организме (табл. 4.6).

В группе пациенток с СД 2 типа сохранялась зависимость между ростом значений ЛП и ИМТ ($r = 0,493$; $p = 0,044$). У пациенток с МС без СД 2 типа увеличение ИС ЛП ассоциировалось с увеличением ЖСКТ ($r = 0,523$; $p = 0,003$), ИЖМТ ($r = 0,56$; $p = 0,001$), ИМТ ($r = 0,55$; $p = 0,002$) и ОТ ($r = 0,445$; $p = 0,014$).

Такой показатель как ИКДР у пациентов с МС без СД 2 типа был взаимосвязан с большинством параметров абдоминального ожирения: ОТ ($r = 0,440$; $p = 0,015$), ИМТ ($r = 0,422$; $p = 0,020$) и ИЖМТ ($r = 0,390$; $p = 0,033$). Выявленные корреляции могут свидетельствовать о том, что, несмотря на отсутствие достоверных различий ИКДР у пациентов данной клинической группы и группы контроля, при нарастании массы тела с увеличением жировой ее составляющей и накоплением жировой клетчатки в абдоминальной области будет повышаться нагрузка объемом на ЛЖ и, как следствие, увеличение его размера.

Таблица 4.6

**Зависимость структурно-геометрических параметров левых камер сердца
от антропометрических показателей у женщин с метаболическим синдромом**

Группы Признаки	Группа МС без СД 2 типа (n = 89)				Группа МС с СД 2 типа (n = 21)				
	ЖСКТ	ИЖМТ	ИМТ	ОТ	ЖСКТ	ИЖМТ	ИМТ	ОТ	ОТ/ОБ
ЛП, см	-	0,487	0,55	-	-	-	0,493	-	-
	-	0,006	0,0001	-	-	-	0,044	-	-
ИС ЛП, усл. ед.	0,523	0,560	0,550	0,445	-	-	-	-	-
	0,003	0,001	0,002	0,014	-	-	-	-	-
ТМЖПд, см	-	-	-	-	-	-	-	0,475	0,509
	-	-	-	-	-	-	-	0,054	0,037
ТЗСЛЖс, см	-	-	-	-	-	-	-	0,527	-
	-	-	-	-	-	-	-	0,029	-
ТЗСЛЖд, см	-	-	-	-	-	-	-	0,521	-
	-	-	-	-	-	-	-	0,032	-
ИКДР, см	-	0,390	0,422	0,440	-	-	-	-	-
	-	0,033	0,020	0,015	-	-	-	-	-
ИКСР, см	-	-	-	-	-	0,495	-	-	0,658
	-	-	-	-	-	0,043	-	-	0,043
ИКДО, мл/м ²	-	-	-	-	0,470	-	-	-	0,585
	-	-	-	-	0,057	-	-	-	0,014
ИКСО, мл	0,385	0,522	0,439	-	-	0,569	0,544	-	0,656
	0,036	0,003	0,015	-	-	0,017	0,024	-	0,004
ИММЛЖс, г/см ²	-	-	-	-	0,491	0,493	-	-	-
	-	-	-	-	0,045	0,045	-	-	-
ИММЛЖр, г/м	0,541	0,604	0,535	0,425	-	-	-	-	-
	0,002	0,0001	0,002	0,019	-	-	-	-	-
ИОМ, мл/г	-0,580	-0,469	-0,361	-0,339	-	-	-	-	-
	0,001	0,009	0,050	0,067	-	-	-	-	-
ОТ МЖП, усл. ед.	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,561
	-	-	-	-	-	-	-	-	0,020
ОТ ЗСЛЖ усл. ед.	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,516
	-	-	-	-	-	-	-	-	0,034
ОТС усл. ед.	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,632
	-	-	-	-	-	-	-	-	0,007

Примечание: Здесь и далее - в первой строке каждого из показателей представлено значение **r**, а во второй – величины **p**; знак (-) в ячейках указывает на отсутствие статистически значимых корреляций.

Вполне закономерной представляется и выявленная нами у пациентов с СД 2 типа связь такого объемного показателя ЛЖ, как ИКДО, с количеством жира в организме ($r = 0,47$; $p = 0,05$) и выраженностью абдоминального ожирения, определяемого отношением ОТ/ОБ ($r = 0,585$; $p = 0,014$), что, возможно, связано с увеличением преднагрузки, обусловленном высокой гигроско-

пичностью жировой ткани.

И хотя толщина стенок ЛЖ увеличивалась пропорционально количеству абдоминального жира (для ТМЖП_д $r = 0,509$; $p = 0,037$; для ТЗСЛЖ_д $r = 0,521$; $p = 0,032$), их относительная толщина имела достоверную обратную зависимость от величины ОТ/ОБ (для ОТ МЖП $r = -0,561$; $p = 0,020$; для ОТ ЗСЛЖ $r = -0,516$; $p = 0,034$). Этим, по-видимому, можно объяснить более частое развитие эксцентрического типа гипертрофии ЛЖ при абдоминальном типе ожирения у пациентов с СД 2 типа.

При анализе взаимосвязи абдоминального ожирения и выраженности ГЛЖ у пациентов с МС без СД 2 типа была выявлена прямая зависимость ИММЛЖ_р от ЖСКТ ($r = 0,541$; $p = 0,002$) и ИЖМТ ($r = 0,604$ и $p = 0,0001$). Увеличение ЖСКТ также ассоциировалось с уменьшением отношения ИК-ДО/ИММЛЖ_с (для ЖСКТ $r = -0,580$; $p = 0,001$; для ИЖМТ $r = -0,469$; $p = 0,009$). У пациенток с СД 2 типа ИММЛЖ_с также зависел только от ЖСКТ и ИЖМТ ($r = 0,491$; $p = 0,045$ и $r = 0,493$; $p = 0,045$ соответственно). Установленные взаимосвязи с ЖСКТ и ИЖМТ, а не со считающимся до сих пор классическим показателем ожирения (ИМТ), могут объясняться метаболической активностью жировой ткани, в частности влиянием адипокинов на процессы формирования гипертрофии миокарда при МС.

4.4.2. Зависимость структурно-геометрических и функциональных параметров левого желудочка от компонентов метаболического синдрома

Для установления закономерности изменений структурно-геометрических и функциональных параметров сердца у женщин в зависимости от составляющих МС были проанализированы результаты обследования 267 пациенток с различными комбинациями составляющих МС, не получавших регулярной антигипертензивной, антиатеросклеротической, сахароснижающей и антигипергликемизирующей терапии. При этом были сформированы 4 группы: *груп-*

на контроля (К, n = 100) представлена женщинами с АГ без абдоминального ожирения (АО) и дислипидемии (ДЛП); группа 1 (n = 37) - женщины с АГ и дислипидемией (ДЛП) без АО; группа 2 (n = 93) - женщины с АГ, ДЛП, АО без нарушений углеводного обмена; группа 3 (n = 15) - женщины с АГ, ДЛП, АО и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ); группа 4 (n = 22) - женщины с АГ, ДЛП, АО и впервые выявленным СД 2 типа. Обследованные группы были сравнимы по возрасту, уровню САД и ДАД (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Характеристики исследуемых групп

Показатели	Группа К (n = 100)	Группа 1 (n = 37)	Группа 2 (n = 93)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 22)	р
Рост, см	162,1±6,04	163,75±5,24	162,87±6,1	163,93±6,02	161,32±5,12	-
Вес, кг	71,14±12,01	67,68±8,38	90,15±14,79	86,96±15,29	85,08±16,9	<0,05*
ОТ, см	81,11±11,01	82,57±11,52	104,84±15,92	103,2±7,41	103,21±11,12	<0,05*
САД, мм рт.ст.	156,87±19,79	155,7±19,74	155,68±23,29	162,4±23,31	150,84±20,98	-
ДАД, мм рт.ст.	94,87±9,62	93,56±11,04	94,43±13,58	95,8±17,64	90,32±9,83	-

* - Статистически значимые различия между группами «К» и «2-4»

При сравнении показателей групп «1» и контроля («К») статистически значимые отличия выявлены лишь в величине ФВ (67,54±7,86 в группе К и 70,59±5,07 в группе 1, p <0,025) и КСОИ [18,63 (15,9÷21,17) и 18,95 (13,95÷22,62) соответственно, p <0,025]. Поскольку названные величины находились в пределах нормальных значений и достоверных различий названных показателей выявлено не было, можно считать, что изолированная ДЛП у пациенток с АГ не приводит к существенным нарушениям геометрии и показателей ремоделирования ЛЖ. Статистически достоверное, в сравнении с группой контроля, снижение ФВ у больных с ДЛП не представлялось убедительным из-за наличия у обследованных АГ.

Пациентки с различными составляющими МС имели статистически значимое, в сравнении с группой контроля, увеличение линейных размеров

ЛЖ, его объемов и ухудшение его диастолической функции (табл. 4.8).

Таблица 4.8

Структурно-геометрические и функциональные характеристики ЛЖ обследованных

Показатели	Группа К (n = 100)	Группа 2 (n = 93)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 22)	p
	1	2	3	4	
КДО, мл	103 (93÷117)	108 (97.34÷127)	117 (109÷130)	111 (92,45÷141)	0,05 ³
КСО, мл	32,5 (28; 38)	37 (31; 44.13)	36 (31; 45)	44,13 (28; 59)	0,02 ^{2,4}
УО, мл	68,5 (61,5÷79)	72 (62.51÷81)	77 (68÷95)	65,38 (58,42÷80)	-
КДОИ	58,61 (52,24÷66,69)	66,78 (61,48÷75,49)	75,36 (66,71÷84,75)	65,06 (58,68÷80,26)	0,05 ^{2,3,4}
КСОИ	18,63 (15,9÷21,17)	22,28 (19,42÷25,88)	24,23 (19,89÷27,09)	27,08 (19,44÷37,44)	0,05 ^{2,3,4}
УОИ	40,1 (34,52÷45,23)	44,23 (40,04÷51,2)	50,82 (40,87÷57,51)	40,27 (36,02÷50,48)	0,05 ^{2,3}
Нс, мм	63 (57,5÷66)	65 (62÷68)	62 (55÷66)	60 (59÷62)	0,02 ²
Нд, мм	73 (68÷76)	75 (72÷79)	71 (62÷76)	71 (71÷73)	0,02 ²
КСР, мм	29 (27÷31)	31 (29÷33)	31 (30÷33)	32 (28÷35)	0,001 ^{2,3,4}
КДР, мм	47 (45÷49)	48 (46÷52)	51 (49÷52)	49 (45÷54)	0,02 ^{2,3}
ФВ, %	68,3 (65÷71,5)	66 (62.5÷70,45)	66,3 (62,9÷70)	62 (55,69÷70,3)	0,05 ^{2,4}
МЖПд, мм	9 (8÷10)	10 (8,1÷10,5)	10 (8÷11)	10 (7÷10,2)	0,02 ²
ТЗС ЛЖд, мм	9 (8÷10)	10 (9÷10,5)	10 (9÷10)	9,1 (7÷10,1)	-
ТЗС ЛЖс, мм	15 (14÷16)	14 (10,6÷16)	14 (13÷16)	10,7 (10,2÷13)	0,02 ^{2,4}
Еi, м/с	0,69 (0,58÷0,84)	0,65 (0,54÷0,8)	0,61 (0,49÷0,87)	0,54 (0,47÷0,7)	-
Аi, м/с	0,69 (0,59÷0,8)	0,71 (0,56÷0,8)	0,8 (0,64÷0,91)	0,64 (0,6÷0,76)	-
ЕТе, мс	219 (192÷249)	221 (199÷249)	235 (192÷262)	235 (230÷242)	-
ЕТа, мс	142 (133÷157)	142 (133÷157)	139 (135÷160)	139 (136÷142)	-
IVRT, мс	78 (64÷89)	85 (73÷97,5)	86 (80÷100)	90 (80÷104)	0,01 ^{2,4}
DecT, мс	199 (176÷220)	206 (174,5÷228)	214 (192÷242)	220 (198÷240)	0,01 ⁴
Е/А	0,95 (0,81÷1,29)	0,84 (0,74÷1,27)	0,69 (0,58÷1,17)	0,73 (0,66÷1,24)	0,001 ^{3,4}

Достоверные различия: 2 - между группой 2 и группой К

3 - между группой 3 и группой К

4 - между группой 4 и группой К

В группе 2 выявлены большие величины КСР [31 (29÷33) мм, против 29 (27÷31) мм; p = 0,001], КДР [48 (46÷52) мм и 47 (45÷49) мм; p = 0,02], высоты левого желудочка в систолу (Нс) [65 (62÷68) мм и 63 (57,5÷66) мм; p = 0,02] и высоты левого желудочка в диастолу (Нд) [75 (72÷79) мм и 73 (68÷76) мм; p = 0,02], КСО [37 (31÷44.13) мл 32,5 (28÷38) мл; p = 0,02], ТМЖПд [10 (8,1÷10,5) мм и 9 (8÷10) мм; p = 0,02].

Было также установлено (табл. 4.9), что увеличение ММЛЖ [211,98

(172,16÷234,35) г и 177,85 (155,6÷211,64) г; $p = 0,05$] и ИММЛЖ [125,35 (103÷148,67) г/м² и 100,57 (89,86÷121,19) г/м²; $p = 0,05$] сопровождается снижением толщины задней стенки левого желудочка в систолу [ЗСЛЖс = 14 (10,6÷16)мм и 15 (14÷16) мм соответственно; $p = 0,02$], снижением ФВ [66 (62,5÷70,45)% и 68,3 (65÷71,5)%; $p = 0,05$] и нарастанием систолического миокардиального стресса [МСс = 170,21 (144,52÷187,71) дин/см² и 146,64 (133,71÷166,62) дин/см²; $p = 0,01$]. Также констатировано статистически значимое снижение показателя ФВ/МСс [(0,39 (0,34÷0,47) против 0,46 (0,38÷0,54); $p = 0,05$)], демонстрирующее адекватность миокардиального стресса выбросу.

Обращало внимание, что снижение систолической функции ЛЖ в данной группе больных сопровождалось нарастанием жесткостных его свойств [увеличение КДНС от (15576,25 (13765,75÷18003,5) в контрольной группе до 18055 (14950÷20724) в группе 2; $p = 0,05$] и формированием диастолической дисфункции ЛЖ (увеличение времени изоволюмического расслабления [IVRT = 78 (64÷89) мс в группе К и 85 (73÷97,5) мс в группе 2, $p = 0,01$]. Таким образом, установленные особенности гипертрофии ЛЖ у пациентов с абдоминальным ожирением (АО) без нарушений углеводного обмена, страдающих АГ и ДЛП, свидетельствуют о «непродуктивности» гипертрофии ЛЖ и патологической направленности ремоделирования сердца.

Процесс ремоделирования ЛЖ у пациентов с МС, имевших НТГ (АО, АГ, ДЛП, НТГ - группа 3), характеризовался еще большей неблагоприятностью: увеличением линейных размеров [КСР = 31 (30÷33) мм против 29 (27÷31) в контрольной группе, $p = 0,001$; КДР = 51 (49; 52) мм против 47 (45÷49) мм соответственно, $p = 0,02$], объемов ЛЖ [КДО = 117 (109÷130) в сравнении с 103 (93÷117) в группе К, $p = 0,05$] и объемов, индексированных к площади поверхности тела (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Структурно-геометрические и функциональные характеристики ЛЖ обследованных

Показатели	Группа К (n = 100)	Группа 2 (n = 93)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 22)	p
	1	2	3	4	
ММЛЖ, г	177,85 (155,6÷211,64)	211,98 (172,16÷234,35)	219,28 (203,68÷241,93)	177,85 (147,57÷228,27)	0,05 ^{2,3}
ИММЛЖ, г/м ²	100,57 (89,86÷121,19)	125,35 (103÷148,67)	135,09 (114,92÷156,28)	118,73 (92÷134,07)	0,05 ^{2,3,4}
ИММЛЖр ^{2,7} , г/м ^{2,7}	47,27 (42,63÷57,51)	80,32 (63,66÷90,52)	56,73 (48,84÷68,01)	52,7 (38,81÷58,17)	0,03 ^{2,3}
ИСс	0,47 (0,43÷0,5)	0,48 (0,43÷0,53)	0,48 (0,45÷0,65)	0,49 (0,47÷0,5)	-
ИСд	0,65 (0,61÷0,71)	0,66 (0,62÷0,7)	0,69 (0,65÷0,84)	0,68 (0,62÷0,68)	0,05 ³
МСс, дин/см ²	146,64 (133,71÷166,62)	170,21 (144,52÷187,71)	166,09 (151,22÷196,39)	195,65 (164,16÷218,78)	0,01 ^{2,3,4}
МСд, дин/см ²	186,57 (166,93÷213,58)	181,83 (164,15÷201,91)	197,67 (162,35÷221,92)	186,01 (162,59÷228,19)	-
КДД	11,41 (8,32÷14,5)	12,25 (9,02÷14,78)	13,88 (8,53÷16,27)	13,88 (10,52÷16,07)	-
КДНС	15576,25 (13765,75÷18003,5)	18055 (14950÷20724)	17630 (14945÷18933,75)	14580 (12852÷18348)	0,05 ^{2,3}
ИСИР	104,87 (94,88; 112,32)	102,18 (93,6 ÷ 114,9)	98,67 (77,11; 106,69)	107,55 (95,53; 109,46)	0,05 ³
ИДИР	302,04 (243,08÷352,5)	320,17 (282,48÷359,69)	288,49 (257,92÷331,16)	321,33 (321,2÷323,31)	-
ОТС	0,4 (0,35÷0,43)	0,4 (0,36÷0,43)	0,4 (0,35÷0,43)	0,42 (0,29÷0,43)	-
МСс/КСОИ	8,06 (7,05÷9,78)	7,49 (6,41÷8,96)	7,35 (5,77÷8,89)	7,69 (6,17÷9,03)	-
МСд/КДОИ	3,31 (2,87÷3,59)	2,71 (2,28÷3,12)	2,61 (2,19÷3,08)	2,69 (2,41÷3,47)	-
ФВ/МСс	0,46 (0,38÷0,54)	0,39 (0,34÷0,47)	0,39 (0,33÷0,48)	0,31 (0,26÷0,42)	0,05 ^{2,4}
ФВ/МСд	0,36 (0,32÷0,4)	0,37 (0,32÷0,4)	0,34 (0,3÷0,38)	0,34 (0,25÷0,41)	-

Достоверные различия: 2 - между группой 2 и группой К
3 - между группой 3 и группой К
4 - между группой 4 и группой К

Еще более выраженная гипертрофия ЛЖ [ММЛЖ = 219,28 (203,68÷ 241,93) г против 177,85 (155,6÷211,64) г в группе К, p = 0,05; ИММЛЖ = 135,09 (114,92÷156,28) г/м² против 100,57 (89,86÷121,19) г/м² соответственно, p = 0,05; ИММЛЖр^{2,7} = 56,73 (48,84÷68,01) г/м^{2,7} против 47,27 (42,63÷57,51) г/м^{2,7}; p = 0,03] была сопряжена с нарастанием диастолической сферичности ЛЖ [ИСд = 0,69 (0,65; 0,84) в группе 3 и 0,65 (0,61÷0,71) в группе К; p = 0,001], более значимой диастолической дисфункцией ЛЖ [Е/А = 0,69 (0,58÷1,17) у женщин с АГ, ДЛП, АО и НТГ, против 0,95 (0,81÷1,29) в группе К; p = 0,001] и снижением интегрального систолического индекса ремоделирования [ИСИР = 98,67 (77,11÷106,69) в

группе 3 и 104,87 (94,88; 112,32) в контрольной группе; $p = 0,001$].

В группе женщин с АГ, ДЛП, АО и впервые выявленным СД 2 типа диастолическая дисфункция характеризовалась наибольшей выраженностью: статистически значимое снижение как IVRT [78 (64÷89) мс против 90 (80÷104) мс в группе К; $p = 0,01$], E/A [0,95 (0,81÷1,29) в группе К и 0,73 (0,66÷1,24) в группе 4; $p = 0,001$], так и DecT [в группе К = 199 (176÷220) мс и 220 (198÷240) в группе 4; $p = 0,01$]. Также, установлено (табл. 2), что у пациенток с впервые выявленным СД 2 типа ФВ была существенно более низкой, чем в контрольной группе [62 (55,69÷70,3)% против 68,3 (65÷71,5)%; $p = 0,05$].

При анализе структурно-геометрических особенностей миокарда ЛЖ в этой группе, было также отмечено увеличение КСР [32 (28÷35) мм против 29 (27÷31) мм в группе К, $p = 0,001$], КСО [44,13 (28÷59) мм против 32,5 (28÷38) мм в группе К, $p = 0,02$], КДОИ [65,06 (58,68÷80,26) против 58,61 (52,24÷66,69) в группе К, $p = 0,05$], КСОИ [27,08 (19,44÷37,44) против 18,63 (15,9÷21,17) в группе К, $p = 0,05$]. При этом значения ММЛЖ и ИММЛЖ/ $p^{2.7}$ не имели статистически значимых отличий от группы контроля (табл. 3), несмотря на то, что последний показатель считается более чувствительным в диагностике гипертрофии ЛЖ у пациентов с избыточным весом и ожирением [436]. Полагая, что полученный результат мог быть связан с тем, что тяжесть состояния пациенток этой группы периодически побуждала их к самостоятельному, более или менее длительному приему каких-либо лекарственных препаратов, способных влиять на значения изучавшихся показателей, был проведен более детальный расспрос пациентов, подтвердивший это предположение. Установив данный факт и исключив из анализа результатов пациенток, ситуационно принимавших иАПФ или β -адреноблокаторы для снижения АД, мы получили статистически значимое отличие ИММЛЖ [118,73 (92÷134,07) против 100,57 (89,86÷121,19) в группе К; $p = 0,05$]. Это позволяет считать, что даже нерегулярное лечение иАПФ или β -адреноблокаторами могло оказать «антиремоделирующее» влияние. В то же время, установлен-

ное максимальное значение МСс в группе 4 [195,65 (164,16÷218,78) дин/м² в сравнении с 146,64 (133,71÷166,62) дин/м² в группе контроля; $p = 0,01$] при наименьшем систолическом утолщении ЗСЛЖ [ТЗС ЛЖс = 10,7 (10,2÷13) мм и 15 (14÷16) мм в контрольной группе; $p = 0,02$] и ФВ [62 (55,69÷70,3)% и 68,3 (65÷71,5) % в группе К, $p = 0,05$] свидетельствуют о изначально дезадаптивном характере процессов структурно-функциональной перестройки ЛЖ у пациенток с МС в дебюте СД 2 типа.

Обращает внимание, что при пошаговом множественном регрессионном анализе, проведенном с учетом возраста, гликемии, АД и ожирения, независимыми предикторами снижения ФВ явились ОТ – интегральный показатель абдоминального ожирения и инсулинорезистентности ($R^2 = 0,069$; $\beta = -0,26$; $p = 0,003$;) и ЧСС – общеизвестный функциональный фактор ($R^2 = 0,12$; $\beta = -0,23$; $p = 0,007$); предикторами увеличения ИММЛЖр - САД ($R^2 = 0,11$; $\beta = 0,33$; $p = 0,0001$) и возраст ($R^2 = 0,16$; $\beta = 0,23$; $p = 0,008$), а предикторами увеличения МСс – САД ($R^2 = 0,11$; $\beta = 0,33$; $p = 0,0001$) и уровень глюкозы ($R^2 = 0,2$; $\beta = 0,31$; $p = 0,0001$). Для показателя, характеризующего степень участия дилатации полости ЛЖ в процессе компенсации гемодинамики (МСс/КСОИ), независимыми предикторами его уменьшения явились ИМТ ($R^2 = 0,32$; $\beta = 0,57$; $p = 0,001$) и уровень глюкозы ($R^2 = 0,37$; $\beta = 0,25$; $p = 0,004$), а для показателя ФВ/МСс (адекватность систолической функции нагрузке) – лишь уровень глюкозы ($R^2 = 0,09$; $\beta = -0,34$; $p = 0,01$), ИМТ ($R^2 = 0,15$; $\beta = -0,23$; $p = 0,02$) и САД ($R^2 = 0,19$; $\beta = -0,21$; $p = 0,03$).

Наращение МСс/КСОИ отражает также раннюю тенденцию к дилатации полости для поддержания адекватного выброса, и обратная связь его с уровнем глюкозы весьма демонстративна. Логично полагать, что именно инсулинрезистентность - основа формирования абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена - является ключевым звеном нарастания систолического миокардиального стресса, дезадаптивного ремоделирования камеры, снижения насосной функции сердца и вносит наиболее существенный вклад в раннее развитие сердечной недостаточности у пациентов с МС.

Полученные результаты являются наглядной иллюстрацией выдвинутой проф. Aaron I. Vinik на 65-й научной сессии Американской диабетической ассоциации, посвященной МС [420], гипотезы «тикающих часов», согласно которой риск сердечно-сосудистых катастроф, ассоциированных с нарушениями гликемии, появляется гораздо раньше, чем диагностируется СД 2 типа.

4.4.3. Корреляционные отношения между структурно-геометрическими параметрами левых отделов сердца и показателями углеводного обмена

При изучении корреляционных отношений между структурно-геометрическими параметрами левых отделов сердца и традиционными показателями углеводного обмена установлено (табл. 4.10), что у пациенток еще на ранней стадии МС (без СД 2 типа) появлялась прямая связь между постпрандиальным уровнем глюкозы крови и сферичностью ЛП ($r = 0,568$; $p = 0,001$), а также между HbA_{1c} и $ИММЛЖ_p$ ($r = 0,352$; $p = 0,05$). Учитывая наличие связи HbA_{1c} с ИКДР ($r = 0,364$; $p = 0,048$), можно ожидать, что дальнейший рост уровня HbA_{1c} в данной клинической группе приведет к увеличению не только массы миокарда ЛЖ, но и его полости.

Повышение уровня С-пептида в крови у пациенток с МС без СД 2 типа, характеризующее функциональную сохранность β -клеток и активацию инсулинопосредуемых анаболических процессов, ассоциировалось с изменением геометрии ЛП с нарастанием его ИС ($r = 0,516$; $p = 0,004$), а также с увеличением $ИММЛЖ_p$ ($r = 0,490$; $p = 0,006$). Установленная при этом достоверная взаимосвязь уровня С-пептида с размером ЛП ($r = 0,404$; $p = 0,027$) и с ИОМ ($r = -0,404$; $p = 0,027$) свидетельствует о возможности развития увеличения ЛП, и преобладании гипертрофии левого желудочка над его дилатацией при нарастании С-пептидемии.

Таблица 4.10

Зависимость структурно-геометрических параметров левых камер сердца от показателей углеводного обмена у женщин с метаболическим синдромом

Группы Признаки	Группа МС без СД 2 типа (n = 30)					Группа МС с СД 2 типа (n = 21)			
	Глюкоза	ОГГТ	С-пептид	ИРИ	НОМА-IR	Глюкоза	С-пептид	ИРИ	НОМА-IR
ЛП, см	-	-	0,404	-	-	-	-	-	-
	-	-	0,027	-	-	-	-	-	-
ИС ЛП, Усл. ед.	-	0,568	0,516	-	-	-	-	-	-
	-	0,001	0,004	-	-	-	-	-	-
ИКДР, см	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИКСР, см	-	-	-	-	-	0,528	-	-	0,481
	-	-	-	-	-	0,029	-	-	0,051
ИКДО, мл	-	0,372	-	-	-	0,587	0,494	-	0,608
	-	0,043	-	-	-	0,013	0,044	-	0,010
ИКСО, мл	-	-	-	-	-	-	0,502	-	0,516
	-	-	-	-	-	-	0,040	-	0,034
ИММЛЖ _s , г/см ²	-	-	-	-	-	-	-	0,588	0,704
	-	-	-	-	-	-	-	0,013	0,002
ИММЛЖ _p , г/м	-	-	0,490	-	-	-	-	-	0,607
	-	-	0,006	-	-	-	-	-	0,010
ИОМ, мл/г	-	-	-0,404	-	-	-	-	-	-
	-	-	0,027	-	-	-	-	-	-

Анализом корреляционных отношений объемных показателей ЛЖ и его массы с изучавшимися параметрами углеводного обмена в группе с МС и СД 2 типа установлены наиболее сильные положительные связи с величиной НОМА-IR, а ИКДО с уровнем ИРИ ($r = 0,494$; $p = 0,044$) и НОМА-IR ($r = 0,608$; $p = 0,010$), отражающими уровень инсулина в крови и степень инсулинорезистентности и, соответственно, метаболическую несостоятельность β -оксибутиратного шунта. Этому не противоречит ни отсутствие в группе больных СД 2 типа зависимости ИММЛЖ от уровня С-пептида, ни наличие связи ИММЛЖ_s с ИРИ ($r = 0,588$; $p = 0,013$) и НОМА-IR ($r = 0,704$; $p = 0,002$), равно как и ИММЛЖ_p с НОМА-IR ($r = 0,607$; $p = 0,010$), которые могут указывать на снижение влияния инсулина и повышение (в условиях нарастающей инсулинорезистентности) роли инсулиноподобных факторов роста в формировании гипертрофии миокарда при МС и СД 2 типа, концентрация которых при СД 2 типа с гипертрофией ЛЖ, согласно данным Pauliks L.V. et al. (1999), увеличена [318].

Таким образом, уже на ранней стадии МС повышение уровня гликемии и инсулинемии приводило к увеличению массы миокарда ЛЖ, а, учитывая выявленные взаимосвязи, дальнейшее прогрессирование гиперинсулинемии и инсулинорезистентности - к увеличению размеров и сферичности ЛП.

Поскольку в последнее время в диагностике ранних нарушений углеводного обмена и висцеральных поражений у пациентов с гипергликемией большое значение придается гликозилированному гемоглобину (HbA_{1c}), повышенный уровень которого выявлен у 72% обследованных пациентов с МС при нормогликемии натощак, был проведен анализ корреляционных отношений между уровнем HbA_{1c} и параметрами ремоделирования сердца, который показал (табл. 4.11, рис. 4.1 – 4.2) наличие статистически достоверной прямой связи между уровнем HbA_{1c} и МСс ($r = 0,46, p < 0,01$) и обратной – между HbA_{1c} и ФВ/МСс ($r = - 0,38, p < 0,01$).

Таблица 4.11

Корреляционные связи между уровнем гликозилированного гемоглобина и параметрами ремоделирования сердца

Корреляционные связи	R (Spearman)
HbA _{1c} & ММЛЖ	0,11
HbA _{1c} & ИММЛЖ	0,07
HbA _{1c} & ИММЛЖр	0,06
HbA _{1c} & МСс	0,46*
HbA _{1c} & МСд	0,23
HbA _{1c} & ОТС	-0,002
HbA _{1c} & МСс/КСОИ	-0,06
HbA _{1c} & МСд/КДОИ	0,008
HbA _{1c} & ФВ/МСс	-0,38*
HbA _{1c} & ФВ/МСд	-0,28

* - $p < 0,01$

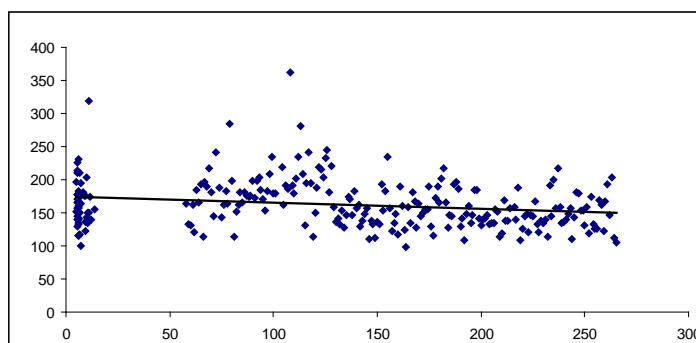


Рис. 4.1. Корреляционные связи уровня HbA_{1c} и систолического миокардиального стресса

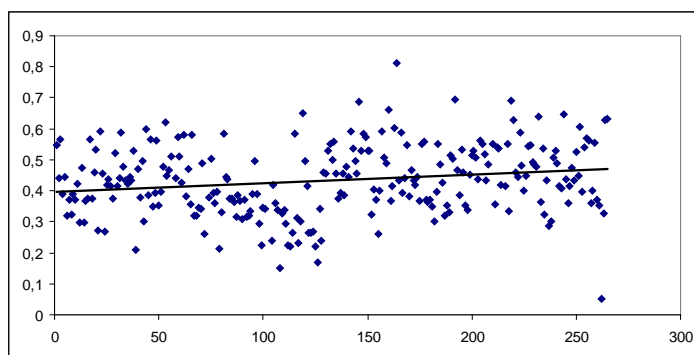


Рис. 4.2. Корреляционные связи уровня HbA_{1c} и ФВ/МСс

Полученные результаты представляются достаточно логичными, поскольку известно, что уровень HbA_{1c} , показывая какой была концентрация глюкозы в предшествующие 4–8 недель и какой была степень компенсации углеводного обмена на протяжении этого периода, свидетельствует также о возможности участия в развитии органических поражений одного из наиболее важных патологических механизмов гипергликемии - неферментативной реакции связывания глюкозы с белками или липидами артериальной стенки (гликозилирования) [213]. При присоединении глюкозы функции белка могут нарушаться из-за изменения заряда белковой молекулы, из-за нарушения ее конформации или из-за блокирования активного центра. Некоторые из ранних продуктов гликозилирования длительно живущих белков, в том числе коллагена, подвергаясь серии превращений в необратимые конечные продукты гликозилирования (AGEs), уменьшают эластичность тканей [498].

Известно также, что повышенный уровень HbA_{1c} связан с патологически повышенной индукцией провоспалительных цитокинов (особенно IL 6, роль которого в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний сегодня общеизвестна) и, соответственно, с повышением базового уровня hsCRP, являющегося маркером субклинического воспаления [337, 169, 451, 480]. Этим объясняется выявленная связь изменений структурно-функциональных показателей сердца и сосудов микроциркуляторного русла с уровнем HbA_{1c} и hsCRP.

От того, какие именно белки и в какой степени гликозилированы, зависит, какие именно осложнения возникнут и насколько тяжелыми они будут. Для обобщенных оценок таких рисков применяется измерение обобщенного показателя гипергликемии – концентрации HbA_{1c} [190, 284, 445, 508]. К сожалению, до настоящего времени не установлены пороговые значения HbA_{1c}, после которых резко повышается риск смерти от макроvascularных заболеваний [492], хотя известно, что повышение уровня HbA_{1c} на 1% (и у мужчин и у женщин) в возрасте от 45 до 79 лет связано с повышением риска общей смертности на 20–30%, даже в отсутствие диагностированного диабета [172], а также то, что у пациентов с уровнем hsCRP > 4, 4 мг/л и HbA_{1c} > 6,2% самые высокие риски коронарных событий [454]. В этой связи установленный нами достоверно более высокий уровень кардиоваскулярного риска и риска летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа, даже при менее чем 10-летней его продолжительности и компенсированности углеводного обмена на момент исследования, свидетельствует о правомерности постановки вопроса о пересмотре вопроса о нормативных значениях уровня гликозилированного гемоглобина (в первую очередь, у «недиабетиков»), поднимающегося сегодня и другими исследователями [26, 209, 508, 296, 280].

Установленная связь ремоделирования сердца с HbA_{1c} послужила поводом для изучения ассоциации не только изменений каждого из структурно-функциональных показателей сердца и микроциркуляторного русла, но и кардиоваскулярного риска ¹⁹ с уровнем HbA_{1c} у 21 больного с впервые выяв-

¹⁹ Кардиоваскулярный риск (КВР) и риск летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (РЛИ) рассчитывался с помощью калькулятора КВР, разработанного М. Bennett (London School of Hygiene and tropical medicine, 2004). Расчет КВР (в %) для больных СД 2 типа проводился с учетом возраста, пола, роста, оценки факта курения, уровня систолического АД, общего холестерина, креатинина плазмы, данных о ГЛЖ.

ленным СД 2 типа и у 20 больных компенсированным СД 2 типа ($HbA1c < 6,2\%$) при его длительности 10 лет и более. Контрольную группу составили добровольцы (21 чел.) сопоставимого возраста без СД 2 типа.

Сравнительная характеристика групп больных СД 2 типа различной длительности, которые на момент проведения исследования были компенсированы по углеводному обмену, и группы контроля приведена в таблице 4.12.

Таблица 4.12

Характеристика групп больных сахарным диабетом 2 типа различной длительности и лиц «контроля» ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа, (n = 21)	Впервые выявленный СД 2 типа (n = 21)	СД 2 типа длительностью ≥ 10 лет (n = 20)
	к	1	2
Возраст, годы	48,3 \pm 5,6	48,2 \pm 2,8	53,1 \pm 1,8
Лечение, годы	-	4,7 \pm 2,0	14,6 \pm 3,7
КВР, %	26,6 \pm 5,8	38,5 \pm 3,8*	38,6 \pm 5,6*
РЛИ, %	0,7 \pm 0,4	2,1 \pm 0,8*	2,2 \pm 1,1*
АД сист., мм рт. ст.	118,2 \pm 2,3	131,6 \pm 10,2*	135,5 \pm 12,0*
АД ср мм рт. ст.	95,8 \pm 5,5	103,9 \pm 5,6*	105,7 \pm 7,0*
С-пептид, нг/мл	2,2 \pm 0,7	2,1 \pm 1,1	1,7 \pm 0,7
ИРИ, мМЕ/л	12,2 \pm 3,7	17,9 \pm 7,4*	17,6 \pm 6,4*
HbA1c, %	5,1 \pm 0,5	6,1 \pm 0,3*	6,2 \pm 0,3*
ГН, ммоль/л	5,2 \pm 0,2	6,7 \pm 0,5*	7,2 \pm 0,3*
ОХ, ммоль/л	4,9 \pm 0,4	5,5 \pm 0,9*	5,7 \pm 0,6*
ЛП-НП, ммоль/л	1,74 \pm 0,4	2,2 \pm 0,7*	2,5 \pm 0,7*
ЛП-ВП, ммоль/л	1,18 \pm 0,1	1,2 \pm 0,3	1,2 \pm 0,3
ТГ, ммоль/л	1,5 \pm 0,4	2,1 \pm 0,7*	2,4 \pm 0,8*
СРБ ультра, мг/л	0,7 \pm 0,3	2,9 \pm 1,7*	3,1 \pm 1,1*
СЭБ, г/сут	0,01 \pm 0,001	0,1 \pm 0,08*	0,3 \pm 0,1*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой

Обе группы больных СД 2 типа, даже в состоянии компенсации углеводного обмена (уровень гликозилированного гемоглобина - $HbA1c < 6,2\%$), отличались от группы контроля по большинству исследованных показателей, за исключением возраста, ЛПВП и уровня С-пептида. Несмотря на то, что уровень $HbA1c$ в группах больных СД 2 типа был в пределах референтных значений, он все же был достоверно выше контрольных ($6,1 \pm 0,3$ и $6,2 \pm 0,3$ против $5,1 \pm 0,5$, $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$), равно как и гликемия нато-

щак (ГН): $6,7 \pm 0,5$ и $7,2 \pm 0,3$ против $5,2 \pm 0,2$, $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$.

Больные СД 2 типа отличались также достоверно более высокими, чем в группе контроля, цифрами САД ($131,9 \pm 5,6$ и $135,5 \pm 12,0$ против $118,2 \pm 2,3$; $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$), АД_{ср} ($103,9 \pm 5,6$ и $105,7 \pm 7,0$ против $95,8 \pm 5,5$; $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$), ИРИ ($17,9 \pm 7,4$ и $17,6 \pm 6,4$ против $12,2 \pm 3,7$; $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$), значениями большинства биохимических параметров крови - ОХ ($5,5 \pm 0,9$ и $5,7 \pm 0,6$ против $4,9 \pm 0,4$; $p_{к-1} = 0,007$, $p_{к-2} = 0,0001$), уровню ЛПНП ($2,2 \pm 0,7$ и $2,5 \pm 0,7$ против $1,74 \pm 0,4$; $p_{к-1} = 0,01$, $p_{к-2} = 0,001$) и ТГ ($2,1 \pm 0,7$ и $2,4 \pm 0,8$ против $1,5 \pm 0,4$; $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$) и суточной уроекскреции белка (СЭБ) ($0,1 \pm 0,08$ и $0,3 \pm 0,1$ против $0,01 \pm 0,001$; $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$). По величине последнего показателя более неблагоприятной представлялась группа больных СД 2 типа с длительностью заболевания ≥ 10 лет ($0,1 \pm 0,08$ против $0,3 \pm 0,1$; $p_{1-2} = 0,0001$).

Уровень СРБ-ультра (hsСРБ) в группах СД 2 типа также был выше, чем в контрольной группе ($2,9 \pm 1,7$ и $3,1 \pm 1,1$ против $0,7 \pm 0,3$; $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$). Обращает особое внимание выявленный в обеих группах больных СД 2 типа достоверно более высокий (даже в условиях компенсации по углеводному обмену) уровень кардиоваскулярного риска – КВР ($38,5 \pm 3,8$ и $38,6 \pm 5,6$ против $26,6 \pm 5,8$; $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$) и риска летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний – РЛИ ($2,1 \pm 0,8$ и $2,2 \pm 1,1$ против $0,7 \pm 0,4$, $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$).

ЭХО-КГ исследованием больных СД 2 типа, компенсированных по углеводному обмену, установлено (табл. 4.13) значительное отличие большинства структурно-функциональных показателей сердца от контрольных величин, за исключением УО и ФВ.

Изменения касались как левых отделов сердца (ЛП $3,62 \pm 0,2$ и $3,78 \pm 0,3$ против $3,4 \pm 0,1$; $p_{к-1} = 0,01$, $p_{к-2} = 0,0001$; ТМП $1,08 \pm 0,1$ и $1,08 \pm 0,1$ против $0,9 \pm 0,09$; $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$; ТЗС ЛЖ $1,03 \pm 0,08$ и $1,04 \pm 0,1$ против $0,9 \pm 0,07$; $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$; ММЛЖ $173,47 \pm 40,2$ и $181,10 \pm 37,2$ против $155,5 \pm 31,3$; $p_{к-1} = 0,02$, $p_{к-2} = 0,004$), так и правых (ПП $3,27 \pm 0,3$ и $3,46 \pm 0,3$ против $3,2 \pm 0,1$; $p_{к-2} = 0,006$; ПЗРПЖ $2,30 \pm 0,2$ и $2,32 \pm 0,3$

против $1,9 \pm 0,1$; $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,000$; ТППЖ $0,52 \pm 0,07$ и $0,53 \pm 0,05$ против $0,3 \pm 0,04$; $p_{к-1} = 0,000$, $p_{к-2} = 0,0001$).

Таблица 4.13

Структурно-функциональные показатели сердца ($M \pm \sigma$) в группах компенсированного сахарного диабета 2 типа различной длительности и «контроля»

Показатель	Контрольная группа, (n = 21)	Впервые выявленный СД 2 типа (n = 21)	Группа СД ≥ 10 лет (n = 20)
	к	1	2
ЛП, см	$3,4 \pm 0,1$	$3,62 \pm 0,2^*$	$3,78 \pm 0,3^*$
ТМП, см	$0,9 \pm 0,09$	$1,08 \pm 0,1^*$	$1,08 \pm 0,1^*$
ТЗС ЛЖ, см	$0,9 \pm 0,07$	$1,03 \pm 0,08^*$	$1,04 \pm 0,1^*$
УО, мл	$74,2 \pm 11,6$	$73,17 \pm 12,6$	$74,95 \pm 15,2$
ФВ, %	$62,0 \pm 7,5$	$63,85 \pm 6,5$	$61,13 \pm 8,0$
ММЛЖ, г	$155,5 \pm 31,3$	$173,47 \pm 40,2^*$	$181,10 \pm 37,2^*$
ПП, см	$3,2 \pm 0,1$	$3,27 \pm 0,3$	$3,46 \pm 0,3^*$
ПЗРПЖ, см	$1,9 \pm 0,1$	$2,30 \pm 0,2^*$	$2,32 \pm 0,3^*$
ТППЖ, см	$0,3 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,07^*$	$0,53 \pm 0,05^*$

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой

Кроме того, группы СД 2 типа различались между собой по величине ЛП, размеры которого при компенсированном СД 2 типа продолжительностью ≥ 10 лет были достоверно большими ($3,62 \pm 0,2$ и $3,78 \pm 0,3$; $p_{1-2} = 0,03$).

Проведенный в каждой из групп корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи размеров ЛП с КВР и РЛИ. Последние были взаимосвязаны также с ТМП, ПЗРПЖ и ТППЖ, в то время как ОТС, ПП и ТППЖ у больных с впервые выявленным СД 2 типа находились в прямой зависимости от СЭБ. Более чем 10-летняя продолжительность СД 2 типа характеризовалась появлением дополнительных взаимосвязей: КВР и РЛИ - с ММЛЖ, СЭБ - с ПП и ТППЖ, а также HbA1c и ГН с ТППЖ, что косвенно указывало на возможность более частых и продолжительных периодов нестойкой компенсации углеводного обмена при большей продолжительности заболевания. Это подтвердилось результатами проведенного регрессионного анализа: если в группе больных с впервые выявленным СД 2 типа на формирование структурно-функциональных измене-

ний сердца влияли ИРИ, С-пептид, СЭБ, ОХ и ЛП-ВП, то у больных с более чем 10-летней продолжительностью заболевания роль С-пептида и ИРИ нивелировалась, а значимое влияние приобретали HbA_{1c}, ГН и показатели микроциркуляции, в частности ИРВ, которые, несмотря на удовлетворительные показатели углеводного обмена на момент исследования, уже были изменены.

При проведении сравнительного анализа показателей микроциркуляции в группах больных СД 2 типа и «контроля» и было установлено (табл. 4.14), что, несмотря на удовлетворительные показатели углеводного обмена, в обеих группах микроциркуляция была существенно нарушена: имело место достоверное повышение извитости микрососудов - ИАВ ($1,27 \pm 0,07$ против $1,16 \pm 0,04$; $p_{к-1} = 0,0001$, $p_{к-2} = 0,0001$), ОИИ ($0,159 \pm 0,02$ и $0,171 \pm 0,02$ против $0,142 \pm 0,01$; $p_{к-1} = 0,005$, $p_{к-2} = 0,0001$), ИРВ ($300,57 \pm 34,0$ и $308,20 \pm 22,6$ против $282,5 \pm 8,9$; $p_{к-1} = 0,04$, $p_{к-2} = 0,001$), СУРВ ($73,35 \pm 0,02$ против $73,37 \pm 0,01$; $p_{к-1} = 0,003$, $p_{к-2} = 0,0001$) и достоверное снижение интенсивности кровотока в микроциркуляторном русле: ИИК ($0,0025 \pm 0,0001$ и $0,0024 \pm 0,0001$ против $0,0026 \pm 0,0001$; $p_{к-1} = 0,000$, $p_{к-2} = 0,0001$).

Таблица 4.14

Показатели микроциркуляции ($M \pm \sigma$) в группах компенсированного сахарного диабета 2 типа различной длительности и «контроля»

Показатель	Контрольная группа, (n = 21)	Впервые выявленный СД 2 типа (n = 21)	Группа СД ≥ 10 лет (n = 20)
	к	1	2
ИАВ, у.е.	$1,16 \pm 0,04$	$1,27 \pm 0,07^*$	$1,27 \pm 0,07^*$
ОИИ, у.е.	$0,142 \pm 0,01$	$0,159 \pm 0,02^*$	$0,171 \pm 0,02^*$
ИИК, мм/сек	$0,0026 \pm 0,0001$	$0,0025 \pm 0,0001^*$	$0,0024 \pm 0,0001^*$
ИРВ, мкм	$282,5 \pm 8,9$	$300,57 \pm 34,0^*$	$308,20 \pm 22,6^*$
СУРВ, град.	$73,37 \pm 0,01$	$73,35 \pm 0,02^*$	$73,35 \pm 0,02^*$

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой

Выявленные структурно-функциональные изменения сердца и микрососудистого русла и установленные взаимосвязи их с уровнем HbA_{1c} и hsCRP

представляются достаточно логичными, даже при компенсированности углеводного обмена при СД 2 типа, равно как и выраженность этих изменений от продолжительности заболевания, ассоциирующейся с более частыми и продолжительными периодами нестойкой компенсации углеводного обмена.

Согласно экспериментальным данным, при сахарном диабете развитие диабетической кардиопатии состоит из двух этапов: короткого периода инициальной фазы и длительной модификации метаболизма с прогрессированием хронического миокардиального повреждения - увеличением жесткости стенки ЛЖ [454] и увеличением фракции нерастворимого коллагена с разрастанием соединительной ткани [284]. Изменение структуры коллагена и эластина, нарушающее их способность к распаду, приводит к накоплению последних в миокарде, что является одной из причин увеличения его толщины и нарушения сердечной релаксации, типичной для диабетического сердца [166, 508].

Полученные результаты свидетельствуют, во-первых, о том, что структурно-функциональные изменения сердца и сосудов микроциркуляторного русла у больных СД 2 типа, будучи интимно связанными с механизмами развития и прогрессирования СД 2 типа, имеют принципиально иной характер, нежели у пациенток с АГ, сочетающейся с ДЛП, и нарушения углеводного обмена вызывают наиболее неблагоприятные сдвиги в характере ремоделирования ЛЖ сердца. Во-вторых, каким бы сомнениям не подвергалось существование МС [247, 340], они являются основой повышенного кардиоваскулярного риска, включая риск летальных исходов. Маркером повышенного кардиоваскулярного риска и риска летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных СД 2 типа, даже при компенсированном состоянии углеводного обмена, может служить гликозилированный гемоглобин. Установленное повышение кардиоваскулярного риска и риска летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных СД 2 типа при референтных значениях гликозилированного гемоглобина указывает на целесообразность предлагаемого сегодня некоторыми исследователями пересмотра нормативных его значений и перспективность определения уровня HbA1c для выявле-

ния доклинической стадии СД 2 типа [282 , 386], т.е. среди «недиабетиков».

Из полученных результатов также следует, что как медикаментозные, так и немедикаментозные методы терапии, направленные на нормализацию уровня гликозилированного гемоглобина и восстановление чувствительности тканей к инсулину, могут замедлять темпы структурно-функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе пациентов с МС и СД 2 типа и, соответственно, препятствовать развитию ХСН.

4.4.4. Выделение основных предикторов структурного ремоделирования левых отделов сердца при различных стадиях метаболического синдрома

Для уточнения выраженности взаимосвязи отдельных параметров МС и структурных показателей сердца с учетом других факторов, а также выделения наиболее сильного предиктора изменения тех или иных параметров ремоделирования и определения доли его влияния нами были также проанализированы модели множественной регрессии. Зависимыми переменными являлись ЭхоКГ показатели, независимыми – показатели углеводного обмена и абдоминального ожирения; для учета воздействия таких факторов как возраст, АД и ЧСС, они также вводились в анализируемые модели (табл. 4.15).

При анализе предикторов изменения геометрии ЛП с помощью пошаговой регрессии установлено, что наибольшее независимое влияние на размеры ЛП в группе с МС без СД 2 типа оказывали ИЖМТ, в меньшей степени - возраст обследованных ($\beta = 0,419$; $p = 0,013$ и $\beta = 0,385$; $p = 0,021$). Поскольку дилатация ЛП может быть опосредована нарушением процессов расслабления ЛЖ и повышением давления в ЛП, была проанализирована модель с включением параметров диастолической функции, что не повлияло на достоверность зависимости размера ЛП от ИЖМТ.

Коэффициенты множественной регрессии для размера левого предсердия у пациенток с метаболическим синдромом

Группы	Модели	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 89)	параметры ожирения, углеводного обмена, возраст, параметры диастолической функции	ИЖМТ	0,042	0,419	0,013	42,3%
		Возраст	0,015	0,385	0,021	
МС с СД 2 типа (n = 21)	параметры ожирения, углеводного обмена, возраст, параметры диастолической функции, САД, ДАД	ИМТ	0,027	0,493	0,044	24,3%

Примечание: Здесь и далее значение p критерия Фишера (F) < 0,05; **F** – фактор максимального влияния; **B** – нестандартизованный коэффициент уравнения регрессии; β – стандартизованный коэффициент регрессии; **p** – достоверность коэффициента; **R²** – предсказательная ценность модели.

Достоверные отличия размеров ЛП пациентов с МС без СД 2 типа и контрольной группы отсутствовали, однако, выявленная тенденция дает основание полагать, что при дальнейшем накоплении жировой ткани возможно увеличение ЛП.

Аналогичный анализ зависимости размеров ЛП у пациентов с СД 2 типа показал, что наиболее сильным предиктором увеличения ЛП в этой группе, даже после введения в модель параметров диастолической функции, явился ИМТ ($\beta = 0,493$; $p = 0,044$).

Увеличение сферичности ЛП (табл. 4.16) у пациенток с МС без СД 2 типа независимо и в наибольшей степени определялось нарастанием ИЖМТ ($\beta = 0,528$; $p = 0,003$).

Влияние ИЖМТ принимало характер тенденции при введении в модель параметров трансмитрального потока, что, вероятно, свидетельствует, что в наибольшей степени на геометрию ЛП оказывала влияние диастолическая дисфункция ЛЖ; вторым по силе связи параметром, определяющим ИС ЛП, явилось количество жира в организме (ЖСКТ).

Таблица 4.16

Коэффициенты множественной регрессии для ИС левого предсердия у пациенток с «нормогликемическим» метаболическим синдромом

Группа	Модели	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 89)	параметры ожирения, углеводного обмена, возраст, САД, ДАД	ИЖМТ	0,010	0,528	0,003	27,9%
	параметры ожирения, углеводного обмена, возраст, САД, ДАД, параметры диастолической функции	Е/А	-0,114	-0,579	0,001	33,6%

Исследование взаимосвязей ИКДР ЛЖ (табл. 4.17) позволило установить в качестве наиболее сильной и независимой связь с ИМТ ($\beta = 0,593$; $p = 0,001$) у пациенток с МС без СД 2 типа²⁰. Это позволяет предполагать, что дальнейшее увеличение массы тела, вероятно, приведет к увеличению полости ЛЖ.

Таблица 4.17

Коэффициенты пошаговой множественной регрессии для ИКДР у пациенток с «нормогликемическим» метаболическим синдромом

Группа	Модель	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 89)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	ИМТ	0,02	0,593	0,001	35,1%

Независимым предиктором увеличения ИКДО ЛЖ у женщин с СД 2 типа (табл. 4.18) явилась концентрация глюкозы в крови ($\beta = 0,664$; $p = 0,0004$).²¹

Если в первом случае увеличение размера ЛЖ можно объяснить растущей преднагрузкой пропорциональной выраженности ожирения, то увеличение ИКДО при СД 2 типа определяется негативным действием гипергликемии на сердечную мышцу посредством «глюкозотоксичности», сопровождающейся гликозилированием белков миокардиоцитов [336], и конечных про-

²⁰ Для пациентов с СД 2 типа достоверную модель построить не удалось, вероятно, из-за большого количества факторов, обуславливающих увеличение размеров ЛЖ.

²¹ У пациентов с МС без СД 2 типа, возможно, из-за отсутствия выраженных изменений объемных показателей ЛЖ, значимой модели получено не было.

дуктов гликооксидации, представляющих собой белково-липидные комплексы с провоспалительным действием [301 , 508].

Таблица 4.18

Коэффициенты пошаговой множественной регрессии для ИКДО у пациенток с метаболическим синдромом

Группа	Модель	F	B	β	p	R ²
МС с СД 2 типа (n = 21)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	глюкоза	8,628	0,664	0,004	44,1%

При анализе связей ИММЛЖ_p и параметров МС было установлено (табл. 4.19), что независимыми предикторами увеличения ИММЛЖ_p в группе обследованных с МС без СД 2 типа, является только ЖСКТ ($\beta = 0,573$; $p = 0,001$).

Таблица 4.19

Коэффициенты пошаговой множественной регрессии для ИММЛЖ_p у пациенток с метаболическим синдромом

Группы	Модели	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 89)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	ЖСКТ	1,582	0,573	0,001	32,8%
МС с СД 2 типа (n = 21)	параметры ожирения, углеводного обмена, возраст, САД, ДАД	НОМА-IR	0,867	0,382	0,083	44,6%
		ДАД	0,815	0,470	0,037	

С помощью полученных при составлении уравнения коэффициентов было рассчитано, что в группе обследованных с МС без СД 2 типа при увеличении САД на 10 мм рт.ст. ИММЛЖ_p увеличивается на 3,3 г/м^{2,7} (95% ДИ: 0,4-6,2) г/м^{2,7}, а при увеличении ЖСКТ на 10% ИММЛЖ_p - на 16 г/м^{2,7} (95% ДИ: 12-20) г/м^{2,7}. Для более наглядного представления о влиянии композиции тела на процессы гипертрофии ЛЖ у обследованных нами пациенток было определено влияние САД 140 мм рт. ст. (нормотоник) по сравнению с САД 180 мм рт. ст. (гипертоник) на ИММЛЖ_p и ЖСКТ 22% (нормальное содержание жировой ткани в организме) против 50% (избыток) (Рис. 4.3).

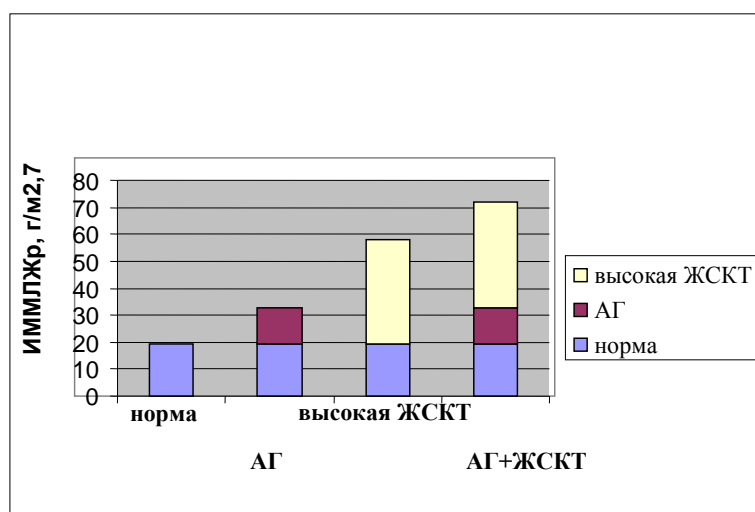


Рис. 4.3. Предсказанные значения ИММЛЖ_p при нормальном и повышенном САД и при нормальной и повышенной ЖСКТ у пациенток с МС без СД 2 типа. Норма – САД 140 мм рт. ст., ЖСКТ 22%; АГ – САД 180 мм рт. ст., ЖСКТ 22%; высокая ЖСКТ – САД 140 мм рт.ст., ЖСКТ 50%; АГ+ЖСКТ – САД 140 мм рт. ст., ЖСКТ – 50%.

При САД 180 мм рт. ст. и нормальном содержании жира в организме у пациентки с МС без СД 2 типа рассчитанный ИММЛЖ_p составит 35,5 г/м^{2.7}, тогда как при нормальном АД и повышенном содержании жира – 58,1 г/м^{2.7}, соответственно сочетание гипертензии и увеличения ПСЖО будет оказывать суммарное влияние на ИММЛЖ_p, который составит 71,3 г/м^{2.7}. Приводимая иллюстрация показывает, что эффект избытка жировой ткани вдвое превышает эффект АГ.

При исследовании уравнения регрессии в группе с СД 2 типа определялась достоверная зависимость ИММЛЖ_p от выраженности инсулинорезистентности ($\beta = 0,486$; $p = 0,048$), принимавшая характер тенденции при учете уровня ДАД ($\beta = 0,382$; $p = 0,083$). Это может свидетельствовать о наибольшей достоверности влияния гемодинамических механизмов в формировании гипертрофии ЛЖ в данной клинической группе и, в меньшей степени - инсулинорезистентности.

Таким образом, при СД 2 типа на процессы гипертрофии ЛЖ более значимое влияние оказывает АГ и инсулинорезистентность, которая на додиабете-

тической стадии МС менее выражена, а поэтому более важную роль играет ожирение, в частности количество жировой ткани. Это подтверждает гипотезу о метаболической активности адипоцитов и их роли в процессах ремоделирования камер сердца. Сильная зависимость ИИММЛЖ_p от ЖСКТ в какой-то мере может быть объяснена секрецией жировой тканью некоторых адипокинов (лептин, адипонектин, резистин, висфатин) [444], провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6), участвующих в гипертрофии миокардиоцитов [202].

Согласно исследованию K. Selthofer-Relatić et al. (2008) концентрация лептина является независимым от уровня АД фактором риска гипертрофии ЛЖ у пациенток с ожирением [304] и четко взаимосвязана с выраженностью ГЛЖ у мужчин [409]. К тому же, проникая в центральную нервную систему, лептин повышает активность симпатической нервной системы и РААС [340, 457, 363]. С другой стороны, он может оказывать и прямое митогенное действие на кардиомиоциты. Так, например, в экспериментах Rajarugohitam V. et al. (2003) и Tajmir P. et al. (2004) установлено, что повышенный уровень лептина стимулировал гипертрофию изолированных кардиомиоцитов ЛЖ [490, 359], а годом позже Perego L. et al. (2005) установили наличие рецепторов к лептину в кардиомиоцитах человека и выявили четкую и независимую от АД связь массы миокарда ЛЖ с уровнем лептина [356].

В жировой ткани также синтезируются все компоненты РААС [302], которые, попадая в системный кровоток, повышают АД [254, 243]. Более того, Gorzelniak et al. (2002) было показано, что в адипоцитах женщин с ожирением повышена экспрессия генов ренина, ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина II [299]. Эти данные позволяют предположить, что отмечающаяся параллельно накоплению жировой массы активация РААС, кроме увеличения постнагрузки (за счет повышения периферического сопротивления) и повышения преднагрузки (в результате задержки натрия и воды в сосудистом русле), может оказывать и прямой пролиферативный эффект на

миокардиоциты посредством активации ангиотензиновых рецепторов 1 типа.

Резистин является маркером и, вероятно, медиатором воспаления, активирует макрофаги, и, возможно, стимулирует пролиферацию соединительной ткани в стенке ЛЖ [216]. Адипонектин, единственный адипокин, количество которого снижается пропорционально накоплению жировой ткани, напротив уменьшает пролиферацию [207].

Стимуляция гипертрофии миокарда при избыточном накоплении жировой ткани подтверждается данными исследований, проведенных Lauer M.S. et al. [483 , 350], Karason K. et al. [309] и Woodiwiss A.J. et al. [398], которые отмечают увеличение толщины стенок ЛЖ с тенденцией к формированию концентрической гипертрофии при увеличении массы тела за счет жировой ткани.

Таким образом, развитие гипертрофии миокарда в ответ на увеличение жировой ткани обусловлено не только гемодинамическим факторами, но и метаболическими и гормональными воздействиями самих адипоцитов.

При МС с СД 2 типа наибольшее влияние на развитие гипертрофии ЛЖ оказывали уровень ДАД и ИР. Влияние ИР опосредуется активацией инсулином рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1 в миокарде, участвующего в процессах гипертрофии миокарда [318], и повышением выработки адипокинов в миокарде, которые стимулируют пролиферацию не только кардиомиоцитов, но и соединительнотканного матрикса (за счет поддержания хронического воспаления), и, кроме того, увеличением стимулирующего гипертрофию миокарда действия ангиотензина II [250]. Известно также, что гиперинсулинемия оказывает прямой митогенный и анаболический эффекты на миокард посредством стимуляции фосфорилирования рибосомного белка S6 и синтеза пептида, необходимого для перевода клеток, находящихся в фазе G I митотического цикла, в фазу S [119].

Имеющаяся в литературе противоречивость сведений о зависимости ММЛЖ и ММЛЖ [327 , 176] от индекса инсулинорезистентности и уровня инсулинемии, вероятно, объясняется различием методов исследования (от-

сутствие стандартизованного подхода к оценке ИР, суждение о ней одними авторами по уровню С-пептида, других – по уровню ИРИ) и неоднородностью исследуемых групп, в которые входили пациенты с нормальной массой тела и с ожирением, с различным состоянием углеводного обмена и АД.

Не исключено, что при СД 2 типа определенную роль в развитии гипертрофии ЛЖ роль играет гипергликемия, как фактор активации фосфолипазы D и протеинкиназы C [411], участвующих в пролиферации кардиомиоцитов. Вместе с тем, отсутствие зависимости ИММЛЖ от уровня С-пептида при установленной связи с ИРИ косвенно указывает на возможность участия инсулиноподобных факторов роста в формировании ГЛЖ у пациенток с СД 2 типа. В пользу такого механизма явствует выявленное Pauliks L.V. et al. [318] увеличение экспрессии гена инсулиноподобного фактора роста-1 при гипертрофии ЛЖ.

Установленная с помощью модели пошаговой множественной регрессии наиболее сильная связь ЖСКТ с ИММЛЖ_p у пациенток с МС без СД 2 типа указывает на то, что в ранней стадии МС, для которой характерно лишь накопление висцерального жира, гипертрофия ЛЖ обусловлена особыми свойствами жировой ткани, а последующее формирование инсулинорезистентности и ассоциированной с нею АГ определяет возрастание их роли, которая максимально проявляется при СД 2 типа. Этот факт интересен и с точки зрения практической медицины, поскольку ориентирует на важность ранней редукции массы тела и последующего контроля АД и инсулинорецепторной чувствительности тканей [163, 510].

4.5. Взаимосвязи структурно-геометрических параметров правых отделов сердца и компонентов метаболического синдрома

4.5.1. Корреляционные отношения между структурно-геометричес-

кими параметрами правых отделов сердца и показателями абдоминального ожирения

При исследовании зависимостей структурно-геометрических показателей правых отделов сердца от показателей абдоминального ожирения установлено (табл. 4.20), что у пациенток с МС без СД 2 типа размеры ПП, а также толщина передней стенки ПЖ зависели от ИМТ ($r = 0,368$; $p = 0,049$; $r = 0,395$; $p = 0,031$ и $r = 0,717$; $p = 0,001$) и ИЖМТ ($r = 0,374$; $p = 0,045$ и $r = 0,671$; $p = 0,008$), а ТПС ПЖ – ещё и от ЖСКТ ($r = 0,493$; $p = 0,044$).

Увеличение отношения ОТ/ОБ сопровождалось увеличением ИКДР ПЖ как у женщин с МС без СД 2 типа, так и при СД 2 типа ($r = 0,352$; $p = 0,017$ и $r = 0,558$; $p = 0,020$). Размеры ПП у пациенток с СД 2 типа имели тенденцию к увеличению при нарастании ИМТ ($r = 0,504$; $p = 0,055$).

Таблица 4.20

Зависимость структурно-геометрических параметров правых камер сердца от антропометрических показателей у женщин с метаболическим синдромом

Группы Признаки	Группа МС без СД 2 типа (n = 30)					Группа МС с СД 2 типа (n = 21)	
	ЖСКТ	ИЖМТ	ИМТ	ОТ	ОТ/ОБ	ОТ/ОБ	ИМТ
ПП, см	-	0,374	0,368	-	-	-	0,504
	-	0,045	0,049	-	-	-	0,055
ИКДР ПЖ, см	-	-	-	-	0,352	0,558	-
	-	-	-	-	0,017	0,020	-
ТПС ПЖ, см	0,493	0,671	0,717	0,596	-	-	-
	0,044	0,008	0,001	0,012	-	-	-

Соотношение Е/А ПЖ, отражающее диастолическую функцию ПЖ, у пациенток с МС без СД 2 типа зависело от большинства параметров абдоминального ожирения: ЖСКТ ($r = 0,502$, $p = 0,04$), ИЖМТ ($r = 0,576$; $p = 0,016$), ИМТ ($r = 0,517$; $p = 0,033$) и ОТ ($r = 0,659$; $p = 0,004$).

Таким образом, увеличение общей массы тела и жировой его составляющей у пациентов с МС без СД 2 типа сопровождалось утолщением передней стенки ПЖ. Несмотря на то, что у пациентов этой группы не было выявлено достоверного увеличения размеров ПП и ПЖ, логично полагать, что при

дальнейшем нарастании ИМТ и ИЖМТ возможно развитие дилатации ПП, а накопление жировой клетчатки в абдоминальной области может привести к увеличению ИКДР ПЖ и развитию эксцентрического типа ремоделирования ПЖ. Нарушение диастолической функции ПЖ в данной группе ассоциировалось с увеличением каждого из показателей абдоминального ожирения, но в большей степени - с ОТ.

У пациентов с МС и СД 2 типа наблюдались сходные закономерности: увеличение ПП находилось в прямой связи с ИМТ, а дилатация ПЖ - с величиной отношения ОТ/ОБ.

4.5.2. Корреляционные отношения между структурно-геометрическими параметрами правых отделов сердца и показателями углеводного обмена

Структурно-геометрические параметры правых отделов сердца, как следует из таблицы 4.21, у пациенток с МС без СД 2 типа зависели от уровня глюкозы крови, так ТПС ПЖ увеличивалась при нарастании уровня глюкозы после нагрузки ($r = 0,551$; $p = 0,027$).

Таблица 4.21

Зависимость структурно-геометрических параметров правых камер сердца от показателей углеводного обмена у женщин с метаболическим синдромом

Группы Признаки	Группа МС без СД 2 типа (n = 30)			Группа МС с СД 2 типа (n = 21)
	глюкоза	НbA1c	ОГГТ	ИРИ
ПП, см	0,408	-	0,391	-
	0,028	-	0,036	-
ИКДР ПЖ, см	0,518	0,338	-	-
	0,033	0,005	-	-
ТПС ПЖ, см	-	-	0,533	0,551
	-	-	0,028	0,027

Выявленные взаимосвязи размеров ПП и ПЖ от уровня гликемии позволяют предположить, что при нарастании тощачевой ($r = 0,408$; $p = 0,028$) и постпрандиальной гликемии ($r = 0,391$; $p = 0,036$) у пациентов с МС без СД 2

типа возможно увеличение ПП, а тощаковой гликемии и уровня HbA1c – ИКДР ПЖ ($r = 0,518$; $p = 0,033$ и $r = 0,338$; $p = 0,005$; соответственно).

Таким образом, у пациенток с МС без СД 2, уровни глюкозы натощак и при проведении ОГГТ, несмотря на то, что они находились в пределах нормы (ВОЗ, 1999), были взаимосвязаны с процессами структурно-геометрического ремоделирование правых отделов сердца.

У пациенток МС и СД 2 типа процессы гипертрофии ПЖ и нарушении его диастолической функции находились в зависимости от выраженности инсулинорезистентности и сопровождающей ее инсулинемии.

4.5.3. Выделение основных предикторов структурного ремоделирования правых отделов сердца в динамике метаболического синдрома

При анализе влияния параметров МС на размеры ПП (табл. 4.22) у пациенток с МС без СД 2 типа установлено, что наилучшим предиктором расширения полости ПП являлось увеличение гликемии натощак ($\beta = 0,421$; $p = 0,023$).

Таблица 4.22

Коэффициенты множественной регрессии для правого предсердия у пациенток с метаболическим синдромом

Группа	Модель	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 30)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	глюкоза	0,318	0,421	0,023	17,8%

Вероятно, что при нарастании гликемии у пациентов данной клинической группы возможно развитие и дилатации ПП. Для группы с МС с СД 2 типа качественную модель построить не удалось, вероятно, из-за невозможности выделения ведущего фактора ремоделирования ПП при СД 2 типа. Наибольшая достоверность связи размеров ПП с состоянием углеводного обмена отчасти объясняется метаболическими особенностями ПП, характеризую-

щимися преимущественно гликолитическим механизмом обеспечения его энергией [135, 156], что определяет большую чувствительность ПП к инсулинорезистентности, активирующей более кислородоёмкий оксibuтиратный путь образования АТФ, при котором субстратом служат жирные кислоты, избыточные в организме пациентов с МС.

ИКДР ПЖ у пациентов с МС без СД 2 типа в наибольшей степени был связан с ОТ/ОБ ($\beta = 0,369$; $p = 0,006$). Следует заметить, что при введении в модель ФВ ЛЖ, эта зависимость ослаблялась, что, вероятно, свидетельствует об опосредованном влиянии ожирения на процессы дилатации ПЖ, в том числе и через снижение насосной функции ЛЖ (табл. 4.23). Возможно, отсутствие отличий размеров ПЖ от контрольной группы у пациентов с МС без СД 2 типа, может объясняться сохранностью систолической функции ЛЖ.

Таблица 4.23

Коэффициенты множественной регрессии для ИКДР правого желудочка у пациенток с метаболическим синдромом

Группы	Модели	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 30)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	ОТ/ОБ	1,252	0,369	0,006	15,7%
	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст, ФВ	ФВ	-0,013	-0,405	0,005	16,4%
МС с СД 2 типа (n = 21)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст, ФВ	глюкоза	0,121	0,614	0,009	37,7%

У женщин с МС и СД 2 типа основным предиктором увеличения ИКДР ПЖ явился уровень гликемии натощак ($\beta = 0,614$; $p = 0,009$), достоверность которого сохранялась и при введении в модель ФВ ЛЖ.

Таким образом, аналогично с ЛЖ, дилатация ПЖ у пациентов с МС без СД 2 типа в наибольшей степени зависела от выраженности ожирения, а при СД 2 типа – от уровня контроля гликемии.

Наиболее сильным независимым предиктором увеличения ТПС ПЖ (табл. 4.24) у пациентов с МС без СД 2 типа оказалась ЖСКТ ($\beta = 0,569$; $p = 0,017$).

Достоверность взаимосвязи количества жировой ткани и ТПС ПЖ не изменялась и при учете в модели регрессии выраженности гипертрофии ЛЖ. Данный факт может быть объяснен влиянием адипокинов на структуру и функцию ПЖ, что подтверждается данными исследования Tritos N.A. et al. [168] о независимом влиянии концентраций грелина и лептина плазмы при ожирении на размеры лишь ПЖ, индекс его массы и фракцию выброса. Полученные результаты согласуются с данными Masaidi M. et al. [351] о влиянии ожирения на толщину стенки ПЖ, хотя наилучшим предиктором гипертрофии ПЖ при АГ с ожирением авторами позиционируется ИМТ.

Таблица 4.24

Коэффициенты множественной регрессии для ТПС ПЖ у женщин с МС

Группы	Модели	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 30)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	ЖСКТ	0,10	0,569	0,017	32,3%
МС с СД 2 типа (n = 21)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	ИРИ	0,03	0,584	0,018	34,1%

Примечание: те же коэффициенты и при добавлении в модели ИММЛЖ_p, ФВ ЛЖ

В группе пациенток с МС и СД 2 типа наибольшее влияние на ТПС ПЖ оказывал уровень ИРИ ($\beta = 0,584$; $p = 0,018$), что может объясняться, аналогично гипертрофии миокарда ЛЖ, пролиферативным действием инсулина и инсулиноподобных факторов роста на миокард.

Таким образом, при анализе взаимосвязи структурно-геометрических показателей камер сердца и составляющих МС у пациенток без СД 2 типа и с наличием СД 2 выявило разницу в ведущих факторах ремоделирования.

У пациенток с МС без СД 2 типа увеличение размеров и сферичности ЛП в наибольшей степени ассоциировалось с увеличением жировой массы тела, независимо от воздействия других параметров МС (вероятно, ведущим фактором увеличения размеров ЛП у них является задержка жидкости в жировой

ткани с увеличением ОЦК и нарастанием перегрузки объемом), в то время как при СД 2 типа в наибольшей степени они определялись величиной ИМТ.

Выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ определялась теми же факторами: основным предиктором увеличения ИММЛЖ_р у пациенток с МС без СД 2 типа являлась ЖСКТ, тогда как при СД 2 типа – выраженность инсулинорезистентности, и увеличение САД с повышением ОПСС.

Показатели геометрии ПЖ также в наибольшей степени зависели от выраженности ожирения и композиции тела у пациенток на ранней стадии МС, а при наличии СД 2 типа – от уровня гликемии и гиперинсулинемии.

Таким образом, ремоделирование сердца при МС, являющееся изначально адаптивным процессом, направленным на приспособление к изменяющимся условиям гемодинамики, характеризуется многофакторностью. Выявленные нами «ведущие» предикторы ремоделирования действуют содружественно с другими факторами, например, с вегетативной дисфункцией, влияние которой детально изучено С.Ю.Дашутиной [41], дисфункцией эндотелия, значение которой показано в исследовании Р.В.Серебренникова [110], а также с наследственной предрасположенностью и рядом других, менее изученных.

Полученные результаты позволяют считать, что меры профилактики и прогрессирования структурно-геометрического ремоделирования камер сердца при МС должны начинаться при ещё сохранном углеводном обмене, быть направлены на редукцию жировой составляющей в композиции тела (включая висцеральную) и дополняться при развитии СД 2 типа адекватным контролем гликемии, в том числе посредством восстановления чувствительности тканей к инсулину.

4.6. Взаимосвязи параметров систолической функции левого желудочка и компонентов метаболического синдрома

4.6.1. Корреляционные отношения между параметрами систоличе-

ской функции левого желудочка и показателями абдоминального ожирения

При анализе взаимосвязей показателей абдоминального ожирения и параметров систолической функции ЛЖ были выявлены корреляции как с классическими индексами ожирения, так и с увеличением содержания жира в композиции тела (табл. 4.25).

Таблица 4.25

Зависимость ЭХО-КГ показателей систолической функции левого желудочка от антропометрических параметров у женщин с метаболическим синдромом

Группы Признаки	Группа МС без СД 2 типа (n = 89)				Группа МС с СД 2 типа (n = 21)				
	ЖСКТ	ИЖМТ	ИМТ	ОТ	ЖСКТ	ИЖМТ	ИМТ	ОТ	ОТ/ОБ
ИКДО, мл/м ²	-	-	-	-	0,470	-	-	-	0,585
	-	-	-	-	0,057	-	-	-	0,014
ИКСО, мл/м ²	-	-	-	-	-	0,569	0,544	-	0,656
	-	-	-	-	-	0,017	0,024	-	0,004
ИУО, мл/м ²	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ЧСС, уд/мин	0,595	0,591	0,480	0,430	-	-	0,522	0,542	-
	0,001	0,001	0,007	0,018	-	-	0,038	0,030	-
МО, л	0,440	0,487	0,399	0,350	-	-	-	-	-
	0,015	0,006	0,029	0,058	-	-	-	-	-
ФВ, %	-0,394	-0,507	-0,457	-0,355	-0,474	-0,694	-0,768	-	-0,617
	0,031	0,004	0,011	0,054	0,054	0,002	0,0001	-	0,008
СИ, л/м ²	-	-	-	-	-	-	-0,584	-	-
	-	-	-	-	-	-	0,014	-	-
ISF, %	-0,438	-0,549	-0,461	-	-	-0,694	-0,761	-	-0,661
	0,015	0,002	0,010	-	-	0,002	0,0001	-	0,004
VCF, сек ⁻¹	-0,525	-0,619	-0,503	-0,388	-	-0,578	-0,640	-	-
	0,003	0,0001	0,005	0,037	-	0,015	0,006	-	-
КСС, дин/см ²	-	0,416	0,480	-	-	-	-	-	0,679
	-	0,028	0,010	-	-	-	-	-	0,003

Среди всех параметров абдоминального ожирения наиболее сильная отрицательная корреляция с такими показателями сократительной функции ЛЖ как ФВ ($r = -0,507$; $p = 0,004$), ISF ($r = -0,549$; $p = 0,002$) и VCF ($r = -0,619$; $p = 0,0001$) определялась с ИЖМТ.

Учитывая наличие взаимосвязей ИЖМТ и с параметрами геометрии ЛЖ у пациенток с МС без СД 2 типа, логично полагать, что прогрессирование ожирения, с увеличением жировой составляющей в композиции тела, будет

сопровождаться дальнейшей структурной перестройкой ЛЖ и снижением его сократительной функции, т.е. переходом от адаптивного ремоделирования к дезадаптивному с развитием систолической дисфункции.

Влияние накопления жировой ткани на систолическую функцию ЛЖ, возможно, реализуется в том числе и через изменение обменных процессов в миокарде под влиянием увеличивающейся продукции адипокинов. Так Atkinson L. et al. [180] было показано, что лептин увеличивает долю жирных кислот в процессах метаболизма миокардиоцитов, а Peterson L. et al. [249] выявили, что при ожирении у молодых женщин также повышается активность оксibuтиратного цикла с окислением жирных кислот, что ведет к увеличению потребности в кислороде (образование АТФ при использовании жирных кислот, а не глюкозы требует больших количеств кислорода) и снижению сократительной функции ЛЖ.

Напряжение стенки ЛЖ в конце систолы у пациенток с МС без СД 2 типа нарастало при увеличении ИМТ ($r = 0,416$; $p = 0,028$), и ИЖМТ ($r = 0,480$; $p = 0,010$), что указывает на вероятность формирования неблагоприятного типа геометрии ЛЖ с высоким напряжением стенок и дальнейшим расширением камеры ЛЖ при увеличении массы тела, а в особенности жирового компонента у женщин с МС без СД 2 типа.

Такой объемный показатель ЛЖ как ИКДО у пациентов с СД 2 типа был связан с количеством жира в организме ($r = 0,47$; $p = 0,057$) и выраженностью абдоминального ожирения, определяемого по отношению ОТ к ОБ ($r = 0,585$; $p = 0,014$) что, вероятно, связано с увеличением преднагрузки за счет гипертрофии жировой ткани. При анализе корреляций были выявлены отрицательные взаимосвязи параметров, отражающих сократительную способность ЛЖ и индексов абдоминального ожирения. Так ФВ зависела с высокой достоверностью и силой связи как от классических параметров ожирения: (ИМТ: $r = -0,768$; $p = 0,0001$ и ОТ/ОБ: $r = -0,617$; $p = 0,008$), так и от ИЖМТ ($r = -0,694$; $p = 0,002$). Показатели сократительной способности ЛЖ, ISF и VCF,

коррелировали с ИМТ ($r = -0,761$; $p = 0,0001$ и $r = -0,640$; $p = 0,006$) и ИЖМТ ($r = -0,694$; $p = 0,002$ и $r = -0,578$; $p = 0,015$), а с ISF было взаимосвязано и соотношение ОТ/ОБ ($r = 0,661$; $p = 0,004$).

Согласно полученным результатам, прогрессирование ожирения у пациентов с МС и СД 2 типа, в большей степени увеличение ИМТ, может сопровождаться нарушением систолической функции ЛЖ.

Появление достоверных связей параметров систолической функции с типом распределения жировой клетчатки у пациентов с СД 2 типа, может свидетельствовать об увеличении вклада в ремоделирование сердца при МС адипокинов, в большей мере продуцируемых висцеральными жировыми клетками, т.е. у пациентов с СД 2 типа и МС нарастают проявления адипозопатии (по Vays H. et al.) [187, 188]. Подтверждением данному факту является и наличие взаимосвязи КСС у женщин с МС и СД 2 типа только с ОТ/ОБ ($r = 0,679$; $p = 0,003$).

Увеличение частоты пульса при нарастании выраженности абдоминального ожирения (ОТ, масса тела, ИМТ) и жирового компонента композиции тела (ЖСКТ и ИЖМТ) (r от 0,418 до 0,530, при $p < 0,004$), может быть объяснено активацией симпатической нервной системы при сопутствующей ожирению гиперинсулинемии на уровне ядер гипоталамуса [178] и действия адипокинов, в частности лептина, активация рецепторов к которому в гипоталамусе ведет к активации симпатического отдела [305].

4.6.2. Корреляционные отношения между параметрами систолической функции ЛЖ и показателями углеводного обмена

При анализе корреляций показателей систолической функции ЛЖ и параметров углеводного обмена (табл. 4.26), выявлено достоверная отрицательная взаимосвязь уровня глюкозы после нагрузки у женщин с МС без СД 2 типа с ФВ ($r = -0,373$, $p = 0,042$) и VCF ($r = -0,409$, $p = 0,028$) на фоне положительной связи с ИКДО ($r = 0,372$; $p = 0,043$).

Несмотря на отсутствие достоверных отличий показателей как сократительной, так и насосной функции ЛЖ от величин в контрольной группе, у женщин на ранней стадии МС значения их были взаимосвязаны с постпрандиальной гликемией.

Таблица 4.26

Зависимость ЭХО-КГ показателей систолической функции левого желудочка от параметров углеводного обмена у женщин с метаболическим синдромом

Группы Признаки	Группа МС без СД 2 типа (n = 89)				Группа МС с СД 2 типа (n = 21)			
	ОГГТ	НbA1c	С-пептид	НОМА-IR	глюкоза	С-пептид	ИРИ	НОМА-IR
ИКДО, мл/м ²	0,372	-	-	-	0,587	0,494	-	0,608
	0,043	-	-	-	0,013	0,044	-	0,010
ИКСО, мл/м ²	-	-	-	-	-	0,502	-	0,516
	-	-	-	-	-	0,040	-	0,034
ИУО, мл ²	-	-	-	-	-	-	-	0,499
	-	-	-	-	-	-	-	0,041
ЧСС, уд/мин	0,624	-	0,526	-	-	-	-	-
	0,0001	-	0,003	-	-	-	-	-
МО, л	-	0,421	0,417	-	-	-	-	-
	-	0,021	0,022	-	-	-	-	-
ФВ, %	-0,373	-	-	-	-	-	-	-0,494
	0,042	-	-	-	-	-	-	0,044
СИ, л/м ²	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
ISF, %	-	-	-	-	-	-	-	-0,481
	-	-	-	-	-	-	-	0,051
VCF, сек ⁻¹	-0,409	-	-	-0,390	-	-	-0,520	-0,503
	0,028	-	-	0,037	-	-	0,033	0,040
КСС, дин/см ²	-	-	-	-	0,604	-	-	-
	-	-	-	-	0,010	-	-	-

Данные результаты могут свидетельствовать о том, что еще при отсутствии клинических критериев для определения нарушений углеводного обмена, у пациентов с МС, вероятно, запускаются процессы гликирования белков (что подтверждается и достоверно более высоким уровнем НbA1c по сравнению с контролем у пациентов с МС без СД 2 типа). В результате этого сократительная способность ЛЖ снижается как за счет изменения сократительных белков миокардиоцита, так и опосредовано за счет нарушения микроциркуляции сердечной мышцы. Последнее обусловлено гликированием

белков сосудистой стенки и нарушение функции эндотелия из-за непосредственного токсического действия гипергликемии [361], в результате чего нарушается эндотелийзависимое расслабление сосудов [277] и развивается вазоконстрикция, а в дальнейшем ремоделирование сосудов [89]. Это ведет к снижению доставки кислорода, что на фоне повышенной потребности в нем (за счет активации оксидативного окисления в условиях инсулинорезистентности) создает условия для энергодефицитного состояния с развитием систолической дисфункции.

Учитывая отрицательную корреляцию ИРИ и VCF ($r = -0,390$; $p = 0,037$), при прогрессировании гиперинсулинемии в данной группе пациентов возможно снижение VCF, что может объясняться нарушением метаболизма сердечной мышцы в условиях снижения чувствительности к инсулину с повышением свободных жирных кислот в системном кровотоке, что ведет к увеличению доли β -окисления в обменных процессах кардиомиоцитов, ингибированию активного переноса аденозина в митохондрии со снижением концентрации АТФ в миокарде. Данное предположение подтверждается выявленной четкой связью между выраженностью инсулинорезистентности с долей жирных кислот в обменных процессах миокардиоцитов и выраженностью сократительной дисфункции у молодых женщин с ожирением в исследовании Peterson L. et al. [249].

При анализе взаимосвязей показателей углеводного обмена и параметров систолической функции ЛЖ в группе с СД 2 типа было выявлено, что при нарастании степени инсулинорезистентности, можно ожидать снижения как насосной, так и сократительной функции ЛЖ. Так НОМА-IR коррелировал с ФВ ($r = -0,494$, $p = 0,044$) и VCF ($r = -0,503$; $p = 0,040$), ИКДО ($r = 0,608$; $p = 0,01$) и ИУО ($r = 0,499$; $p = 0,041$). Уровень гликемии у пациентов с СД 2 типа был взаимосвязан с КСС ($r = 0,604$; $p = 0,01$).

4.6.3. Выделение основных предикторов нарушения систолической функции левого желудочка при метаболическом синдроме

При определении наиболее сильного предиктора снижения ФВ методом пошаговой регрессии (с включением в модель АД, возраста и показателей абдоминального ожирения и углеводного обмена) установлено (табл. 4.27), что у пациентов с МС без СД 2 типа на данный показатель сократимости ЛЖ независимо и в наибольшей степени влиял ИЖМТ ($\beta = -0,523$; $p = 0,003$), а у больных СД 2 типа – ИМТ ($\beta = -0,678$; $p = 0,002$).

Таблица 4.27

Коэффициенты множественной регрессии для фракции выброса у пациенток с метаболическим синдромом

Группы	Модели	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 89)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	ИЖМТ	-0,730	0,523	0,003	27,4%
МС с СД 2 типа (n = 21)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	ИМТ	-1,431	0,678	0,002	45,9%

Похожие тенденции были выявлены и при анализе взаимосвязи VCF с параметрами МС (табл. 4. 28). У пациенток с МС без СД 2 типа также наиболее сильным независимым предиктором снижения VCF явился ИЖМТ, а при СД 2 типа – ИМТ, влияние которого опосредовалось через гипертрофию ЛЖ.

Таблица 4.28

Коэффициенты множественной регрессии для VCF у пациенток с метаболическим синдромом

Группы	Модели	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 89)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст, ИММЛЖр	ИЖМТ	-0,056	-0,587	0,0001	52,8%
		Возраст	-0,013	-0,287	0,049	
МС с СД 2 типа (n = 21)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	ИМТ	-0,038	-0,542	0,025	29,4%
	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст, ИММЛЖр	ИММЛЖр	-0,013	-0,581	0,014	33,7%

ISF, как и все вышеперечисленные показатели сократительной функции ЛЖ у пациентов с МС без СД 2 типа, в наибольшей мере был связан с

ИЖМТ, независимо от других составляющих МС (табл. 4.29). У пациентов с СД 2 типа определяющим предиктором снижения ISF явился ИМТ.

Таблица 4.29

Коэффициенты множественной регрессии для ISF у пациенток с метаболическим синдромом

Группы	Модели	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 89)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	ИЖМТ	-0,556	-0,526	0,003	27,7%
МС с СД 2 типа (n = 21)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	ИМТ	-1,05	-0,685	0,002	46,9%

Несмотря на то, что у обследованных пациентов с МС не было выявлено снижения ФВ, VCF и ISF, учитывая выявленные зависимости, можно предположить, что при увеличении ИМЖТ у пациенток с МС без СД 2 типа и ИМТ – при СД 2 типа, будет снижаться сократительная способность ЛЖ.

Увеличение ИМТ, наиболее сильного предиктора КСС у женщин с МС без СД 2 типа, может привести к нарастанию напряжения стенок ЛЖ в систолу, тогда как при СД 2 типа увеличение миокардиального стресса можно ожидать при нарастании гликемии (табл. 4.30).

Таблица 4.30

Коэффициенты множественной регрессии для КСС у пациенток с МС

Группы	Модели	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 89)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	ИМТ	5,663	0,424	0,025	18,0%
МС с СД 2 типа (n = 21)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст	глюкоза	27,285	0,618	0,004	55,2%
		возраст	4,259	0,502	0,015	

Таким образом, у пациенток на ранней стадии МС основные показатели сократимости ЛЖ зависели в наибольшей степени от ЖСКТ, что вероятно

может быть объяснено воздействием избыточного жираотложения через адипокины на функцию кардиомиоцитов, что подтверждается экспериментальными данными о снижении сократимости миоцитов ЛЖ под действием лептина жировой ткани [357].

С другой стороны, повышенное количество жировой ткани может снижать сократительную способность миокарда через уменьшение чувствительности его к инсулину за счет повышенной циркуляции свободных жирных кислот, цитокинов воспаления, что объясняет данные ЭХО-КГ и эмиссионно-позитронной томографии миокарда, свидетельствующие об ассоциированном с инсулинорезистентностью снижением сократимости миокарда у молодых женщин с ожирением [249], а также Perseghin G. et al. [146], установившими при исследовании энергетического обмена миокардиоцитов у пациентов с изолированным ожирением нарушения, сходные с таковыми при СД 2 типа, ассоциировавшиеся со снижением отношения фосфокреатин/АТФ и прямо связанным с выраженностью инсулинорезистентности.

Учитывая полученные данные, для профилактики снижения систолической функции ЛЖ и развития ХСН у пациентов с МС основные воздействия должны быть направлены на снижение количества жировой ткани в организме в ходе мероприятий по нормализации массы тела.

4.7. Взаимосвязи параметров диастолической функции левого желудочка и компонентов метаболического синдрома

4.7.1. Корреляционные отношения между параметрами диастолической функции левого желудочка и показателями абдоминального ожирения

При анализе взаимосвязей параметров абдоминального ожирения и показателей диастолической функции у пациенток с МС без СД 2 типа (табл. 4.31) выявлено, что такой показатель жесткости камеры ЛЖ как отношение пиковых скоростей трансмитрального потока увеличивался сонаправлено с

нарастанием ИМТ, ОТ, ЖСКТ и ИЖМТ, причем наибольшая сила связи определялась с ИМЖТ ($r = 0,655$; $p = 0,0001$).

Таблица 4.31

Зависимость ЭХО-КГ показателей диастолической функции левого желудочка от антропометрических параметров у женщин с метаболическим синдромом

Группы Признаки	Группа МС без СД 2 типа (n = 89)				Группа МС с СД 2 типа (n = 21)
	ЖСКТ	ИЖМТ	ИМТ	ОТ	ОТ/ОБ
Е, м/с	-	-	-	-	-0,493
	-	-	-	-	0,044
А, м/с	0,544	-	0,585	0,495	-
	0,002	-	0,001	0,006	-
Е/А	-0,533	-0,655	-0,464	-0,397	-0,482
	0,003	0,0001	0,011	0,033	0,050
DT, с	0,485	0,601	0,409	0,375	-
	0,008	0,001	0,028	0,045	-
IVRT, с	-	0,409	-	-	-
	-	0,028	-	-	-
КДС, дин/см ²	0,437	-	-	-	0,633
	0,014	-	-	-	0,006

Сходные взаимосвязи были определены и для параметров, отражающих активное расслабление ЛЖ: DT и IVRT. DT также коррелировало со всеми показателями абдоминального ожирения, при максимальной выраженности взаимосвязи с ИМЖТ ($r = 0,601$; $p = 0,001$), а увеличение IVRT зависело только от ИЖМТ ($r = 0,409$; $p = 0,028$).

В отличие от описанной группы у пациентов с МС и СД 2 типа показатель активной релаксации пик Е был связан только с ОТ/ОБ ($r = -0,493$; $p = 0,0044$).

Такая же зависимость прослеживалась и при анализе Е/А, параметра, отражающего жесткость ЛЖ ($r = -0,482$; $p = 0,050$). При увеличении накопления жировой клетчатки в абдоминальной области у пациенток с СД 2 типа нарастал также и КДС ($r = 0,633$; $p = 0,006$).

Таким образом, у пациенток на ранней стадии МС показатели диастолической функции в наибольшей степени зависели от композиции тела, тогда как при МС и СД 2 типа от характера распределения жировой ткани. Сходные закономерности были выявлены и при анализе систолической функции, веро-

ятно, при прогрессировании МС с присоединением СД 2 типа, увеличивается вклад метаболически более активной висцеральной жировой клетчатки в процессы функционального ремоделирования ЛЖ, за счет повышения ее секреторной функции у пациентов с СД 2 типа, так как согласно исследованиям Rader D.J. et al. [413] и Hajer G.R. et al. [290], пациенты с СД 2 типа и ожирением имеют дисфункцию жировой ткани, характеризующуюся повышением секреции адипокинов.

4.7.2. Корреляционные отношения между параметрами диастолической функции левого желудочка и показателями углеводного обмена

При изучении зависимости выраженности диастолической дисфункции от состояния углеводного обмена у пациенток с МС без СД 2 типа (табл. 4.32) было выявлено, что еще на этапе отсутствия клинически значимого нарушения углеводного обмена при МС имелось достоверное отрицательное влияние повышения уровня гликемии натощак и после нагрузки на величину соотношения пиковых скоростей трансмитрального потока ($r = 0,468$; $p = 0,010$ и $r = -0,489$; $p = 0,007$).

Постпрандиальный уровень глюкозы также был связан с DT ($r = 0,383$; $p = 0,040$), что свидетельствует о возможности замедлении активного расслабления ЛЖ при дальнейшем снижении толерантности к глюкозе.

Подтверждением влияния гликемии у пациентов с МС без СД 2 типа на диастолическую функцию ЛЖ является и наличие связи такого интегрального показателя уровня глюкозы за достаточно продолжительное время, как HbA_{1c} и пиковой скорости E ($r = 0,505$; $p = 0,005$). На параметры, диастолической функции ЛЖ, такие как пиковая скорость A и DT оказывала влияние и гиперинсулинемия, сопровождающаяся увеличением С-пептида ($r = 0,435$; $p = 0,018$ и $r = 0,424$; $p = 0,022$). Такой параметр активной релаксации ЛЖ как IVRT увеличивался при нарастании гиперинсулинемии и инсулинорези-

стентности ($r = 0,487$; $p = 0,007$ и $r = 0,426$; $p = 0,021$).

Таблица 4.32

Зависимость диастолической функции от показателей углеводного обмена у женщин с метаболическим синдромом

Группы Признаки	Группа МС без СД 2 типа (n = 89)						Группа МС с СД 2 типа (n = 21)	
	глюкоза	ОГГТ	НbA1c	С-пептид	ИРИ	НОМА-IR	ИРИ	НОМА-IR
E, м/с	-	-	-0,505	-	-	-	-	-
	-	-	0,005	-	-	-	-	-
A, м/с	-	0,603	-	0,435	-	-	-	-
	-	0,001	-	0,018	-	-	-	-
E/A	-0,468	-0,489	-	-	-	-	-	-
	0,010	0,007	-	-	-	-	-	-
DT, с	-	0,383	-	0,424	-	-	-	0,497
	-	0,040	-	0,022	-	-	-	0,043
IVRT, с	-	-	-	-	0,487	0,426	0,642	0,610
	-	-	-	-	0,007	0,021	0,007	0,012

В то же время у пациенток с МС и СД 2 типа показатели активной релаксации ЛЖ, такие как DT и IVRT, зависели от выраженности инсулинорезистентности ($r = 0,497$; $p = 0,043$ и $r = 0,610$; $p = 0,012$), а IVRT и от сопутствующей ей гиперинсулинемии ($r = 0,642$; $p = 0,007$).

Таким образом, активная релаксация ЛЖ у пациентов с МС обеих клинических групп была связана с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, что, возможно, объясняется разобщением энергетических процессов в миокарде на фоне снижения чувствительности к инсулину, снижением поступления и окисления глюкозы кардиомиоцитами, а также повышением количества ионов Ca^{++} в сердечной мышце, что ведет к развитию диастолической дисфункции.

У пациенток с МС без СД 2 типа жесткость миокарда ЛЖ определялась уровнем гликемии, что, вероятно, может быть связано с нарушением функции микрососудистого русла и эндотелиальной дисфункцией в условиях постпрандиальных подъемов уровня глюкозы у пациентов с инсулинорезистентностью, с формированием ишемии миокарда, ведущей за собой пролиферацию соединительной ткани и снижение эластичности стенки ЛЖ. Влияние гипергликемии на эластические свойства стенок ЛЖ частично может

быть обусловлено стимуляцией роста соединительной ткани, из-за увеличения экспрессии белка CNN2 и внутриклеточных металлопротеиназ [219], а также способность молекул глюкозы образовывать «мостики» между молекулами коллагена, тем самым, увеличивая жесткость стенки ЛЖ [426].

4.7.3. Выделение основных предикторов нарушения диастолической функции левого желудочка при метаболическом синдроме у женщин

Учитывая большое количество достоверных зависимостей показателей диастолической функции и параметров МС, представилось необходимым выявление наиболее сильных предикторов изменения показателей жесткости и активного расслабления ЛЖ у пациентов с МС методом линейного пошагового регрессионного анализа с включением в модели возраста и показателей абдоминального ожирения, углеводного обмена, АД и ИММЛЖ_р.

У пациенток с МС без СД 2 типа нарушение соотношения пиковых скоростей E/A, характеризующее жесткость камеры ЛЖ, в наибольшей степени и независимо от остальных параметров МС определялось ОГГТ и в меньшей степени САД (табл. 4.33).

Это может свидетельствовать о том, что повышение постпрандиальной гликемии еще на ранних стадиях МС ведет посредством гликозилирования структурных белков миокарда к нарушению его коллагенового каркаса и снижению эластичности. Гликозилирование гемоглобина, приводя к гипоксии, стимулирует рост соединительнотканых элементов в стенке ЛЖ, еще более увеличивая ее жесткость. На фоне гипергликемии также накапливаются конечные продукты неферментного гликирования, вызывающие постпрандиальный оксидативный стресс даже у относительно здоровых лиц [453], ведущий к эндотелиальной дисфункции и, как это показано в упоминавшихся выше работах, к структурно-функциональным изменениям сердечной мышцы.

Коэффициенты множественной регрессии для Е/А у пациенток с метаболическим синдромом

Группы	Модели	F	B	β	p	R²
МС без СД 2 типа (n = 89)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст, ЧСС	ОГГТ	-0,229	-0,411	0,020	40,6%
		САД	-0,015	-0,344	0,049	
МС с СД 2 типа (n = 21)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст, ЧСС	ОТ/ОБ	-3,283	-0,515	0,041	26,5%

С другой стороны, у пациенток с МС и СД 2 типа наиболее сильным предиктором уменьшения Е/А являлось увеличение выраженности абдоминального ожирения. Отсутствие достоверных связей гликемии и параметров диастолической функции в данной клинической группе можно объяснить как широким диапазоном вариации уровней глюкозы у пациентов с СД 2 типа, определяющим снижение силы связи, так и различием соотношений механизмов, определяющихся инсулинорезистентностью и особыми свойствами жировой ткани, в том числе абдоминальной области.

Такой показатель жесткости камеры ЛЖ как DT у пациенток с МС без СД 2 типа в наибольшей степени определялся ЖСКТ, причем влияние повышенного содержания жира в организме, вероятно, опосредовалось увеличением массы миокарда ЛЖ, так как введение в модель ИММЛЖ_p ослабляло влияние ЖСКТ до уровня тенденции. Учитывая выявленную взаимосвязь ЖСКТ с ИММЛЖ_p, при дальнейшем накоплении жировой ткани у пациентов данной клинической группы, можно ожидать прогрессирование гипертрофии ЛЖ с увеличением жесткости его стенок.

DT у женщин с МС и СД 2 типа независимо и в большей степени было связано с выраженностью инсулинорезистентности (табл. 4.34), причем, так же как и в описанной группе пациенток без СД 2 типа, влияние нарушения чувствительности к инсулину на диастолическую функцию происходило через стимуляцию процессов гипертрофии ЛЖ, увеличивающую жесткость его стенок вследствие нарушения соотношения коллагена и мышечных волокон

в сторону соединительнотканного компонента [203].

Таблица 4.34

Коэффициенты множественной регрессии для ДТ у пациенток с метаболическим синдромом

Группы	Модели	F	B	β	p	R ²
МС без СД 2 типа (n = 89)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, ЧСС, возраст)	ЖСКТ	0,003	0,401	0,031	16,1%
	то же + ИММЛЖр	ИММЛЖр	0,002	0,624	0,0001	39,0%
МС с СД 2 типа (n = 21)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, ЧСС, возраст)	НОМА-IR	0,002	0,432	0,041	19,3%
	то же + ИММЛЖр	ИММЛЖр	0,001	0,562	0,019	31,5%

Таким образом, на фоне растущей ИР у пациентов данной клинической группы в перспективе можно ожидать дальнейшее увеличение массы миокарда ЛЖ с прогрессированием диастолической дисфункции.

При анализе взаимодействия параметров МС с показателем активного расслабления (IVRT) было выявлено (табл. 4.35), что предиктором его увеличения у пациенток с МС и СД 2 типа являлась гиперинсулинемия, что согласуется с теорией нарушения энергозависимых процессов в миокарде на фоне инсулинорезистентности при МС.

Таблица 4.35

Коэффициенты множественной регрессии для IVRT у пациенток с метаболическим синдромом

Группа	Модель	F	B	β	p	R ²
МС с СД 2 типа (n = 30)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст, ИММЛЖр	ИРИ	0,477	0,641	0,010	41,1%

Наиболее сильное независимое влияние на увеличение КДС у пациенток с МС без СД 2 типа оказывало количество жировой ткани в организме, тогда как при СД 2 типа значения КДС в наибольшей степени определялись характером распределения жировой клетчатки (табл. 4.36).

Таблица 4.36

Коэффициенты множественной регрессии для КДС у пациенток с метаболическим синдромом

Группы	Модели	F	B	β	p	R²
МС без СД 2 типа (n = 89)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст, ЧСС, ИММЛЖр	ЖСКТ	3,463	0,422	0,020	17,8%
МС с СД 2 типа (n = 21)	параметры ожирения, углеводного обмена, САД, ДАД, возраст, ЧСС, ИММЛЖр	возраст	5,367	0,526	0,016	54,1%
		ОТ/ОБ	434,438	0,447	0,035	

Из этого следует, что накопление жировой клетчатки на ранней стадии МС, а при присоединении СД 2 типа - увеличение общей массы тела сопровождается, несмотря на сопутствующее увеличение массы миокарда ЛЖ, повышенным напряжением его стенок, что свидетельствует о недостаточности компенсаторных процессов ремоделирования у данных групп пациентов, и может запускать процессы дилатации ЛЖ с формированием эксцентрической гипертрофии.

Таким образом, состояние диастолической функции ЛЖ у пациенток с МС без СД 2 типа в наибольшей степени определялось композицией тела обследованных и постпрандиальной гликемией, тогда как при СД 2 типа - инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, и, в меньшей степени, характером распределения жировой клетчатки. Следовательно, с целью предупреждения и замедления прогрессирования ХСН с диастолической дисфункцией ЛЖ у пациенток с МС без СД 2 типа основное внимание следует уделять редукции жировой массы тела. Учитывая, что даже на стадии сохранного углеводного обмена в данной группе пациентов уровень глюкозы после нагрузки являлся определяющим фактором повышения жесткости камеры ЛЖ, представляется целесообразным ограничение в питании продуктов с высоким гликемическим индексом. У больных СД 2 типа эти мероприятия должны дополняться адекватными мерами контроля гликемии и восстановления чувствительности тканей к инсулину.

4.8. Состояние микроциркуляции при метаболическом синдроме

4.8.1. Состояние микроциркуляции на различных стадиях метаболического синдрома

Поскольку обмен веществ, как и функция любого органа, в значительной степени определяются состоянием системной гемодинамики, зависящей от массы и структуры сердечной мышцы и сосудистой стенки, количества сосудов, образующих разветвленную сосудистую сеть с оптимальным для эффективного кровоснабжения её ветвлением [72], при изучении МС несомненный интерес представляет изучение состояния не только центральной гемодинамики, но микроциркуляции.

Из-за небольших размеров артериол и венул, изучение терминального звена сердечно-сосудистой системы до недавнего времени было прерогативой экспериментальных работ [128]. С появлением конъюнктивальной биомикроскопии (КБМ) - достаточно информативного и доступного метода исследования - детальная оценка состояния неглубоко расположенных и удобно ориентированных относительно исследуемой поверхности артериол, капилляров и венул стала возможной и в условиях клиники [136, 72]. Этот неинвазивный и простой в исполнении метод, отражающий системность поражения микроциркулярного русла (МЦР), позволяет судить о его состоянии при различных заболеваниях (цит. по Н.В.Крыловой и Т.М.Соболевой, 1986) [68]. Он представляется адекватным задачам настоящего исследования с появлением данных о том, что нарушение микроциркуляторного русла миокарда может быть одним из механизмов развития ХСН [479].

Все изложенное послужило поводом к проведению исследования состояния микроциркуляции у 45 пациенток²² в динамике развития МС методом компьютерной биомикроскопии [98].

В качестве контроля использовались показатели, характеризовавшие состояние МЦР у пятидесяти здоровых добровольцев [74]:

²² Исследование МЦР при МС у женщин было продиктовано нарастающей актуализацией проблемы в этой части популяции и малым представительством мужчин в выборке, сформированной по принципу случайности.

- *индексы, характеризующие архитектуру МЦР:*
 - индекс отношения длины артериолы к венуле (ИАВ), (норма = 1,15 – 1,16);
 - общий индекс извитости (ОИИ), (норма = 0,137 – 0,143);
 - индекс расстояния между ветвлениями (ИРВ), (норма = 280 – 284 мкм);
 - средний угол расхождения ветвей (СУРВ), (норма = 73,36° – 73,37°);
- *индекс, характеризующий внутрисосудистый кровоток:*
 - индекс интенсивности кровотока (ИИК), (норма = 0,002545 – 0,002546 мм/сек).

В группах пациентов с МС, независимо от наличия СД 2 типа, выявлялось (табл. 4.37) существенно превышавшее значения контрольной группы увеличение индекса отношения длины артериолы к венуле (для обеих групп, $p = 0,0001$). Общий индекс извитости у пациентов обеих групп также был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,001$ и $0,007$), достигая максимальной величины у больных с СД 2 типа.

Таблица 4.37

**Показатели микроциркуляции у женщин с метаболическим синдромом
и в контрольной группе**

Группы Признаки	Контрольная группа (к) (n = 51)	Группа без СД 2 типа (1) (n = 30)	Группа с СД 2 типа (2) (n = 20)	P (1-к)	P (2-к)	P (1-2)
ИАВ, усл. ед.	1,15 (1,15 ÷ 1,16)	1,25 (1,24 ÷ 1,26)	1,27 (1,22 ÷ 1,29)	0,0001*	0,0001*	0,079
ОИИ, усл. ед.	0,14 (0,13 ÷ 0,15)	0,17 (0,16 ÷ 0,17)	0,18 (0,16 ÷ 0,19)	0,001*	0,007*	0,020*
ИИК, мм/сек	0,0025 (0,0024 ÷ 0,0025)	0,0025 (0,0024 ÷ 0,0027)	0,0023 (0,0022 ÷ 0,0023)	0,374	0,0001*	0,0001*
ИРВ, мкм	282 (280 ÷ 283)	298 (293,75 ÷ 304,75)	327 (293 ÷ 334,5)	0,0001*	0,002*	0,023*
СУРВ, град.	73,35 (73,34 ÷ 73,37)	73,35 (73,34 ÷ 73,36)	73,39 (73,36 ÷ 73,41)	0,905	0,019*	0,002*

Аналогичной и достоверной динамикой характеризовался и индекс расстояния между ветвлениям. Индекс интенсивности кровотока и средний

угол расхождения ветвей отличались от значений контрольной группы ($p = 0,0001$ и $0,019$ соответственно) лишь у больных СД 2 типа.

Таким образом, архитектура микрососудов подвергается значительным изменениям (увеличение ИАВ, ОИИ) уже на стадии МС без СД 2 типа, в том числе с запустеванием МЦР (увеличение ИРВ). При присоединении СД 2 типа имеющиеся изменения микроциркуляции нарастают и появляются новые: снижение интенсивности кровотока по сосудам МЦР и увеличение СУРВ.

Полученные данные согласуются с результатами А.А. Курындиной [74], выявившей изменения всех индексов КБМ у пациентов с манифестацией СД 2 типа и последующее их ухудшение при увеличении длительности СД 2 типа, а также Rizzoni D. et al. [468], установившими нарушения в МЦР у пациентов с АГ и аддитивный эффект СД 2 типа и Antonios T.F. et al. [425], выявившими разрежение капилляров у людей, не страдавших гипертонией, но имевших наследственную отягощенность по СД 2 типа. Похожие результаты получены и другими исследователями [314].

Выявленные при МС изменения МЦР, по мнению В.А. Галенюк с соавт. [35], могут быть обусловлены гипертрофическим ремоделированием сосудов терминального русла, стимулированным инсулином. Логично предположить, что данный механизм начинает реализовываться уже при неполном МС, классическим признаком которого является повышение уровня ИРИ в сыворотке крови тучных пациентов. В этой связи представляется заслуживающим внимания установленный Clark M.G. et al. [193] факт влияния нарушений микроциркуляции на чувствительность к инсулину: обеднение МЦР мышц может вести к снижению доставки и интенсивности инсулинозависимого захвата глюкозы в мышечной ткани – основы формирования ИР.

Уменьшение плотности ветвления микрососудов у пациентов с МС может быть объяснено не только функциональными механизмами ²³ (ведущими к

²³ Механизмы, задействованные в развитии ранней дисфункции микрососудов при преддиабетических инсулинорезистентных состояниях, остаются до конца неясными, однако, вероятной причиной считается первичная «эндотелиопатия» и, по-видимому, взаимодействие механизмов, контролирующих инсулиноопосредованное потребление глюкозы и участвующих в регуляции сосудистого тонуса [509]. К примеру, при меж-

снижению использования неперфузируемых капилляров), но и структурными особенностями МЦР пациентов. Выявленная Antonios T.F. et al. [425] у пациентов с гипертонической болезнью, не получавших антигипертензивных препаратов, значительно более низкая плотность капилляров в условиях венозного застоя, а также установленное Stulc T. et al. [384] нарушение микроциркуляции у больных СД 2 типа без признаков диабетической ретинопатии и обнаруженное Е.И. Соколовым с соавт. [113] при морфологическом исследовании аутоптов миокарда при МС снижение количества микрососудов на единицу площади среза миокарда у пациентов с висцеральным ожирением и АГ, дает основание рассматривать и анатомическую природу обеднения капиллярного русла при МС.

Взаимосвязь МС и нарушений МЦР, возможно, опосредуется также свойственной ему гиперлипацидемией и изменением продукции адипокинов в условиях избыточности жировой ткани. Согласно данным экспериментальных [217] и клинических [270] исследований, высокие концентрации свободных жирных кислот снижают эндотелийзависимое и инсулинопосредованное расслабление микрососудов. Повышение уровня фактора некроза опухоли- α и гипoadипонектинемия, характерные для ожирения, также сопровождаются снижением вазодилатирующего действия инсулина и эндотелийзависимого расслабления сосудов МЦР как в экспериментальных [496], так и в клинических исследованиях [307]. Нельзя исключить роли и таких механизмов формирования структурных изменений МЦР, как генетически предопределенный апоптоз клеток капилляров и/или нарушение ангиогенеза [164 , 383 , 469].

4.8.2. Корреляционные отношения между параметрами микроциркуляции и компонентами метаболического синдрома

клеточных взаимодействиях эндотелиальных клеток задействованы те же пути передачи сигналов, что используются инсулиновыми рецепторами [448], а некоторые другие вазоактивные молекулы, включающие оксид азота, влияют на транспорт глюкозы [370]. Таким образом, микрососудистые изменения и метаболические нарушения могут быть тесно связаны, даже на самых ранних стадиях преддиабетических состояний и при резистентности к инсулину. Имеются доказательства и того, что микрососудистый кровоток способен влиять на чувствительность к инсулину [382], и пик уровня триглицеридов сыворотки, наблюдаемый после приема пищи, может быть еще одним следствием нарушения функций микрососудистого русла при инсулинозависимых состояниях [217 , 316].

Корреляционным анализом установлено наличие тесной связи между изучавшимися показателями микроциркуляции и некоторыми компонентами МС. У пациенток с МС без СД 2 типа отношение длины артериолы к венуле было взаимосвязано с концентрацией ХС ЛПВП ($r = -0,378$; $p = 0,040$), извитость микрососудов коррелировала с уровнями САД ($r = 0,454$; $p = 0,012$) и ДАД ($r = 0,502$; $p = 0,005$), а снижение интенсивности кровотока было связано с длительностью ожирения ($r = -0,401$; $p = 0,043$), уровнем HbA1c ($r = -0,406$; $p = 0,032$) и ХС ЛПВП ($r = 0,413$; $p = 0,023$).

ОИИ, отражающий архитектуру микрососудистого русла, у пациенток с МС и СД 2 типа зависел от уровня ХС ЛПВП ($r = -0,310$; $p = 0,046$), другой показатель, отражающий запустевание микрососудов - СУРВ, коррелировал с уровнем HbA1c ($r = 0,413$; $p = 0,020$), выраженностью инсулинорезистентности ($r = 0,468$; $p = 0,051$) и ТГ ($r = 0,361$; $p = 0,016$). Индекс, отражающий интенсивность кровотока в микрокапиллярном русле, был также взаимосвязан с уровнем HbA1c ($r = -0,504$; $p = 0,039$), ТГ ($r = -0,475$; $p = 0,013$) и с уровнем ХС ЛПВП ($r = 0,468$; $p = 0,012$).

Таким образом, в группе с МС без СД 2 типа нарушение архитектуры МЦР было взаимосвязано с уровнем АД, а при СД 2 типа обеднение МЦР коррелировало с выраженностью инсулинорезистентности. У пациентов обеих клинических групп на состояние микроциркуляции оказывали влияния такие компоненты МС как дислипидемия (снижение ХС ЛПВП) и гипергликемия (уровень HbA1c).

Связь параметров микроциркуляции с уровнем HbA1c может объясняться усиленной продукцией СР, лежащей в основе дисфункции эндотелия [210]. Более того, гипергликемия активирует метаболизм глюкозы в инсулиннезависимых тканях по полиоловому пути [37]. Отмечающаяся при этом активация ферментов сорбитолдегидрогеназы и альдозоредуктазы приводит к возрастанию соотношения $NADH/NAD^+$ и $NADP^+/NADPH$, что характерно для условий гипоксии [16]. По этой причине гипергликемию можно охарак-

теризовать как «псевдогипоксический» стимул, приводящий к энергодефициту и активации СРО. Более того, гликозилированные белки могут подвергаться аутоокислению, генерируя СР [385 , 421]. Образующиеся в этих условиях СР вызывают повреждение эндотелиальных клеток, окисление липопротеидов (ПОЛ), изменение реактивности тромбоцитов и нарушение каскада превращений арахидоновой кислоты.

Зависимость индексов микроциркуляции от уровня HbA1c не только у пациенток с СД 2 типа, но и на ранних стадиях МС, может свидетельствовать о том, что поспрандиальная гипергликемия ведет к избыточному гликированию белков и нарушениям микроциркуляции еще при нормогликемии натощак.

Наличие взаимосвязи архитектоники МЦР и уровней САД и ДАД является подтверждением того, что нарушение микроциркуляции при МС, ведущее к предшествующему развитию АГ увеличению ОПСС [381] может быть одной из причин формирования и прогрессирования АГ, а также нередко ассоциирующегося с нею у тучных женщин снижения чувствительности к инсулину [313].

4.8.3. Корреляционные отношения между параметрами микроциркуляции и структурно-геометрическими показателями камер сердца

При анализе взаимосвязей параметров микроциркуляции и структурно-геометрических показателей левых камер сердца у женщин с МС было выявлено, что размеры ЛП у женщин с МС без СД 2 типа находились в прямой зависимости от ИАВ ($r = 0,394$; $p = 0,031$) и ИРВ ($r = 0,468$; $p = 0,009$) - индексов, отражающих запустевание микроваскулярного русла, в то время как у пациенток с СД 2 типа прослеживалась отчетливая корреляция с ОИИ ($r = 0,511$; $p = 0,043$) – показателем, характеризующем нарушение архитектоники МЦР.

СУРВ, отражающий состояние архитектоники микрососудов, коррелиро-

вал у пациентов с СД 2 типа с толщиной задней стенки ЛЖ ($r = 0,576$; $p = 0,020$), межжелудочковой перегородки ($r = 0,497$; $p = 0,050$), с выраженностью гипертрофии ЛЖ, оцененной как с помощью ИММЛЖs ($r = 0,742$; $p = 0,001$), так и ИММЛЖр ($r = 0,722$; $p = 0,002$), и, помимо них, с таким объемным показателем ЛЖ, как КДОИ ($r = 0,575$; $p = 0,020$).

Индекс ИКДО/ИММЛЖs, отражающий тип геометрии ЛЖ, у пациенток с МС и СД 2 типа коррелировал с показателем ИРВ, характеризующим запустевание МЦР ($r = 0,855$; $p = 0,000$). У пациенток с МС без СД 2 типа запустевание микрососудистого русла (снижение ИИК) сопровождалось увеличением относительной толщины задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки ($r = -0,397$; $p = 0,047$ и $r = -0,366$; $p = 0,030$).

При анализе взаимосвязей геометрии правых отделов сердца и индексов микроциркуляции у пациенток с МС без СД 2 типа было выявлена отрицательная корреляция размеров ПП и ТПС ПЖ с показателем ИИК, отражающей выраженность запустевания МЦР ($r = -0,452$; $p = 0,014$ и $r = -0,503$; $p = 0,040$). ИКДР ПЖ был связан как с ИИК ($r = -0,533$; $p = 0,002$), так и с индексами, характеризующими изменения архитектоники сосудов, таких как ОИИ ($r = 0,477$; $p = 0,013$) и СУРВ ($r = 0,493$; $p = 0,006$).

У пациенток с СД 2 типа ИКДР ПЖ был взаимосвязан как с увеличением ОИИ ($r = 0,877$; $p = 0,001$) – показателя, отражающего архитектуру МЦР, так и с уменьшением количества микрососудов, оцениваемого по ИРВ ($r = 0,755$; $p = 0,001$).

Обращает внимание, что сила связей параметров геометрии ЛЖ и индексов микроциркуляции была большей у пациенток с МС и СД 2 типа, что, вероятно, связано с более выраженными нарушениями микрососудистого русла в данной клинической группе.

4.8.4. Корреляционные отношения между параметрами микроциркуляции и показателями систолической и диастолической функции левого желудочка

При анализе взаимного влияния параметров систолической и диастолической функции ЛЖ и показателей КБМ, наибольшая сила связей была также выявлена в группе пациенток с МС и СД 2 типа.

Такой показатель сократимости ЛЖ, как ФВ у женщин с МС без СД 2 типа снижался при уменьшении ИИК, отражающего обеднение микрососудистого русла ($r = 0,370$; $p = 0,044$). Уменьшение ИИК сопровождалось также нарастанием КСС ($r = -0,419$; $p = 0,026$).

У пациенток с МС и СД 2 типа ИИК также был взаимосвязан с параметрами систолической функции ЛЖ, в частности МО и СИ уменьшались при снижении интенсивности кровотока в МЦР ($r = 0,796$; $p = 0,001$ и $r = 0,789$; $p = 0,001$), а увеличение СУРВ, сопровождалось снижением насосной функции ЛЖ, с нарастанием ИКДО ($r = 0,575$; $p = 0,020$), уменьшением ИУО ($r = -0,552$; $p = 0,026$) и нарушением сократительной функции ЛЖ с замедлением VCF ($r = -0,628$; $p = 0,009$).

Достоверные взаимосвязи параметров КБМ и диастолической функции ЛЖ были выявлены только в группе с МС и СД 2 типа. Так, например, пиковая скорость А, характеризующая жесткость камеры ЛЖ, нарастала при увеличении ИРВ, характеризующего обеднение МЦР ($r = 0,651$; $p = 0,006$) и ОИИ, характеризующего архитектуру МЦР ($r = 0,686$; $p = 0,003$). Показатель активной релаксации ЛЖ – IVRT увеличивался при увеличении СУРВ ($r = 0,706$; $p = 0,002$).

Таким образом, среди составляющих МС достоверные связи с нарушением МЦР у пациенток с МС без СД 2 типа были установлены для уровней САД и ДАД, длительности ожирения, уровня ХС ЛПВП и HbA1c, а в группе с СД 2 типа – также для уровней ХС ЛПВП и HbA1c, и, кроме того, для НОМА-IR и ТГ. Изменения микроциркуляции были связаны со структурно-геометрическими и функциональными параметрами сердца у пациенток с МС, причем более сильные взаимодействия были выявлены в группе пациенток с СД 2 типа.

Выявленная связь между параметрами микроциркуляции и структурно-функциональными характеристиками миокарда согласуется с данными А.И.

Струкова [116] и Davis E.A. [229] о взаимосвязи состояния микрососудов бульбарной конъюнктивы с общим состоянием сосудистой системы и капиллярной перфузией внутренних органов, а также А.А. Курындиной [74], выявившей связь показателей КБМ с показателями функции почек у пациентов с СД 2 типа.

Установленные факты могут представлять определенный интерес, поскольку исследований зависимости ЭХО-КГ показателей от параметров микроциркуляции при МС в доступной литературе нами не найдено, хотя результаты исследования Е.И.Соколова с соавт. [114], установившими снижение количества микрососудов на единицу площади среза миокарда при МС, косвенно указывают на такую возможность.

Таким образом, установленные у женщин на ранней стадии МС нарушения микроциркуляторного русла и камер сердца, как и ведущие факторы их формирования, позволят акцентировать внимание практических врачей на необходимости более активной диагностической и лечебной тактики у данного контингента, направленной на выявление структурно-функциональных нарушений сердца и последующий индивидуальный подбор средств патогенетической (медикаментозной и немедикаментозной) терапии, замедляющей развитие и прогрессирование ремоделирования камер сердца, лежащих в основе ХСН.

ГЛАВА 5. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

5.1. Состояние внешнесекреторного отдела поджелудочной железы у больных с метаболическим синдромом

Состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы исследовано у 134 больных абдоминально-висцеральным ожирением I-IV степени без клинических проявлений её патологии путём количественного определения компонентов панкреатического секрета в дуоденальном аспирате. В качестве контрольных показателей были приняты результаты аналогичного исследования 30 здоровых лиц с индексом массы тела (ИМТ) от 20,8 до 24,6 кг/м².

5.1.1. Состояние экзокринной функции поджелудочной железы по данным исследования дуоденального аспирата пациентов

Результаты исследования показателей панкреатической секреции контрольной группы и тучных отражены в таблице 5.1, из которой видно, что стимуляция поджелудочной железы лиц контрольной группы сопровождалась увеличением секреции, о чём свидетельствовало статистически значимое увеличение каждого из пяти исследовавшихся показателей ($0,05 >> p < 0,001$). Иной была реакция внешнесекреторного отдела железы у тучных. Она характеризовалась не только отсутствием достоверного прироста секреции, но даже более низким, чем в базальном соке, уровнем амилазы ($p < 0,05$). При последующем сопоставлении показателей внешнепанкреатической секреции контрольной и исследуемой групп было установлено, что у тучных как натощак, так и после стимуляции имело место достоверное снижение продукции бикарбонатов, жидкой части секрета и содержания в нём амилазы и липазы. По своей про-

теолитической же активности панкреатический секрет больных ожирением не отличался от такового у лиц контрольной группы.

Таблица 5.1

Показатели панкреатической секреции пациентов абдоминально-висцеральным ожирением (неполным МС) и лиц контрольной группы ($M \pm \sigma$)

Показатели панкреатической секреции	Базальный секрет		Стимулированный секрет		Коэффициент реактивности		P		
	контр. (n=30)	ожир. (n=134)	контр. (n=30)	ожир. (n=134)	контр. (n=30)	ожир. (n=134)	баз. секрет	стим. секрет	К.р.
Объем (мл/мин)	1,19 $\pm 0,51$	0,82 $\pm 0,58$	1,75 $\pm 0,84$	0,72 $\pm 0,44$	1,71 $\pm 0,98$	1,13 $\pm 0,67$	<0,001	<0,001	<0,001
Амилаза (усл. ед/мин)	11,62 $\pm 5,66$	8,19 $\pm 6,13$	15,82 $\pm 10,3$	5,98 $\pm 3,47$	1,61 $\pm 1,07$	1,13 $\pm 0,87$	<0,01	<0,001	<0,05
Липаза (усл. ед/мин)	3,37 $\pm 1,56$	2,79 $\pm 1,84$	5,37 $\pm 2,27$	2,54 $\pm 0,92$	1,56 $\pm 0,94$	1,16 $\pm 0,86$	<0,001	<0,001	<0,05
Трипсин (усл. ед/мин)	237,24 $\pm 191,65$	344,21 $\pm 326,32$	415,36 $\pm 292,37$	309,30 $\pm 275,04$	5,59 $\pm 5,03$	1,11 $\pm 0,93$	>0,05	>0,05	<0,001
Бикарбонатн. щелочность (мэкв/час)	0,92 $\pm 0,79$	0,30 $\pm 0,37$	2,92 $\pm 1,64$	0,29 $\pm 0,37$	1,48 $\pm 0,66$	0,97 $\pm 0,67$	<0,001	<0,001	<0,001

По-видимому, сохранность трипсинообразующей функции железы в условиях нарушения обмена веществ имеет защитно-приспособительное значение и направлена как на обеспечение организма пластическим материалом, так и на стимуляцию всасывания глюкозы, утилизация которой у тучных, как известно, затруднена из-за инсулинорезистентности их тканей. Последнее предположение базируется на данных Г.С. Рыбаковой с соавт. [105], установивших феномен стимуляции всасывания глюкозы под действием предшествующего белкового завтрака, а также Е.П. Топуридзе с соавт. [126], подтвердивших наличие этого феномена на контингенте тучных.

Поскольку у отдельных представителей исследуемой группы показатели экзокреции существенно различались, а при статистической обработке группы в целом это нивелировалось, был проведён индивидуальный анализ распределения отклонений показателей парциальных функций от контрольных значений ($>M \pm \sigma <$). Полученные при этом результаты (табл. 5.2) свидетельствуют о парциальной панкреатической гипофункциональности у большей части обследуемых.

дованных. Обращает внимание, что наиболее часто была нарушена секреция жидкой части (у 76,1%) и бикарбонатов (в 91,8% случаев). Снижение трипсинообразующей функции железы отмечено у 48 пациентов (35,8%), в то время как её повышение - лишь в 11,9% наблюдений. Случаи с повышением липолитической активности секрета регистрировались в 3,2 раза реже, а с увеличением продукции амилазы вообще не встречались (табл. 5.2).

Таблица 5.2

**Состояние парциальных функций поджелудочной железы
у пациентов с абдоминально-висцеральным ожирением (неполным МС)**

Парциальные функции	Снижение		Норма		Повышен.		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Продукция секрета	102	76,1	32	23,9	0	0	134	100
Продукция амилазы	70	52,2	64	47,8	0	0	134	100
Продукция липазы	90	67,2	39	29,1	5	3,7	134	100
Продукция трипсина	48	35,8	70	52,2	16	11,9	134	100
Продукция бикарбонатов	123	91,8	11	8,2	0	0	134	100

Основанный на том же принципе анализ "парциальной реактивности", то есть реактивности структур, ответственных за секрецию жидкой части панкреатического сока, ферментообразование и бикарбонатовыделение, позволил установить достоверное ($p < 0,01$) снижение резервных возможностей centroacinarных и протоковых эпителиальных клеток у 41,8% и 76,9% обследованных соответственно. Об этом свидетельствовали сниженные "коэффициент объёма" и "коэффициент бикарбонатовыделения" (табл. 5.3).

Таблица 5.3

**Парциальная реактивность поджелудочной железы
у пациентов с абдоминально-висцеральным ожирением (неполным МС)**

Парциальная реактивн. по показателям секр.	Снижение		Норма		Повышен.		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Продукция секрета	103	76,9	31	23,1	0	0	134	100
Продукция амилазы	44	32,8	75	56,0	15	11,2	134	100
Продукция липазы	43	32,1	65	48,5	26	19,4	134	100
Продукция трипсина	44	32,9	81	60,4	9	6,7	134	100
Продукция бикарбонатов	56	41,8	19	14,2	59	44,0	134	100

Обращало внимание, что более чем у четверти из этих пациентов имели место выявленные при фракционном дуоденальном зондировании признаки повышения тонуса сфинктера Одди или его наклонности в гипертоническим реакциям, что, как известно, отрицательно сказывается на эпителии панкреатических протоков. Что же касается потенциальных возможностей ацинарных клеток, то они, как видно из той же таблицы, были снижены лишь у трети обследованных, а у основной массы - не отличались от контрольной группы. Последнее обстоятельство позволяет предположить, что ацинарные клетки у тучных находятся «в более благоприятных условиях», нежели центрoацинозные и протоковоэпителиальные, что определяет различие порога их чувствительности к метаболическим нарушениям и действию других повреждающих факторов.

Третий вариант оценки состояния экзокринной функции поджелудочной железы, основывающийся на условно принятых её определениях показал (табл. 5.4), что у 83,6% обследованных внешнепанкреатическая функция была сниженной, причём у большинства из них - значительно. Вторым по частоте вариантом функциональных нарушений был диспанкреатизм, имевший место в 15 случаях из 134, что составило 11,2% от численности группы. В то же время удельный вес нормо- и гиперсекреторных состояний был примерно одинаков и определялся единицами процента (2,2% и 3% соответственно).

Исследование реактивности железы, проведённое также в соответствии с условными определениями, показало, что случаям с нормальным секреторным ответом на введение стимулятора в 100% сопутствовала гиперреактивность. Последняя была характерной и для диспанкреатизма (у 60% лиц). Заслуживает внимания, что гиперреактивность, как правило, имела место у тучных с субклиническими признаками гастродуоденита и нередко встречалась среди лиц со стимулированной панкреатической гиперсекрецией.

Диссоциация коэффициентов реактивности по отдельным показателям была преимущественно уделом лиц с умеренными и значительными гипосекреторными нарушениями, составив соответственно 31,4% и 26% от числен-

ности этих групп. Предпринятая при этом попытка выявить какие-либо клинические проявления этого феномена результатов не дала.

Таблица 5.4

Частота различных вариантов панкреатической секреции и реактивности у пациентов с абдоминально-висцеральным ожирением (неполным МС)

Варианты секреции	Варианты реактивности	Базальный секрет		Стимулиров. секрет		P
		абс.	%	абс.	%	
Нормосекреция		6	4,5	3	2,2	>0,05
	гипореактивность			-	-	
	нормореактивность			-	-	
	гиперреактивность			3	100	
	дисреактивность			-	-	
Незначительное снижение секреции		13	6,7	7	5,2	>0,05
	гипореактивность			4	57,1	
	нормореактивность			2	28,6	
	гиперреактивность			1	14,3	
	дисреактивность			-	-	
Умеренное снижение секреции		35	26,9	32	23,9	>0,05
	гипореактивность			11	34,4	
	нормореактивность			1	3,1	
	гиперреактивность			9	28,1	
	дисреактивность			11	34,4	
Значительное снижение секреции		36	29,1	73	54,5	<0,001
	гипореактивность			38	52,0	
	нормореактивность			1	2,0	
	гиперреактивность			15	20,0	
	дисреактивность			19	26,0	
Гиперсекреция		12	8,9	4	3,0	<0,05
	гипореактивность			2	50,0	
	нормореактивность			1	25,0	
	гиперреактивность			1	25,0	
	дисреактивность			-	-	
Диспанкреатизм		32	23,9	15	11,2	<0,01
	гипореактивность			3	20,0	
	нормореактивность			2	6,7	
	гиперреактивность			9	60,0	
	дисреактивность			1	12,3	

Предположение об истощаемости внешнесекреторного отдела поджелудочной железы у тучных подтверждалось и результатами индивидуальных исследований динамики панкреатической секреции под влиянием стимулятора (Рис. 5.1, табл. 5.5).

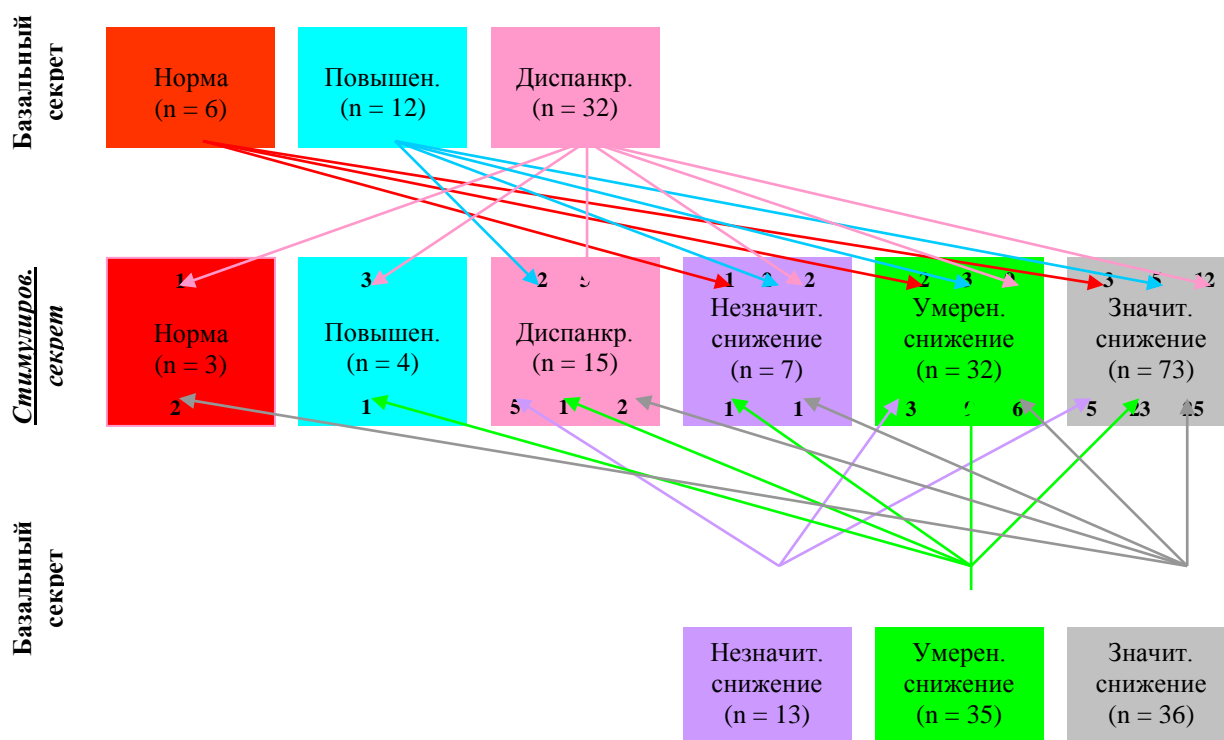


Рис. 5.1. Изменение базальной панкреатической секреции под влиянием стимулятора

Таблица 5.5

Динамика панкреатической секреции у пациентов с абдоминально-висцеральным ожирением (неполным МС) под влиянием стимулятора

Характер изменений панкреатической секреции под влиянием стимулятора	Количество случаев	%
В ухудшение	73	54,5
Без перемен	37	27,6
В улучшение	7	5,2
В норму	3	2,2
В диспанкреатизм	10	7,5
В повышение	4	3,0

Как следует из данных таблицы, динамика имела негативный характер в 82,1% случаев, проявляясь у 73 больных (54,5%) трансформацией в более выраженную гипосекрецию, либо отсутствием ответа на секреторный стимул (у 27,6% тучных).

Положительной динамика была лишь в 14 из 134 случаев (10,4%), при-

чём нормосекреторный ответ имел место только у трёх больных, что составило 2,2% от числа обследованных. В 10 случаях (7,5% больных) стимуляция железы сопровождалась диспанкреатическим ответом, основой которого явились базальная гиперсекреция (у 2 пациентов, т.е. у 1,5%) и различной степени выраженности гипосекреторные нарушения - в 8 случаях (у 6%).

Трансформация в стимулированную гиперсекрецию отмечена только у 4 (3%) тучных. Отмеченный в процессе индивидуальной оценки динамики факт трансформации диспанкреатизма в гипофункциональность железы у 23 больных, то есть в 71,9% случаев, позволяет расценивать диспанкреатизм у тучных как предстадию истощения экзокринного отдела поджелудочной железы.

Из результатов исследования следует, что характерной функциональной особенностью экзокринного отдела поджелудочной железы у больных конституционально-экзогенным ожирением является снижение внешнепанкреатической секреции и диспанкреатизм; панкреатическая гипофункциональность у тучных проявляется снижением продукции бикарбонатов, жидкой части секрета, а также уменьшением липо- и амилолитической его активности; диспанкреатические расстройства у тучных могут рассматриваться как предстадия функциональной недостаточности экзокринного отдела поджелудочной железы; основой внешнесекреторной недостаточности при ожирении является, по-видимому, дистрофический процесс в экзокринной паренхиме.

5.1.2. Состояние внешнепанкреатической секреции в связи со степенью ожирения

Для выявления зависимости внешнепанкреатических расстройств от степени ожирения был проведён анализ распределения условно принятых вариантов секреции в каждой из четырёх клинических групп, сформированных на основе использованной классификации степеней ожирения. Полученные результаты (табл. 5.6) свидетельствуют о достоверном ($p < 0,05$) учащении ги-

посекреторных нарушений в направлении от I степени ожирения (75,8%) к III степени (89,3%), в то время как частота нормосекреции, а также гиперсекреторных и диспанкреатических нарушений по мере увеличения массы тела снижалась.

Таблица 5.6

Характер и частота нарушений внешнепанкреатической секреции у пациентов с различной выраженностью абдоминально-висцерального ожирения

Характер панкреатической секреции	I ст. (n = 33)		II ст. (n = 37)		III ст. (n = 56)		IV ст. (n = 8)		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гипосекреция	25	75,8	31	83,8	50	89,3	6	75,0	I-III < 0,05
Нормосекреция	1	3,0	1	2,7	1	1,8	0	0	-
Гиперсекреция	2	6,1	1	2,7	1	1,8	0	0	-
Диспанкреатизм	5	15,1	4	10,8	4	7,1	2	25,0	-

Исследование парциальных функций и реактивности железы в динамике ожирения показало, что их изменения имели ту же тенденцию и касались преимущественно продукции жидкой части секрета, бикарбонатов, липазы и амилазы.

Учащение внешнепанкреатической недостаточности у обследованных по мере прогрессирования ожирения согласуется с данными о наличии прямой зависимости обменных нарушений от массы тела, показанной многочисленными исследователями на примере холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов, инсулина, ферментов гликолитического цикла, а также тесной корреляции между частотой сосудистых, некоторых висцеральных заболеваний, сахарного диабета 2 типа и индексом массы тела.

5.1.3. Состояние внешнепанкреатической секреции в связи с длительностью ожирения

Основанные на том же принципе исследования панкреатической секреции у тучных в группах с различной длительностью ожирения свидетельствуют об учащении гипосекреторных расстройств параллельно продолжи-

тельности основного процесса. Так, если у больных конституционально-экзогенным ожирением длительностью до 5 лет внешнесекреторная недостаточность имела место в 82,6% случаев, то при длительности заболевания более 15 лет этот процент увеличивался до 91,2%. В то же время число случаев с нормосекрецией, диспанкреатическими и гипоферментными нарушениями снижалось. Аналогичным образом характеризовалась и динамика реактивности экзокринного отдела железы (табл. 5.7).

Таблица 5.7

**Состояние реактивности поджелудочной железы
при различной длительности ожирения**

Состояние реактивности поджелудочной железы	Длительность ожирения						P
	До 5 лет - I (n = 23)		6-15 лет - II (n = 59)		>15 лет- III (n = 52)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Снижена	7	30,4	27	45,8	25	48,1	I-III = 0,05
Нормальная	3	13,1	3	5,1	0	0	-
Диссоциирована	6	26,1	10	16,9	10	19,2	-
Повышена	7	30,4	19	32,2	17	32,7	-

Достоверное ($p = 0,05$) снижение частоты нормореактивности и рост гипореактивных нарушений с увеличением продолжительности ожирения указывают на зависимость внешнесекреторных панкреатических нарушений у тучных от длительности ожирения.

При этом обращало внимание, что прогрессирующая по мере увеличения продолжительности ожирения внешнепанкреатическая недостаточность характеризовалась снижением продукции секрета, бикарбонатов и трипсина, в то время как амило- и липолитическая активность оставалась почти на одном и том же уровне.

5.1.4. Состояние панкреатической экзосекреции в связи с возрастом обследованных

С целью исследования влияния возраста пациентов на показатели внешнесекреторной функции поджелудочной железы все обследованные были разделены на три клинические группы в соответствии с общепринятой классификацией возраста.

Распределение вариантов секреторных расстройств и случаев панкреатической нормосекреции в клинических группах нашло отражение в таблице 5.8, из которой следует, что между возрастом тучных и функциональной компенсацией железы существует обратная зависимость.

Таблица 5.8

Состояние панкреатической секреции у пациентов с абдоминально-висцеральным ожирением (неполным МС) в различных возрастных группах

Состояние панкреатической секреции	Возрастные группы					
	Молодой (n = 18)		Зрелый – I (n = 59)		Зрелый – II (n = 57)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Незначительное снижение	3	16,7	4	6,8	5	8,8
Умеренное снижение	6	33,4	13	22,0	10	17,5
Значительное снижение	7	38,9	32	54,2	32	56,1
Нормосекреция	1	5,5	2	3,4	0	0
Гиперсекреция	1	5,5	2	3,4	1	1,8
Диспанкратизм	0	0	6	10,2	9	15,8

Иллюстрацией этого положения является не только отмечавшееся с возрастом снижение удельного веса панкреатической нормо- и гиперсекреции (с 5,5% до 0,0 и 1,8% соответственно), но и рост представительства диспанкратизма, который, как было показано ранее, может предшествовать функциональной недостаточности. Об этом же свидетельствовало прослеженное в направлении от первой клинической группы к третьей увеличение числа выраженных гипосекреторных нарушений (с 38,9% до 56,1%).

Полученные результаты отрицательной возрастной динамики панкреатической секреции согласуются с данными Л.Н.Валенкевича [22], показавше-

го, что физиологическое снижение ферментной активности панкреатического сока начинается после 30 лет, а бикарбонатной его щёлочности - за границей двадцатилетнего возраста.

Таким образом, данные исследования внешнесекреторной функции поджелудочной железы у тучных различного возраста, степени и длительности ожирения свидетельствуют о негативной роли каждого из перечисленных факторов. Что же касается различия частоты функциональных панкреатических нарушений у тучных женщин и мужчин, то таковых в группе обследованных выявить не удалось. Об отсутствии половых различий экзокринной функции у тучных сообщает также и Г.Н.Краснокутская [67]. Однако малое представительство мужчин в изучавшихся группах не позволяет считать полученные результаты окончательным выводом.

5.1.5. Состояние внешнепанкреатической секреции у тучных с различными типами гиперлипопропротеинемий

Поводом к изучению экзокринной функции поджелудочной железы в связи с нарушением липидного обмена явились сообщения ряда исследователей второй половины XX века о возможности развития хронической панкреатической недостаточности при нарушениях липидного обмена, в частности при гиперлипидопропротеинемиях (ГЛП) [183 , 261 , 348], часто выявляющихся при СД 2 типа и являющихся одним из компонентов МС.

Типирование ГЛП в соответствии с классификацией Fredrickson D.S. [269] проводилось по схеме Г. Галлера с соавт. [30] путем визуальной оценки липидофореграмм в столбиках полиакриламидного геля.

Сравнение показателей базальной и стимулированной панкреатической секреции 53 пациентов с МС и 30 лиц контрольной группы выявило достоверно более низкие значения объема секрета ($0,82 \pm 0,05$ и $0,72 \pm 0,04$ мл/мин против $1,19 \pm 0,09$ и $1,75 \pm 0,15$ мл/мин, $p < 0,001$), продукции амилазы ($11,62 \pm 1,03$ и

15,82 ±1,88 усл.ед/мин против 8,19±0,53 и 5,98±0,30 усл.ед/мин, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно), продукции липазы (3,37±0,28 и 5,37±0,41 усл.ед/мин, $p<0,001$) и продукции бикарбонатов (0,92±0,14 и 2,92±0,30 мэкв/час против 0,30±0,03 и 0,29±0,03 мэкв/час, $p<0,001$) при отсутствии достоверных различий в продукции протеаз.

При оценке липидофореграмм пациентов с МС установлена максимальная частота II^б и IV типов (у 49% и 24,5% соответственно). Нарушения II^а типа имели место у 17% пациентов, а ГЛП V типа – лишь в 9,5% случаев.

Анализ показателей панкреатической экзосекреции показал (табл. 5.9) более частое развитие внешнесекреторной недостаточности при II^а типе (у 100% обследованных).

Таблица 5.9

Состояние панкреатической секреции при различных типах гиперлиппротеинемий у пациентов с абдоминально-висцеральным ожирением (неполным МС)

Типы липидного обмена	Состояние панкреатической секреции								Всего	
	норма		снижение		повышение		диспанкр.			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальный	1	16,7	3	50	1	16,7	1	16,7	6	100
II ^а тип ГЛП	0	0,0	9	100	0	0,0	0	0,0	9	100
II ^б тип ГЛП	0	0,0	22	84,7	1	16,7	3	11,5	26	100
IV тип ГЛП	0	0,0	12	92,3	0	0,0	1	7,7	13	100
V тип ГЛП	0	0,0	3	60,0	0	0,0	2	40	5	100

Второе место по частоте внешнепанкреатической недостаточности занимали лица с IV типом ГЛП. Использование одностороннего критерия Ван дер Вардена (хи-квадрат) [23] выявило наличие статистически значимого ($p<0,01$) учащения панкреатической гипофункции у лиц с этими типами ГЛП, в сравнении с «группой сравнения» (6 пациентов с ягодично-бедренным типом ожирения и нормолипемией). Внешнесекреторная недостаточность при V типе ГЛП встречалась почти с той же частотой, что и среди лиц контрольной группы.

Исследованием парциальных функций поджелудочной железы установлено (табл. 5.10), что при II^а типе ГЛП в большей степени снижались продукция липазы и бакарбонатовыделение, в то время как при IV типе чаще

всего имело место снижение секреции жидкой части и бикарбонатов. При V типе ферментообразование было нарушенным реже, чем при остальных типах.

Таблица 5.10

**Состояние парциальных функций поджелудочной железы
при различных типах гиперлиппротеинемий у пациентов с абдоминально-
висцеральным ожирением (неполным МС)**

Парциальные функции	Состояние функции	Тип липидного обмена									
		норма (n = 6)		II ^a тип (n = 9)		II ^b тип (n = 26)		IV тип (n = 13)		V тип (n = 5)	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Продукция секрета (мл/мин)	снижение	1	16,7	8	88,9	21	80,8	12	92,3	3	60,0
	норма	5	83,3	1	11,1	5	19,2	1	7,7	2	40,0
	повышение	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Продукция амилазы (усл.ед./мин)	снижение	1	16,7	8	88,9	14	53,8	10	76,9	2	40,0
	норма	5	83,3	1	11,1	11	42,4	3	23,1	3	60,0
	повышение	0	0,0	0	0,0	1	3,8	0	0,0	0	0,0
Продукция липазы (усл.ед./мин)	снижение	0	0,0	9	100	21	80,8	10	76,9	2	40,0
	норма	5	83,3	0	0,0	5	19,2	3	23,1	2	40,0
	повышение	1	16,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0
Продукция трипсина (усл.ед./мин)	снижение	1	16,7	5	55,5	10	38,5	8	61,5	0	0,0
	норма	3	50,0	4	44,5	13	50,0	4	30,8	4	80,0
	повышение	2	33,3	0	0,0	3	11,5	1	7,7	1	20,0
Продукция бикарбонатов (мэкв/час)	снижение	4	66,7	9	100	23	88,5	12	92,3	4	80,0
	норма	2	33,3	0	0,0	3	11,5	1	7,7	1	20,0
	повышение	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Таким образом, исследование экзокринной функции поджелудочной железы у тучных с различными типами ГЛП показало, что внешнепанкреатическая недостаточность, характеризовавшаяся преимущественным нарушением продукции липазы, бикарбонатов и жидкой части секрета, развивалась уже на стадии неполного МС и чаще всего регистрировалась при II^a и IV типах ГЛП.

Установленные к настоящему времени многочисленные механизмы висцеральных поражений при МС позволяют объяснить снижение внешнесекреторной функции у пациентов с МС и ГЛП часто встречающимися разобщением процессов окисления и фосфорилирования, угнетением циклазной системы панкреоцитов, ухудшением реологических свойств крови и гиперлипидемией [112, 183, 465, 260, 272] и рано развивающимся при рассмат-

риваемых типах ГЛП атеросклеротическим поражением сосудов, нередко проявляющимся хронической абдоминальной ишемией [75].

5.2. Состояние внутрипанкреатического кровообращения у больных абдоминально-висцеральным ожирением

И.П.Павлов более ста лет назад писал: «Совершенно ясно, что даже кратковременное нарушение кровообращения обуславливает значительное понижение функциональной способности поджелудочной железы».²⁴

О том, что в генезе расстройств панкреатической секреции существенное значение может иметь сосудистый фактор, свидетельствуют результаты и более поздних экспериментальных исследований [64 , 65 , 70 , 71 , 441].

Результаты реографического исследования внутрипанкреатического кровообращения у 42 больных с МС (контрольная группа представлена 30 практически здоровыми лицами с нормальными значениями ОТ и ИМТ) свидетельствуют об увеличении $РИ_c$ (с $0,379 \pm 0,033$ до $0,395 \pm 0,017$, $p < 0,05$) и АЧП (с $0,340 \pm 0,079$ до $0,398 \pm 0,094$, $p < 0,05$), характеризующих повышение кровенаполнение органа. Однако фазовый анализ реограмм показал, что увеличение $РИ_c$ достигалось за счет повышения емкости сосудов крупного калибра, в то время как емкость терминального русла снижалась. Это подтверждается статистически достоверным увеличением $РИ_б$ (с $0,233 \pm 0,125$ до $0,284 \pm 0,033$, $p < 0,05$) при одновременном уменьшении $РИ_m$ (с $0,146 \pm 0,032$ до $0,111 \pm 0,012$, $p < 0,01$). Сочетание указанных изменений с интенсификацией магистрального кровотока (увеличение ПИМК с $2,618 \pm 0,336$ до $4,813 \pm 0,204$, $p < 0,01$) может быть объяснено снижением тонуса сосудов крупного калибра с сокращением времени быстрого кровенаполнения (с $0,089 \pm 0,028$ до $0,059 \pm 0,016$, $p < 0,001$), повышением тонуса прекапиллярных сфинктеров и/или обеднением микрососудистого ложа (удлинение фазы медленного кро-

²⁴ Павлов И.П. Полн. собр. соч., т. 2, кн. 1. – М.-Л., 1951. – с. 126.

венаполнения с $0,129 \pm 0,008$ до $0,133 \pm 0,009$, $p < 0,01$) и снижение RI_M с $0,146 \pm 0,032$ до $0,111 \pm 0,012$, $p < 0,01$), приводящим к артерио-венозному сбросу крови. Признаками последнего являются меньшая продолжительность времени систолического притока ($0,192 \pm 0,023$ против $0,218 \pm 0,026$, $p < 0,01$) при одновременном увеличении показателя интенсивности диастолического оттока (с $0,663 \pm 0,117$ до $0,700 \pm 0,076$, $p < 0,05$), а также более пологий вид катроты и более высокая, чем в контрольной группе, пресистолическая волна. Эти же признаки, по мнению Г.П.Матвейкова и С.С.Пшоника [87], могут свидетельствовать и о венозном полнокровии органа.

В свете полученных данных несомненный интерес представляют результаты экспериментальных исследований микрососудистого русла поджелудочной железы в условиях венозного застоя, полученные Е.В.Капустиной и Г.Г.Алимовой [58]. Авторами было установлено, что венозный застой ведет к повышению тонуса артериол поджелудочной железы, а в ряде случаев – к образованию мышечных валиков в их интимае и дополнительного слоя мышечных клеток по периферии. При этом во всех случаях в капиллярах и венах обнаруживался престааз или стааз, а в паренхиме исследуемых сосудистых зон органа – дистрофические изменения. В более поздние же сроки венозного застоя в артериолах и артериях отмечались десквамация эндотелия с «оголением» просвета сосудов, дистрофия мышечных клеток стенки и последующее их замещение соединительной тканью, т.е. склероз стенок сосудов.

Анализ реографических показателей в группах пациентов, различавшихся по степени ожирения, выявил прогрессирующее от I к IV степени снижение интенсивности терминального кровообращения (снижение RI_M с $0,292 \pm 0,037$ до $0,088 \pm 0,026$, $p < 0,05$ и ПИТК с $1,629 \pm 0,412$ до $0,386 \pm 0,0106$, $p < 0,001$). Аналогичной была зависимость показателей и от возраста пациентов: если в юном возрасте RI_M и ПИТК составляли $0,199 \pm 0,026$ и $1,860 \pm 0,472$, то у пациентов II периода зрелости они были равны $0,118 \pm 0,016$ ($p < 0,05$) и $1,312 \pm 0,241$ ($p < 0,01$) соответственно.

Обращало внимание, что, как и в конъюнктивно-биомикроскопическом исследовании М.М.Пятина с соавт. [12], подавляющее большинство случаев нарушений терминального кровообращения при МС было представлено пациентами со II и IV типами гиперлипопротеинемий (ГЛП).

Проба с вазодилататором показала, что как в контрольной группе, так и у большинства пациентов с МС, максимальный сосудорасширяющий эффект наступал через 15 мин. после приема препарата, а к 30 мин. реографические показатели возвращались к исходным значениям, однако выраженность и продолжительность фармакологического эффекта при МС были меньшими. Наряду с этим было отмечено, что после приема нитроглицерина исходно фиксировавшиеся нарушения показателей терминального кровообращения характеризовались более поздней, менее выраженной и продолжительной реакцией, свидетельствовавшей о снижении функциональных возможностей интраорганных сосудов.

При сопоставлении реографических показателей с внешнесекреторными было отмечено, что нарушение регионарной гемодинамики отрицательно сказывается на деятельности поджелудочной железы: выраженной функциональной её недостаточности в 100% случаев сопутствовало плохо корригировавшееся нитроглицерином снижение РИм и ПИТК, в то время как слабые экзокринные расстройства имели место в основном при функциональных сосудистых нарушениях. У шести молодых женщин с сопутствующей нейроциркуляторной дистонией имел место феномен секреторно-сосудистой диссоциации (скудная панкреатическая секреция при хорошей реакции сосудов железы на нитроглицерин, реже - наоборот). Аналогичное явление наблюдали в условиях эксперимента Э.К.Кузнецова [68] и И.Т.Курцин с соавт. [73], вызывая у животных состояние невроза. Наличием данного феномена у пациентов с МС, вероятно, можно объяснить относительно низкий коэффициент корреляции ($r = 0,43$; $p < 0,05$), полученный при изучении корреляцион-

ных отношений между $РИ_m$ и ПИТК, с одной стороны, минутного напряжения секреции и часового дебита бикарбонатовыделения – с другой.

Таким образом, результаты исследования внутрипанкреатического кровообращения свидетельствуют о том, что при абдоминально-висцеральном ожирении (метаболическом синдроме) имеют место расстройства кровообращения в поджелудочной железе, обусловленные как функциональными, так и органическими изменениями сосудов; нарушения внутрипанкреатического кровообращения чаще встречаются и более выражены у пациентов старшей возрастной группы с массивным ожирением и при наличии ГЛП II и IV типов; нарушения терминального кровообращения в поджелудочной железе отрицательно сказываются на состоянии экзокринной её функции.

5.3. Структурно-функциональные изменения экзокринного отдела поджелудочной железы при различных степенях ожирения

Исследование проведено на 42 нелинейных крысах обоего пола: у 31 из них было получено ожирение (МС) по методике В.Г.Баранова с соавт. [9] и Sevilla L. [456]²⁵, 11 составили контрольную группу.

Степень ожирения определяли вычислением процента избыточности их массы: превышение контрольных значений массы на 15-29 % расценивалось как I, на 30-49 % — II, на 50-99 % — III степень ожирения. Асинхронность деятельности ацинарных клеток нивелировалась суточным голоданием перед выведением животных из эксперимента.

Взвешивание поджелудочной железы контрольных и подопытных животных показало, что ее масса находилась в прямой зависимости от массы тела (табл. 5.11).

²⁵ Животные опытной группы в течение 6 мес. эксперимента получали ad libitum продукты богатые углеводами и жирами (жирное печенье, сахар, вафли, сгущенное молоко и т.п.), животные контрольной группы содержались на обычном лабораторном рационе.

Масса тела (м.т.) и поджелудочной железы (мпж) лабораторных животных контрольной группы и с различными степенями ожирения (M±δ)

Группы животных	Число		Самки		Самцы		P	
	♀	♂	м.т. (г)	мпж (мг)	м.т. (г)	мпж (мг)	м.т. (г)	мпж (мг)
Контроль	6	5	197,5 ±10,48	765,0 ±227,32	279,2 ±4,29	1336,0 ±236,05	<0,001	<0,01
I ст. ожирения	6	6	229,5 ±15,04	890,0 ±159,29	361,5 ±9,33	1427,5 ±168,15	<0,001	<0,001
II ст. ожирения	6	6	267,0 ±10,65	1207,5 ±69,96	399,4 ±5,68	1810,0 ±219,31	<0,001	<0,001
III ст. ожирения	3	4	299,0 ±24,09	1307,3 ±83,27	472,7 ±49,83	2365,0 ±292,27	<0,01	<0,01
P _{к-л}			<0,01	>0,05	<0,001	>0,05	P	
P _{I-II}			<0,001	<0,01	<0,001	<0,01		
P _{II-III}			<0,05	>0,05	<0,01	<0,01		

При морфометрии установлено, что у самок контрольной группы площадь ацинусов в области тела поджелудочной железы была достоверно больше, чем в области ее головки ($p < 0,01$) и хвоста ($p < 0,001$). У самцов она была максимальной в хвостовом отделе органа, достоверно отличаясь ($p < 0,01$) от площади ацинусов головки²⁶.

Выявленный параллелизм между, увеличением массы поджелудочной железы, площади ее ацинусов и степени ожирения крыс свидетельствует о том, что изменения, развивающиеся в железе в условиях алиментарной перегрузки, носят характер адаптационной реакции. Повышенная в условиях гипералиментации потребность в панкреатических ферментах обеспечивалась за счет гипертрофии ацинусов, преимущественно тех отделов поджелудочной железы, в которых исходная площадь была минимальной: у самок таким «резервным» отделом был хвост, а у самцов - головка железы (табл. 5.12).

Увеличение ацинусов происходило за счёт апикальной их части вследствие накопления в ней зимогена, в то время как базальная часть истончалась (рис. 5.2: а, б – см. Приложение).

²⁶ При «рассыпчатом» типе поджелудочной железы у крыс, понятия «головка», «тело» и «хвост» железы были условными и определялись по степени удаленности её отделов от места впадения панкреатических протоков в кишечник.

Таблица 5.12

Площадь ацинусов поджелудочной железы (в $\mu\text{м}^2$, увеличение в 300 раз)
у контрольных и тучных крыс ($M \pm \delta$)

Группы животных	Число		Самки			Самцы			P
	♀	♂	головка (1)	тело (2)	хвост (3)	головка (4)	тело (5)	хвост (6)	
Контрольная	5	4	2503,82 $\pm 468,29$	2863,83 $\pm 736,17$	2525,23 $\pm 726,63$	2777,90 $\pm 693,88$	2874,68 $\pm 853,99$	3120,48 $\pm 696,91$	$P_{1-2} < 0,01$; $P_{2-3} < 0,05$ $P_{4-5} < 0,01$; $P_{5-6} < 0,05$ $P_{1-4} < 0,01$; $P_{3-6} < 0,001$
С I степенью ожирения	4	3	2597,96 $\pm 352,60$	2937,86 $\pm 783,32$	2939,55 $\pm 799,27$	3897,67 $\pm 663,79$	3786,33 $\pm 569,61$	3962,0 $\pm 571,12$	$P_{1-2} = 0,001$ $P_{1-3} < 0,01$ $P_{5-6} < 0,01$; $P_{1-4} 0,001$ $P_{2-5} < ,001$ $P_{3-6} < ,001$
Со II степенью ожирения	5	6	3665,38 $\pm 612,34$	3892,45 $\pm 553,75$	4302,85 $\pm 833,30$	4954,38 $\pm 880,89$	4888,21 $\pm 1195,22$	4640,83 $\pm 1174,68$	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{1-3} < ,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{4-6} < 0,05$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-5} < ,001$
С III степенью ожирения	3	5	5326,37 $\pm 1431,65$	5370,27 $\pm 1141,30$	5457,89 $\pm 1448,88$	5538,80 $\pm 1260,40$	5113,90 $\pm 1015,76$	4968,76 $\pm 873,99$	$P_{4-5} < 0,05$ $P_{4-6} < 0,01$ $P_{3-6} < 0,05$
P_{K-I}			<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	P
P_{I-II}			<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
P_{II-III}			<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	

Примечание. Площадь ацинусов во всех отделах железы у крыс контрольной группы достоверно отличалась от таковой у крыс с ожирением ($P < 0,001$).

По мере увеличения массы тела и размеров ацинусов в их клетках чаще наблюдались гиперхромия ядер, увеличение числа и величины ядрышек, отмечалось появление карнопикноза, безъядерных и вакуолизированных клеток (рис. 5.2: в, г – см. Приложение), а также признаки воспаления (внутри- и междольковая инфильтрация лимфоцитами, фиброцитами, гистиоцитами, фибробластами), периацинарное разрастание коллагеновых волокон и появление признаков склероза междольковой соединительной ткани (рис. 5.2: д, е

– см. Приложение).

Поскольку увеличение размеров ацинусов, свидетельствующее о повышении их функциональной активности, не отражает резервных возможностей клетки, было проведено исследование ядерно-цитоплазматических отношений в ацинарных клетках при различных степенях ожирения (табл. 5.13).

Таблица 5.13.

**Ядерно-цитоплазматические отношения в ацинарных клетках
у контрольных и тучных крыс (M±δ)**

Группы животных	Число		Самки			Самцы			P
	♀	♂	головка (1)	тело (2)	хвост (3)	головка (4)	тело (5)	хвост (6)	
Контрольная	5	4	0,1151 ±0,0441	0,1307 ±0,0302	0,0921 ±0,0287	0,1175 ±0,0179	0,1209 ±0,0134	0,1233 ±0,0215	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ < 0,001 P ₂₋₅ < 0,05 P ₃₋₆ < 0,001
С I степенью ожирения	4	3	0,1614 ±0,0568	0,1668 ±0,0726	0,2036 ±0,0722	0,1156 ±0,0331	0,0993 ±0,0233	0,1106 ±0,0390	P ₁₋₃ < ,001 P ₂₋₃ < 0,01 P ₄₋₅ < 0,001 P ₅₋₆ < 0,05 P _{1-4, 2-5, 3-6} < 0,001
Со II степенью ожирения	5	6	0,1184 ±0,0147	0,1132 ±0,0170	0,1133 ±0,0139	0,0965 ±0,0170	0,0986 ±0,0212	0,0971 ±0,0163	P ₁₋₄ < 0,001 P ₂₋₅ < 0,001 P ₃₋₆ < 0,001
С III степенью ожирения	3	5	0,1048 ±0,0262	0,1119 ±0,0291	0,1047 ±0,0164	0,0925 ±0,0240	0,0914 ±0,0317	0,0909 ±0,0325	P ₂₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,01 P ₂₋₅ < 0,001 P ₃₋₆ < 0,001
P _{K-I}			<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	P
P _{I-II}			<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,01	
P _{II-III}			<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05		

Выявленные при светооптической микроскопии изменения островков Лангерганса характеризовались снижением альдегид-фуксиновых гранул в увеличенных по размеру β-клетках, отмечавшихся уже при II степени ожирения.

ния и появлением грубых коллагеновых волокон (склерозированием) островков при III степени ожирения (рис. 5.3 – см. Приложение).

Изменения в внутрипанкреатической протоковой системы выявлялись, главным образом, у крыс с III степенью ожирения, характеризуясь умеренно выраженной дистрофией пролиферирующего эпителия протоков, аденоматозными их изменениями, перидуктальным разрастанием рыхлой соединительной ткани и перидуктальным склерозом.

Изменения внутриорганных сосудов проявлялись следующими признаками: параллельным степени ожирения обнаружением тучных клеток, располагавшихся по ходу прекапилляров, капилляров и венул, набуханием эндотелиальных клеток внутриорганных капилляров, утолщением их стенок с появлением коллагеновых волокон, а также внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови с миграцией их из венул и артерио-венозным шунтированием (рис. 5.4 – см. Приложение). У 30% крыс с III степенью ожирения найдено утолщение и набухание стенок артериол с пикнотическим изменением эндотелия и облитерацией просвета.

Результаты исследования тканевой активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) свидетельствуют о четкой её динамике от повышения при I и II к снижению при III степени ожирения (табл. 5.14).

У самок контрольной группы ядерно-цитоплазматический индекс достоверно отличался от такового у крыс контрольной группы ($0,05 > P < 0,001$), увеличиваясь в направлении от хвоста к головке, а у самцов - от головки к хвосту органа. У тучных самок он был наибольшим в ацинарных клетках хвостовой части железы, причем по мере прогрессирования ожирения его величина снижалась. Появление же избытка массы тела у самцов сопровождалось достоверным уменьшением индекса, который был минимальным в панкреоцитах хвостового отдела при III степени ожирения.

Полученные результаты в свете представлений о «рабочей гипертрофии ядра» [252] указывают на повышение белковосинтетической и внутриклеточной регенераторной активности [399, 228, 181, 287], выявлявшееся в ацинарных

клетках при I степени ожирения и снижавшееся по мере дальнейшего увеличения массы тела. Такое предположение подтверждается и аналогичной направленностью снижения содержания РНК в ацинарных клетках (максимальное содержание РНК при I степени, минимальное при III степени ожирения).

Таблица 5.14

Значения среднего гистохимического коэффициента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в ацинарных клетках у контрольных и тучных крыс ($M \pm \delta$)

Группы животных	Число		Самки			Самцы			P
	♀	♂	головка (1)	тело (2)	хвост (3)	головка (4)	тело (5)	хвост (6)	
Контрольная	4	3	2,85 $\pm 0,084$	3,00 $\pm 0,002$	2,95 $\pm 0,033$	3,00 $\pm 0,002$	3,00 $\pm 0,002$	2,80 $\pm 0,069$	P ₁₋₄ > 0,05 P ₂₋₅ > 0,05 P ₃₋₆ = 0,04
С I степенью ожирения	5	3	3,64 $\pm 0,164$	3,55 $\pm 0,151$	3,80 $\pm 0,098$	3,83 $\pm 0,067$	3,67 $\pm 0,173$	3,10 $\pm 0,178$	P ₁₋₄ = 0,003 P ₂₋₅ = 0,02 P ₄₋₆ = 0,001
Со II степенью ожирения	4	3	3,93 $\pm 0,069$	3,50 $\pm 0,052$	3,90 $\pm 0,168$	3,67 $\pm 0,069$	3,47 $\pm 0,173$	3,20 $\pm 0,104$	P ₁₋₄ = 0,002 P ₂₋₅ = 0,04 P ₄₋₆ = 0,001
С III степенью ожирения	3	2	3,80 $\pm 0,035$	3,17 $\pm 0,260$	3,75 $\pm 0,035$	3,15 $\pm 0,014$	3,00* $\pm 0,014$	2,80 $\pm 0,010$	P ₁₋₄ = 0,001 P ₂₋₅ = 0,05 P ₄₋₆ = 0,002
P _{K-I}			= 0,01	= 0,01	= 0,002	= 0,001	= 0,001	= 0,055	P
P _{I-II}			= 0,03	= 0,05	= 0,04	= 0,03	= 0,02	> 0,05	
P _{II-III}			= 0,05	= 0,03	= 0,02	= 0,01	> 0,05	= 0,04	

У самок такая динамика выявлена преимущественно в ацинарных клетках тела, а у самцов - и в других отделах поджелудочной железы. Подобная особенность половых различий была отмечена при морфометрическом исследовании ядерно-цитоплазматических отношений в панкреоцитах тучных крыс. Логично полагать, что вышеописанные морфологические изменения в клетках ацинарной паренхимы могли быть связаны с нарушением восстановительных реакций биосинтеза в эндоплазматическом ретикулуме и цитоплазматическом матриксе, маркером которого является Г-6-ФДГ.

Динамика активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) характеризовалась повышением от I к III степени ожирения во всех отделах железы у самок, а у

самцов лишь в теле и хвостовой части органа (табл. 5.15), свидетельствуя об активизации в них анаэробного пути катаболизма углеводов.

Таблица 5.15

Значения среднего гистохимического коэффициента лактатдегидрогеназы в ацинарных клетках контрольных и тучных крыс (M±δ)

Группы животных	Число		Самки			Самцы			P
	♀	♂	голова (1)	тело (2)	хвост (3)	голова (4)	тело (5)	хвост (6)	
Контрольная	5	5	2,80 ±0,066	2,82 ±0,066	2,70 ±0,131	2,80 ±0,066	2,84 ±0,033	2,90 ±0,066	P ₁₋₄ > 0,05 P ₂₋₅ = 0,02 P ₄₋₆ = 0,003
С I степенью ожирения	6	6	3,03 ±0,032	2,93 ±0,097	3,08 ±0,097	2,98 ±0,131	3,33 ±0,146	3,19 ±0,050	P ₁₋₄ = 0,04 P ₂₋₅ = 0,01 P ₄₋₆ = 0,05
Со II степенью ожирения	5	4	3,40 ±0,066	3,30 ±0,148	3,40 ±0,097	3,33 ±0,139	3,40 ±0,084	3,53 ±0,052	P ₁₋₄ = 0,05 P ₂₋₅ = 0,04 P ₄₋₆ = 0,02
С III степенью ожирения	2	3	3,40 ±0,364	3,36 ±0,364	3,44 ±0,364	3,20 ±0,002	3,67 ±0,035	3,77 ±0,069	P ₁₋₄ = 0,05 P ₂₋₅ = 0,02 P ₄₋₆ = 0,001
P _{K-I}			= 0,002	= 0,05	= 0,02	= 0,04	= 0,01	= 0,05	P
P _{I-II}			= 0,01	= 0,01	= 0,01	= 0,01	= 0,05	= 0,01	
P _{II-III}			> 0,05	= 0,04	> 0,05	= 0,05	= 0,03	= 0,3	

Обращало особое внимание изменение активности цитохромоксидазы (ЦХО) в ацинарных клетках (табл. 5.16; рис. 5.5 – см. Приложение), характеризовавшееся у самок повышением от I степени ожирения ко II, сменявшееся по мере дальнейшего нарастания массы тела угнетением, а у самцов - снижением активности ЦХО уже при II степени ожирения.

Эти данные указывают на то, что прогрессирование ожирения ведёт к несостоятельности связанной с фосфорилированием системы терминального окисления, особенно у самцов.

Значение среднего гистохимического коэффициента цитохромоксидазы в ацинарных клетках контрольных и тучных крыс ($M \pm \delta$)

Группы животных	Число		Самки			Самцы			P
	♀	♂	головка (1)	тело (2)	хвост (3)	головка (4)	тело (5)	хвост (6)	
Контрольная	6	5	2,14 $\pm 0,078$	2,65 $\pm 0,129$	2,28 $\pm 0,146$	2,07 $\pm 0,067$	2,01 $\pm 0,008$	2,65 $\pm 0,016$	P ₁₋₄ = 0,05 P ₂₋₅ = 0,003 P ₄₋₆ = 0,02
С I степенью ожирения	5	6	3,14 $\pm 0,066$	2,87 $\pm 0,181$	2,34 $\pm 0,049$	2,89 $\pm 0,110$	2,93 $\pm 0,129$	2,87 $\pm 0,194$	P ₁₋₄ = 0,03 P ₂₋₅ = 0,05 P ₄₋₆ = 0,002
Со II степенью ожирения	3	6	3,40 $\pm 0,069$	3,08 $\pm 0,104$	2,42 $\pm 0,069$	2,50 $\pm 0,097$	2,88 $\pm 0,194$	2,56 $\pm 0,098$	P ₁₋₄ = 0,001 P ₂₋₅ = 0,006 P ₄₋₆ = 0,03
С III степенью ожирения	2	4	2,30 $\pm 0,013$	2,00 $\pm 0,364$	2,07 $\pm 0,182$	2,22 $\pm 0,034$	2,40 $\pm 0,050$	1,95 $\pm 0,252$	P ₁₋₄ = 0,05 P ₂₋₅ = 0,02 P ₄₋₆ = 0,001
P _{K-I}			< 0,001	= 0,04	= 0,04	= 0,001	= 0,001	= 0,04	P
P _{I-II}			= 0,01	= 0,05	= 0,05	= 0,02	= 0,05	= 0,05	
P _{II-II}			= 0,001	< 0,001	= 0,02	= 0,04	= 0,01	= 0,001	

Что же касается сукцинатдегидрогеназы (СДГ), то её активность находилась в прямой зависимости от массы тела и достоверно ($0,01 > p < 0,001$) повышалась у самок в панкреоцитах тела и хвостового отдела железы с $2,22 \pm 0,002$ при I степени ожирения до $3,00 \pm 0,0008$ - при III степени и с $2,38 \pm 0,004$ до $3,00 \pm 0,006$ (соответственно), а у самцов - лишь в теле органа (с $2,60 \pm 0,005$ до $2,93 \pm 0,002$).

Такая динамика активности СДГ, вероятно, направлена на повышение энергообеспечения указанных отделов за счёт янтарной кислоты, как это рассматривает М.Н.Кондрашова [62] при некоторых стрессовых ситуациях. О правомочности данного предположения свидетельствует выявленное при III степени ожирения статистически значимое ($0,05 > p < 0,001$) снижение тканевой активности малатдегидрогеназы (МДГ) и никотинамидадениндинуклеотид-дегидрогеназа (НАД•Н₂-ДГ), являющихся, как известно, маркерами энергетических процессов, а также ультраморфометрически определявшиеся как достоверно ($p < 0,001$) более низкие при III степени значения коэффициен-

тов энергетической эффективности увеличенных в объёме митохондрий ($0,020 \pm 0,0007$ у самок и $0,016 \pm 0,001$ у самцов при III степени против $0,029 \pm 0,001$ и $0,27 \pm 0,002$ при I степени соответственно).

Представленные данные о динамике активности исследованных ферментов свидетельствуют о фазовом её характере: компенсаторное повышение активности Г-6-ФДГ, ЛДГ, НАД•Н₂-ДГ, ЦХО при I и II степени ожирения в целях улучшения энергетического обеспечения репарации интенсивно функционирующих ацинарных клеток и последующий "срыв метаболической адаптации", приводящий к снижению интенсивности окислительно-восстановительных процессов и к нарушению восстановительных реакций биосинтеза при III степени. Несовершенство адаптации ацинарных клеток у самцов, проявляющееся снижением активности Г-6-ФДГ и ЦХО уже при II степени ожирения, вероятно, обусловлено спецификой их гормонального статуса.

Ультраморфометрические исследования ацинарных клеток каждого из отделов поджелудочной железы показали, что увеличение размеров клетки было обусловлено не только накоплением зимогена, но и гипертрофией каждой из ультраструктур. Об этом, в частности, свидетельствовали изменения как плотности упаковки, так и площади митохондрий, цистерн комплекса Гольджи и гранулярной эндоплазматической сети (табл. 5.17).

Этим ультраструктурным изменениям экзокринной паренхимы предшествовали появлявшиеся уже при II степени ожирения локальный протеолиз цитоплазмы и встречающаяся у отдельных животных фрагментация мембранных структур (рис. 5.6 – см. Приложение). Последняя, по мнению Н.К.Пермякова и соавт. [102], облегчая проникновение пищеварительных фрагментов в межацинарные пространства, может способствовать распространению деструктивных изменений в периацинарной ткани и развитию воспалительной реакции.

Изменения содержания зимогена в апикальной части панкреоцитов тучных крыс носили фазовый характер: оно увеличивалось от I ко II степени ожирения и резко снижалось при III степени.

Таблица 5.17

Площадь (в мкм²) некоторых ультраструктур ацинарных клеток поджелудочной железы интактных и тучных крыс (M±δ)

Изучаемые ультраструктуры	Контр. группа		I ст. ожирения		II ст. ожирения		III ст. ожирения		Достоверность различий (p)	
	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы
Митохондрии	1374,14 ±231,60	1173,42 ±262,02	895,51 ±213,72	1241,36 ±296,27	1079,24 ±249,15	1426,64 ±349,33	1003,59 ±231,60	1111,67 ±352,03	K-I < 0,001; K-II < 0,001 K-III < 0,001; I-II < 0,01	K-I > 0,05; K-II < 0,01 K-III > 0,05; II-III < 0,001
В том числе 1 митохондрия	9,41 ±1,59	7,47 ±1,76	11,33 ±2,70	10,61 ±2,67	12,55 ±2,89	8,70 ±2,28	13,20 ±3,05	8,30 ±2,63	K-I < 0,001; K-II < 0,001 K-III < 0,001; I-III < 0,05	K-I < 0,001; K-III > 0,05 I-III < 0,001
Цистерны комплекса Гольджи	849,19 ±185,28	910,95 ±262,02	735,66 ±143,71	759,64 ±203,80	756,55 ±200,72	1019,03 ±223,76	833,75 ±164,09	979,16 ±173,49	K-I < 0,01; K-II = 0,05 I-III < 0,01; II-III = 0,05	K-I < 0,05; K-II > 0,05 I-III > 0,05; I-II < 0,01
Цистерны гранулярной эндоплазматической сети	5280,42 ±910,95	6973,29 ±1254,95	3611,25 ±271,95	3985,50 ±898,39	4668,05 ±673,08	3790,82 ±433,50	3064,61 ±446,11	2940,00 ±534,87	K-I < 0,001; K-II < 0,05 K-III < 0,001; I-II < 0,001 II-III < 0,001	K-I < 0,001; K-II < 0,001 K-III < 0,001; I-III < 0,001
Гранулы зимогена	707,30 ±151,56	1152,18 ±203,07	1133,03 ±266,71	1324,57 ±240,72	825,07 ±262,77	1520,23 ±216,19	648,49 ±150,83	1045,32 ±220,48	K-I < 0,001; K-II > 0,05 K-III > 0,05; I-III < 0,001	K-I < 0,05; K-II < 0,001 II-III < 0,001
В том числе одна гранула зимогена	5,86 ±1,09	6,39 ±0,79	5,77 ±1,02	7,21 ±0,81	7,54 ±2,00	11,26 ±3,13	8,53 ±1,62	6,55 ±1,15	K-II < 0,01; K-III < 0,001	K-I < 0,01; K-II < 0,001 K-III > 0,05; I-II < 0,001 II-III < 0,001

Примечание. Закономерность изменений плотности упаковки других ультраструктур аналогична.

Как показали ультраморфометрические исследования, при III степени ожирения имели место не только статистически значимое ($p < 0,001$) снижение плотности упаковки ацинарных клеток гранулами зимогена (с $0,174 \pm 0,010$ при II степени до $0,100 \pm 0,006$ при III степени у самок и с $0,153 \pm 0,005$ до $0,114 \pm 0,005$ - у самцов соответственно), выраженная дегрануляция мембран шероховатой эндоплазматической сети, указывающая, по данным Л.С.Фоминой [125], на серьёзные нарушения внутриклеточного метаболизма, большая компактность пластинчатых структур Гольджи, но и достоверное снижение коэффициента зрелости гранул зимогена: с $0,98 \pm 0,017$ при I степени до $0,90 \pm 0,020$ при III степени у самок ($p < 0,01$) и с $0,93 \pm 0,015$ до $0,84 \pm 0,037$ - у самцов соответственно ($p < 0,05$).

Было также отмечено, что с увеличением массы тела животных апикальная ориентация секреторных гранул нарушалась, а преобладающей формой секреторного белка становился прозимоген, крупные гранулы которого нередко можно было видеть в состоянии контакта с апикальной плазмолеммой (рис. 5.7 – см. Приложение). Этот факт, а также параллельно определявшееся снижение электронной плотности содержимого центроацинозных протоков позволяют предполагать в качестве одной из причин панкреатической гипоферментативности при ожирении "экспорт некондиционного ферментного белка" напряжённо функционирующей ацинарной клеткой.

Ультраструктурные изменения β -клеток поджелудочной железы характеризовались аналогичной закономерностью, при этом особенностью инсулинообразующей их функции было изменение содержания и электронной плотности гранул инсулина, зависевшее от степени ожирения: увеличение их числа от I ко II степени ожирения и снижение при III степени с параллельным снижением коэффициента зрелости гранул инсулина с $0,98 \pm 0,017$ при I степени до $0,89 \pm 0,020$ при III степени у самок ($p < 0,01$) и с $0,93 \pm 0,015$ до $0,84 \pm 0,037$ - у самцов ($p < 0,05$). Последнее свидетельствует о том, что с увеличением массы тела животных нарастало количество инкретируемого β -клетками проинсулина, крупные гранулы которого с низкой электронной плотностью нередко можно было видеть в состоя-

нии контакта с плазмолеммой при III степени ожирения. Это позволяет предполагать, что увеличивающаяся по мере нарастания массы тела и, соответственно, инсулинорезистентности, потребность в инсулине приводит к сокращению времени для внутриклеточного его созревания и нарастанию экспорта увеличенной в размере напряжённо функционирующей β -клеткой незрелого и функционально неполноценного гормона (проинсулина), и рассматривать выявленную функциональную особенность как одну из причин инсулинорезистентности.

Представленные в этом разделе данные о наличии параллелизма между увеличением массы поджелудочной железы, площади её ацинусов и степени ожирения крыс свидетельствуют о том, что изменения, развивающиеся в железе в условиях систематической алиментарной перегрузки, носят характер адаптационной реакции. Повышенная в условиях систематической гипералиментации потребность в панкреатических ферментах обеспечивалась за счёт гипертрофии «резервных» отделов поджелудочной железы, в которых исходная площадь была наименьшей. Однако по мере увеличения массы тела приспособительные изменения переросли в патологические, характеризующиеся появлением дистрофических, некробиотических и некротических процессов в клетках ацинусов и эпителия внутрипанкреатических протоков. Такого рода изменения напряжённо функционирующих ацинарных клеток у крыс с ожирением могли быть обусловлены как сокращением времени, необходимого для восстановления "структурных затрат, которые связаны с производством и экспортом белкового секрета", использованием в условиях жирно-углеводистого питания структурных белков цитоплазмы для синтеза пищеварительных ферментов [102], так и "срывом метаболической адаптации". Последний может быть связан с оксидативным стрессом, провоспалительными цитокинами, изменением профиля адипокинов, формирующейся инсулинорезистентностью и другими факторами, приводящими к снижению активности окислительно-восстановительных процессов и нарушению восстановительных реакций биосинтеза в ацинарных клетках. Это, как явствует из полученных результатов, отрицательно сказывается на процессе

созревания зимогена и может лежать в основе "экспорта из клетки некондиционного ферментного белка", способствующего нарушению внутриклеточной регенерации и репаративных процессов – основы структурно-функциональных нарушений экзокринной паренхимы и функциональной недостаточности органа при метаболическом синдроме. Логично полагать, что выявленные изменения клеток ацинусов и эпителия центрoацинозных протков поджелудочной железы, а также сопутствующее им воспаление, могут способствовать углублению тяжести инсулярной недостаточности (вследствие снижения возможностей трансдифференцировки названных структурных элементов экзокринной паренхимы в β -клетки), отчасти связанной с параллельно развивающимися структурно-функциональными изменениями β -клеток.

Половые различия регенераторной потенции ацинарных и β -клеток с большей подверженностью их дистрофическим, воспалительным, некробиотическим и некротическим изменениям по мере прогрессирования ожирения у самцов могут быть обусловлены большей выраженностью у них органной сосудистой патологии, половыми различиями гормонального профиля и, по-видимому, большей их чувствительностью к метаболическим нарушениям.

Таким образом, результаты исследования поджелудочной железы при МС свидетельствуют о снижении функциональной ей активности, достигающей критических значений при III степени ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), определяющих перспективу появления не только дигестивных нарушений, но и прогрессирующей инсулярной недостаточности. Последняя может определяться как структурно-функциональными нарушениями в β -клетках, так и, очевидно, уменьшением возможностей компенсаторной трансдифференцировки структурных элементов экзокринного отдела поджелудочной железы в β -клетки.

ГЛАВА 6. КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ (ПРЕМОРБИДНОЙ) СТАДИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И МАРКЕРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ

Установленные более тесные, нежели традиционные антропометрические параметры абдоминального ожирения (ИМТ и ОТ), корреляционные отношения жировой составляющей композиции тела (ЖСКТ) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) явились основанием для вывода о высокой диагностической её значимости. Доказанное генетиками многообразие клинических вариантов МС, а также сопоставимость результатов биоимпедансного и МРТ определения висцерального отложения жира явились предпосылкой к исследованию этих отношений у молодых людей изолированным увеличением ЖСКТ и неполным МС при нормальных значениях ИМТ и ОТ и попытки последующего доказательства значимости ЖСКТ как критерия диагностики доклинической (перморбидной) стадии МС.

6.1. Клиническая характеристика молодых людей с избыточной жировой составляющей в композиции тела

Анализом опросников «Питание», «Физическая активность», «Осведомленность об избыточном весе», «Холестерин» и «Гипертония» [491] у 64% обследованных молодых людей с высокой ЖСКТ установлена наследственная предрасположенность к ожирению (у 73,4% женщин и 48,7% мужчин), к СД 2 типа (у 41,3% и 23,5% соответственно), к АГ (51% и 45,6%), к дислипидемии (37,2% и 25,8%), к нескольким компонентам МС одновременно - у 41,3% и 23,5%, значимо отличаясь от таковой среди молодых людей с нормальной ЖСКТ (рис. 6.1): по ожирению - у 15,3% женщин и 10,1% мужчин ($p = 0,001$), к СД 2 типа - у 7,5% и 3,6% соответственно ($p = 0,004$), к АГ - у 16,7% и 14,8% ($p = 0,033$), к дислипидемии – у 4,4% и 3,5% ($p = 0,02$).

Обращало внимание, что наследование ожирения и/или СД 2 типа достоверно чаще ($p = 0,003$) прослеживалось по материнской линии, в то время как предрасположенность к артериальной гипертензии и к атерогенной дислипидемии - по обеим родительским линиям ²⁷. Полученные данные, с одной стороны, согласуются с результатами других исследований, в том числе и популяционных, показавших достоверно более частую встречаемость ИР и ГИ у потомков лиц с СД 2 типа [44, 303], а с другой - являются косвенным подтверждением многофакторности МС: полигенности его наследования [276] и значимости эпигенетических факторов (влияния внешней среды) [205].

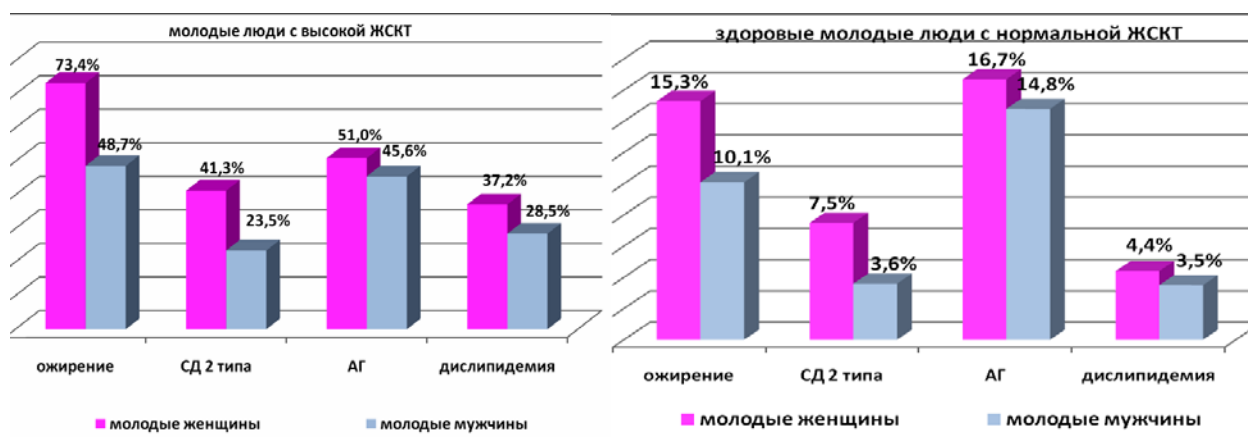


Рис. 6.1. Наследственная предрасположенность к компонентам метаболического синдрома у обследованных молодых людей

При оценке качества и кратности питания установлено, что 82% обследованных питались 1 или 2 раза в день, преимущественно вечером, отдавая предпочтение продуктам, богатым углеводами (53,7%) и жирами (49,5%). Особенностью образа их жизни была низкая физическая активность (лишь 16,7% студентов УГМА в группах с высокой ЖСКТ и неполным МС занимались физкультурой от 2 до 3 раз в неделю). Таким образом, наследственная предрасположенность к СД 2 типа, ожирению и АГ у лиц с нарушением питания и отсутствием должной физической активности, очевидно, явилась причиной развития у них

²⁷ Достоверность сведений основывалась на медицинской грамотности обследованных.

инсулинорезистентности, а в дальнейшем – гиперинсулинемии и МС, т.е. упоминавшейся ранее типичной цепочки событий, завершающихся МС [50].

Обследованные группы молодых людей характеризовались однородностью по общеклиническим (табл. 6.1 и 6.2) и лабораторным параметрам (табл. 6.3 и 6.4) - одним из важных условий корректного решения поставленных задач.

Представители контрольных групп были сопоставимы с пациентами основных групп и групп сравнения по возрасту (молодые женщины 22,0 [20,2÷25,0] лет, $p = 0,577$; $p = 0,345$; молодые мужчины 22,0 [21,4÷24,7] лет, $p = 0,942$; $p = 0,125$), отличаясь нормальными значениями антропометрических и лабораторных метаболических показателей.

Особенностью основных групп обследованных являлись сверхнормативные значения ЖСКТ при нормальной (согласно классификационным критериям ВОЗ, 1997) величине индекса массы тела.

Таблица 6.1

Общеклиническая характеристика обследованных молодых женщин

Группы Параметры	Группа К (контрольная), n = 70	Группа 1 (основная) с высокой ЖСКТ, n = 120	Группа 2 (сравнения) с неполным МС, n = 40	P(к-1)	P(к-2)	P(1-2)
Возраст, лет	22,0 (20,2÷25,0)	22,06 (20,0÷23,0)	22,7 (20,0÷22,5)	0,577	0,688	0,942
Масса тела, Кг	63,0 (47,5÷64,0)	57,0 (45,0÷70,0)	63,9 (58,0÷77,25)	0,376	0,004*	0,022*
ИМТ, кг/м ²	20,06 (16,8÷24,0)	19,7 (17,1÷24,8)	23,22 (19,0÷30,9)	0,596	0,007*	0,016*
ОТ, См	72,0 (60,0÷76,0)	69,45 (65,0÷79,0)	76,3 (65,0÷88,0)	0,260	0,032*	0,026*
ОТ/ОБ	0,78 (0,69÷0,88)	0,74 (0,66÷0,79)	0,78 (0,69÷0,9)	0,071	0,908	0,131
ЖСКТ, %	14,59 (7,2÷22,0)	26,0 (24,1÷29,1)	30,77 (26,7÷40,9)	0,001*	0,0001*	0,02*
ИЖМТ	2,9 (1,51÷4,39)	5,33 (4,33÷8,09)	6,87 (4,35÷7,37)	0,001*	0,0001*	0,01*
САД, мм рт. ст.	115 (106÷125)	123 (112÷127)	118 (110÷125)	0,543	0,732	0,367
ДАД, мм рт. ст.	63 (60÷70)	72 (64÷80)	70 (60÷75)	0,483	0,490	0,241

Примечание: здесь и далее - (*) - различия статистически достоверны

Из 458 обследованных практически здоровыми – с нормальными значениями ИМТ, ЖСКТ и лабораторных показателей углеводного и липидного обмена – оказались лишь 39,3% (180 чел.) молодых людей (31,8% женщин и 46,22% мужчин, $p = 0,034$). У 43,7% (200 чел.) – у 50% женщин и 37,82% мужчин ($p = 0,015$) – выявлена высокая ЖСКТ при нормальных значениях ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ и лабораторных параметров.

Таблица 6.2

Общеклиническая характеристика обследованных молодых мужчин

Группы Параметры	Группа К (контрольная), n = 110	Группа 1 (основная) с высокой ЖСКТ, n = 90	Группа 2 (сравнения) с неполным МС, n = 38	P(к-1)	P(к-2)	P(1-2)
Возраст, лет	22,0 (21,4÷24,7)	22,7 (20,0÷25,0)	21,3 (21,0÷24,3)	0,622	0,174	0,414
Масса тела, Кг	68,0 (60,7÷78,0)	76,75 (73,0÷76,75)	79,1 (69,0÷84,8)	0,759	0,640	0,540
ИМТ, кг/м ²	20,06 (20,1÷22,2)	24,7 (20,0÷25,2)	25,0 (22,7÷27,8)	0,806	0,173	0,148
ОТ, См	76,5 (73,0÷77,0)	75,0 (74,0÷76,0)	84,0 (79,5÷88,0)	0,578	0,024*	0,019*
ОТ/ОБ	0,8 (0,8÷0,85)	0,84 (0,82÷0,875)	0,82 (0,78÷0,86)	0,069	0,105	0,013
ЖСКТ, %	13,0 (8,1÷15,2)	19,3 (18,7÷25)	24,8 (23,8÷33,1)	0,001*	0,0001*	0,01*
ИЖМТ	2,7 (1,59÷3,33)	5,32 (2,95÷8,17)	6,92 (5,7÷12,5)	0,001*	0,0011*	0,031*
САД, мм рт. ст.	117 (109÷125)	120 (115÷128)	118 (115÷123)	0,256	0,449	0,429
ДАД, мм рт. ст.	70 (68÷74)	76 (74÷80)	73 (70÷79)	0,538	0,274	0,337

У остальных 17% обследованных (78 чел.) – у 18,2% женщин и 15,96% мужчин ($p = 0,047$) – также считавших себя практически здоровыми, было обнаружено сочетание высокой ЖСКТ при нормальной (у 57% женщин и у 72% мужчин, $p = 0,024$) или избыточной массе тела (у 43% и 28% соответственно, $p = 0,033$) с отдельными классическими антропометрическими (ОТ) и/или лабораторными признаками МС, трактовавшегося у таких пациентов как «неполный» МС (рис. 6.2).

Исследование половых особенностей выявленных отклонений показало, что ИМТ обследованных основной группы и группы сравнения достоверно отличался от контрольных значений лишь у женщин ($p = 0,007$ и $p = 0,016$ соответственно). Примечательно, что абдоминальный тип ожирения ($OT_{жен.} > 80$ см., $OT_{муж.} > 94$ см. – ВОЗ, 2005) основных групп и групп сравнения, как у женщин, так и у мужчин, характеризовался достоверно большей, чем в контроле, величиной ЖСКТ ($p = 0,001$, $p = 0,0001$ и $p = 0,001$, $p = 0,0011$ соответственно).

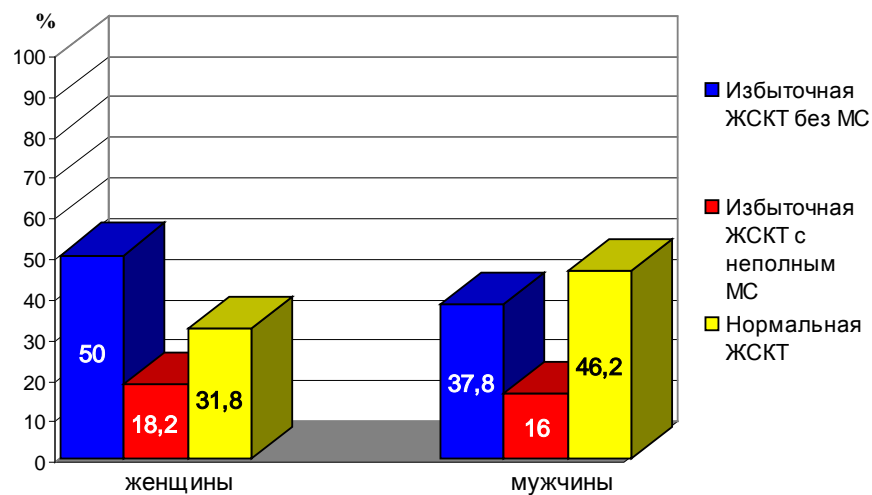


Рис. 6.2. Особенности композиции тела обследованных студентов

Аналогичными и статистически значимыми отличиями характеризовался и производный от ЖСКТ индекс - ИЖМТ. Обращало также внимание, что OT становилась достоверно больше контрольной лишь при появлении у молодых людей признаков неполного МС ($p = 0,019$, $p = 0,024$ для мужчин и $p = 0,026$, $p = 0,032$ для женщин), как бы «догоняя» избыточную ЖСКТ.

Таким образом, выявленная частота встречаемости избыточной ЖСКТ и OT на различных этапах формирования МС свидетельствует о более раннем (особенно у молодых женщин) и, соответственно, клинически более значимом увеличении ЖСКТ, нежели широко используемый показатель – OT . Это дает основание рассматривать ЖСКТ у молодых людей с нормальными зна-

чениями ОТ и ИМТ в качестве диагностического критерия абдоминального ожирения, опасного развитием МС и СД 2 типа [345 , 143 , 370].

6.2. Характеристика лабораторных параметров метаболического синдрома у молодых людей с избыточной жировой составляющей в композиции тела

Параметры лабораторных показателей практически здоровых молодых людей, приведенные в таблицах 6.3 и 6.4, свидетельствуют о том, что увеличение ЖСКТ, сопровождается появлением статистически достоверных признаков нарушений липидного и углеводного обмена, прогрессированием инсулинорезистентности и, соответственно, более высокими, чем в контроле, значениями иммунореактивного инсулина (ИРИ) и гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Преобладание нарушений углеводного обмена, наиболее показательное у молодых женщин с избыточной ЖСКТ и признаками неполного МС, указывает на большую их предрасположенность к развитию СД 2 типа.

Выявленная тенденция к отличиям от контрольных величин показателей углеводного и липидного обмена у обследованных с изолированным увеличением ЖСКТ, перерастающая при неполном МС в достоверные различия, свидетельствует об увеличении функционального напряжения β -клеток, формировании инсулинорезистентности и использования в этих условиях в качестве альтернативного энергосубстрата ТГ, т.е. о формировании неблагоприятной направленности изменений метаболизма на очень ранней стадии МС. Необходимо подчеркнуть, что более высокие, чем в контрольной группе, значения НОМА-IR у обследованных с увеличенной ЖСКТ при неполном МС, свидетельствуют об участии последней в формировании инсулинорезистентности. Примечательно, что такую возможность допускают также И.И. Дедов с соавт. [43 , 44].

Характеристика лабораторных параметров у молодых женщин

Группы Признаки	Группа К (контрольная), n = 70	Группа 1 (основная) с высокой ЖСКТ, n = 110	Группа 2 (сравнения) с неполным МС, n = 40	Р (к-1)	Р (к-2)	Р (1-2)
ХС, ммоль/л	3,88 (3,38÷4,14)	4,21 (3,79÷4,68)	4,67 (4,2÷5,49)	0,132	0,008*	0,036*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,45 (1,02÷1,7)	1,39 (1,00÷1,62)	0,92 (0,78÷1,21)	0,055	0,015*	0,041*
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,15 (1,02÷1,37)	2,16 (1,92÷2,73)	3,1 (2,31÷3,44)	0,059	0,001*	0,01*
ТГ, ммоль/л	0,7 (0,6÷0,87)	0,82 (0,73÷1,72)	1,7 (0,95÷2,38)	0,083	0,02*	0,061
Глюкоза, ммоль/л	4,89 (3,6÷5,0)	4,92 (4,1÷5,37)	5,2 (4,9÷5,9)	0,112	0,012*	0,079
ИРИ, мМЕ/мл	4,24 (1,37÷5,36)	6,63 (4,86÷12,14)	11,07 (7,4÷14,67)	0,067	0,023*	0,151
НbA1с, %	4,9 (4,1÷5,5)	5,3 (4,41÷5,9)	5,66 (4,7÷6,4)	0,119	0,018*	0,093
Моч. к-та, мкмоль/л	218,6 (128,4÷278,3)	235,1 (144÷337)	240,1 (152,0÷358,0)	0,320	0,127	0,357
С-пептид, нг/мл	1,4 (0,79÷2,2)	1,52 (0,97÷2,47)	3,13 (1,81÷3,8)	0,712	0,01*	0,012*
НОМА-IR	1,27 (0,55÷2,1)	1,35 (0,97÷2,25)	3,34 (2,1÷5,86)	0,413	0,004*	0,036*

Логично полагать, что одновременное увеличение уровня С-пептида на фоне выявленной (по уровню ИРИ) тенденции к гиперинсулинемии могло быть следствием функционального перенапряжения β -клеток с повышенной инкретией проинсулина - условия нерационального функционирования β -клеток и потенциальной основы уменьшения внутриклеточного пула структурных белков и, соответственно, дистрофии β -клеток.

Половые различия роли ЖСКТ в формировании метаболических нарушений характеризовались тем, что у молодых мужчин наблюдалось более существенное, чем у женщин, негативное её влияние на липидный обмен (повышение ХС, ЛПНП, ТГ) при несколько меньшем нарушении углеводно-

го обмена (судя по величинам показателей инсулинорезистентности и гликозилирования гемоглобина – HOMA-IR и HbA1c).

Таблица 6.4

Характеристика лабораторных параметров у молодых мужчин

Группы Признаки	Группа К (контрольная), n = 110	Группа 1 (основная) с высокой ЖСКТ, n = 90	Группа 2 (сравнения) с неполным МС, n = 38	Р (к-1)	Р (к-2)	Р (1-2)
ХС, ммоль/л	3,77 (3,38÷4,09)	4,7 (4,0÷5,1)	4,9 (4,31÷5,36)	0,015*	0,001*	0,01*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,27 (1,1÷1,43)	1,14 (1,05÷1,3)	0,87 (0,72÷1,1)	0,111	0,001*	0,004*
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,8 (1,7÷2,55)	2,6 (2,05÷3,28)	3,48 (2,9÷3,86)	0,069	0,001*	0,04*
ТГ, ммоль/л	0,65 (0,6÷0,95)	1,4 (0,86÷1,95)	2,1 (1,86÷3,16)	0,164	0,0031*	0,02*
Глюкоза, ммоль/л	4,3 (3,6÷4,7)	4,9 (4,55÷5,24)	5,0 (4,49÷5,30)	0,244	0,062	0,188
ИРИ, мМЕ/мл	6,53 (4,73÷8,52)	8,28 (5,48÷9,29)	9,18 (6,65÷12,29)	0,075	0,071	0,229
HbA1c, %	5,1 (4,2÷5,3)	5,15 (4,5÷5,5)	5,7 (5,35÷6,3)	0,319	0,018*	0,240
Моч. к-та, мкмоль/л	210,0 (185,0÷247,0)	222,0 (192,0÷265,0)	242,0 (231,0÷281,5)	0,405	0,078	0,178
С-пептид, нг/мл	1,2 (1,0÷1,5)	1,28 (1,08÷2,34)	3,22 (2,15÷4,4)	0,402	0,001*	0,075
HOMA-IR	1,33 (0,65÷1,9)	1,53 (0,91÷2,1)	2,71 (2,36÷3,07)	0,143	0,015*	0,059

Меньшие, чем у женщин, число и выраженность изменений параметров углеводного обмена свидетельствуют о существовании различий в путях и механизмах реализации метаболических нарушений, ассоциированных с избыточной ЖСКТ у мужчин, определяющих большую сохранность β-клеток и, соответственно, вероятность более позднего развития у них СД 2 типа.

6.3. Взаимосвязь жировой составляющей композиции тела молодых людей с антропометрическими и лабораторными компонентами метаболического синдрома; её значимость для диагностики преморбидной стадии метаболического синдрома

Анализом корреляционных связей антропометрических показателей в группах обследованных женщин (табл. 6.5) и мужчин (табл. 6.6) установлено, что, во-первых, высокодостоверная корреляция ЖСКТ с ОТ отражает преимущественно интраабдоминальное отложение жира, а, во-вторых, усиливающаяся при неполном МС сила взаимосвязей «ОТ - ОТ/ОБ» (от $p = 0,021$ до $p = 0,0001$) и «ЖСКТ - масса тела» (от $p = 0,011$ до $p = 0,006$), позволяет высказать предположение о том, что при СД 2 типа увеличению количества интраабдоминального жира будет сопутствовать опережающее его отложение жира в подкожной клетчатке.

Таблица 6.5

Корреляционные связи между антропометрическими показателями у обследованных молодых женщин

Группы Признаки	Группа 1 (основная) с высокой ЖСКТ (n = 110)					Группа 2 (сравнения) с неполным МС (n = 40)				
	ЖСКТ	ОТ	ОТ/ОБ	m тела	ИМТ	ЖСКТ	ОТ	ОТ/ОБ	m тела	ИМТ
ОТ	0,685	1	0,333	0,705	0,424	0,884	1	0,854	0,790	0,613
	0,001	0	0,021	0,01	0,031	0,0013	0	0,0001	0,01	0,027
ЖСКТ	1	0,685	0,524	0,542	0,580	1	0,884	0,437	0,634	0,596
	0	0,001	0,068	0,011	0,04	0	0,0013	0,082	0,026	0,035

Примечание: Здесь и далее - в первой строке каждого из показателей представлено значение r , во второй – статистически значимые величины p

Последнее может носить у женщин адаптивный или компенсаторный характер, направленный на предупреждение развития и, возможно, на компенсацию субклинических секстероидных нарушений, приобретающих при

СД 2 типа характер значимой медико-социальной проблемы [133].

Различия корреляционных отношений ЖСКТ с массой тела и ИМТ у женщин и мужчин основных групп и групп сравнения, характеризовались меньшей теснотой связей в мужских группах (табл. 6.6), что свидетельствует о большей подверженности женщин метаболическим нарушениям, ассоциированным с ЖСКТ, т.е. с избыточным висцеральным отложением жира.

Таблица 6.6

**Корреляционные связи между антропометрическими показателями
у обследованных молодых мужчин**

Группы Признаки	Группа 1 (основная) с высокой ЖСКТ (n = 90)					Группа 2 (сравнения) с неполным МС (n = 38)				
	ЖСКТ	ОТ	ОТ/ОБ	m тела	ИМТ	ЖСКТ	ОТ	ОТ/ОБ	m тела	ИМТ
ОТ	0,785	1	0,425	0,540	0,564	0,861	1	0,715	0,799	0,424
	0,01	0	0,01	0,021	0,015	0,003	0	0,001	0,001	0,031
ЖСКТ	1	0,785	0,476	0,534	0,744	1	0,861	0,647	0,634	0,765
	0	0,01	0,082	0,032	0,0001	0	0,003	0,068	0,005	0,002

Анализ корреляционных отношений антропометрических и лабораторных параметров МС позволил установить различия метаболических нарушений у женщин (табл. 6.7) и у мужчин (табл. 6.8).

Таблица 6.7

**Корреляционные связи лабораторных и антропометрических показателей
в группах обследованных молодых женщин**

Группы Параметры	Группа 1 (основная) с высокой ЖСКТ (n = 110)					Группа 2 (сравнения) с неполным МС (n = 40)				
	ЖСКТ	ОТ	ОТ/ОБ	m тела	ИМТ	ЖСКТ	ОТ	ОТ/ОБ	m тела	ИМТ
Глюкоза	0,388	0,453	0,223	0,461	0,422	0,492	0,467	0,435	0,497	0,582
	0,05	0,087	0,145	0,029	0,015	0,017	0,053	0,069	0,038	0,04
HbA1c	0,550	0,439	0,578	0,436	0,338	0,631	0,564	0,834	0,256	0,937
	0,04	0,05	0,241	0,091	0,211	0,014	0,028	0,141	0,261	0,178
С-пептид	0,379	0,419	0,523	0,367	0,564	0,754	0,566	0,529	0,485	0,379
	0,011	0,025	0,06	0,01	0,001	0,04	0,027	0,01	0,037	0,011
ХС ЛПВП	-0,515	-0,686	-0,664	-0,495	-0,365	-0,635	-0,766	-0,055	-0,587	-0,466
	0,079	0,031	0,01	0,042	0,022	0,041	0,006	0,004	0,023	0,055
ХС	0,544	0,543	0,442	0,366	0,503	0,633	0,552	0,432	0,418	0,519
	0,001	0,02	0,074	0,017	0,03	0,001	0,003	0,04	0,003	0,023
ЛПНП	0,346	0,378	0,372	0,413	0,433	0,569	0,338	0,559	0,572	0,458
	0,042	0,066	0,058	0,011	0,24	0,03	0,05	0,011	0,022	0,013

ТГ	0,612	0,339	0,543	0,492	0,444	0,473	0,582	0,664	0,612	0,532
	0,058	0,118	0,151	0,071	0,117	0,01	0,034	0,056	0,033	0,027
Мочевая к-та	0,553	0,710	0,392	0,811	0,548	0,632	0,910	0,362	0,811	0,548
	0,079	0,11	0,089	0,61	0,54	0,001	0,001	0,01	0,002	0,002

Выявленные у молодых женщин с изолированным увеличением ЖСКТ и сохранявшиеся при неполном МС корреляционные отношения ЖСКТ, преимущественно и теснее связанные, с параметрами углеводного обмена, а ОТ - с показателями липидного и пуринового обмена свидетельствует о различной прогностической их значимости: ЖСКТ - как вероятного признака предрасположенности женщин к СД 2 типа, а ОТ - к атеросклерозу и подагре мужчин, что иллюстрируется данными таблицы 6.8.

Таблица 6.8

Корреляционные отношения лабораторных и антропометрических показателей в группах обследованных молодых мужчин

Группы Параметры	Группа 1 (контрольная) с высокой ЖСКТ (n = 90)				Группа 2 (сравнения) с неполным МС (n = 38)				
	ЖСКТ	ОТ	m тела	ИМТ	ЖСКТ	ОТ	ОТ/ОБ	m тела	ИМТ
Глюкоза	0,416	0,339	0,574	0,421	0,427	0,496	0,535	0,649	0,569
	0,069	0,114	0,143	0,72	0,04	0,045	0,064	0,001	0,06
HbA1c	0,523	0,448	0,643	0,398	0,489	0,471	0,552	0,725	0,662
	0,266	0,066	0,08	0,121	0,038	0,049	0,101	0,116	0,432
С-пептид	0,553	0,394	0,449	0,371	0,564	0,454	0,538	0,829	0,742
	0,071	0,25	0,055	0,077	0,01	0,04	0,069	0,01	0,038
ХС ЛПВП	-0,437	-0,603	-0,456	-0,662	-0,585	-0,587	-0,452	-0,337	-0,611
	0,228	0,02	0,017	0,069	0,04	0,001	0,014	0,027	0,034
ХС	0,623	0,378	0,806	0,584	0,734	0,634	0,502	0,852	0,774
	0,01	0,022	0,02	0,037	0,001	0,0012	0,034	0,001	0,026
ЛПНП	0,602	0,449	0,543	0,399	0,547	0,569	0,478	0,598	0,536
	0,038	0,058	0,05	0,077	0,002	0,03	0,046	0,003	0,042
ТГ	0,557	0,446	0,586	0,522	0,579	0,553	0,499	0,773	0,642
	0,033	0,018	0,041	0,021	0,003	0,001	0,042	0,036	0,029
Мочевая кислота	0,433	0,589	0,436	0,357	0,645	0,531	0,472	0,643	0,432
	0,156	0,23	0,067	0,069	0,032	0,017	0,001	0,001	0,04

Более того, динамика выявленных корреляционных взаимосвязей антропометрических и лабораторных составляющих МС (табл. 6.7 и 6.8) указывает на вероятность более позднего появления связанных с ЖСКТ нарушений углеводного и пуринового обмена у молодых мужчин, но более ранней, чем у

женщин, трансформации выявленных нарушений липидного обмена (тесно связанных не только с ЖСКТ, но и с ОТ) в атеросклероз.

Установленная, в отличие от нас, Kobayashi J. с соавт. (2006) взаимосвязь ЖСКТ с лабораторными составляющими МС лишь у мужчин, может объясняться как этническими различиями, так и особенностью дизайна исследования [493].

Лишь некорректностью дизайна можно объяснить и результаты аналогичной работы Willett K. et al. [222], не установивших взаимосвязи между величиной ЖСКТ (также определявшейся биоимпедансным методом) и АД, липидным спектром и уровнем глюкозы, поскольку объектами одномоментного исследования, явились сведенные в одну группу лица обоего пола, среди которых, к тому же, были пациенты как с ожирением, так и с нормальной массой тела.

Проведенное нами с помощью модели множественной пошаговой регрессии изучение связи САД и ДАД с антропометрическими (ИМТ, ЖСКТ, ОТ/ОБ) и лабораторными параметрами (глюкоза, HbA1c, ОГГТ, ИРИ, НОМА-IR, уровень мочевой кислоты) у женщин с изолированным увеличением ЖСКТ и неполным МС (табл. 6.9 и 6.10), показало наличие независимой прямой связи АД с ЖСКТ у обследованных с неполным МС, причем уровень САД коррелировал, хоть и заметно слабее, ещё и с уровнем мочевой кислоты.

Таблица 6.9

Коэффициенты пошаговой множественной регрессии для систолического артериального давления у молодых женщин с неполным метаболическим синдромом

Группа	Модель	Ф влияния	В	β	Р	R ²
Неполный МС (n = 40)	<i>Модель 1</i> (параметры ожирения, углеводного, пуринового обмена, возраст)	ЖСКТ	0,654	0,377	0,029	32,8%
		Мочевая кислота	0,032	0,341	0,047	

Примечание. Здесь и далее: F – фактор максимального влияния; В – нестандартизованный коэффициент уравнения регрессии; β – стандартизованный коэффициент регрессии; значение **p** (для критерия Фишера) < 0,05; R² – предсказательная ценность модели.

Проведенные при этом теоретические расчеты показали, что, как и у па-

циентов с МС без СД 2 типа (глава 3), увеличение ЖСКТ на 10% приведет к повышению САД на 6 мм рт. ст., а увеличение уровня мочевой кислоты на 0,1 ммоль/л – на 3 мм рт. ст. Данная модель регрессии описывала 32,8% вариабельности САД в группе пациенток с неполным МС.

Исследование взаимосвязей ДАД с помощью модели множественной регрессии, включавшей те же независимые переменные, показало (табл. 6.10), что его уровень независимо коррелировал только с ЖСКТ ($\beta = 0,577$; $p = 0,001$), причём эта связь была достоверно значимой у молодых женщин с неполным МС ²⁸.

Таблица 6.10

Коэффициенты множественной пошаговой регрессии для диастолического артериального давления у молодых женщин с неполным метаболическим синдромом

Группа	Модель	F влияния	B	β	P	R ²
Неполный МС (n = 40)	<i>Модель 1</i> (параметры ожирения, углеводного, пуринового обмена, возраст)	ЖСКТ	0,798	0,577	0,001	33,3%

Как видно из этой же таблицы, модель с включением ЖСКТ прогнозировала (R²) 1/3 дисперсии (R²) ДАД у молодых женщин с неполным МС.

Сведения, полученные при обзоре литературы, позволяют предположить, что прогипертензивное действие избыточного количества жировой клетчатки определяется не только гигроскопичностью и гидрофильностью жировой клетчатки, ведущих к увеличению ОЦК, но и повышением секретируемых ею vasoактивных адипокинов: лептина, который повышает активность симпатической нервной системы и стимулирует задержку натрия в организме [409], а также всех компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [237, 457, 363, 349] и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [159] - участника эндотелийзависимой вазоконстрикции и основы повышения преимущественно ДАД.

²⁸ Выявленная особенность, очевидно, обусловлена нормальными величинами САД и ДАД у всех обследованных с изолированным увеличением ЖСКТ, затруднявших выявление скрытых (или ещё не сформировавшихся) связей АД с ЖСКТ, которые уже верифицировались на этапе неполного МС.

Таким образом, детальный анализ результатов исследования молодых людей с нормальными значениями антропометрических параметров и ИМТ с использованием уравнения множественной регрессии показал, что более значимым, чем степень гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и ИМТ, фактором повышения САД и ДАД у обследованных (особенно у женщин) являлась ЖСКТ, представленная у этих лиц метаболически наиболее активной интраабдоминальной жировой тканью. Более того, данный факт, свидетельствуя о влиянии ЖСКТ на величину АД, указывает на существование различий патогенетической значимости ЖСКТ в формировании АГ при МС у женщин и у мужчин.

Считаем необходимым также подчеркнуть, что исследование взаимосвязи параметров МС (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) и индекса НОМА-IR с помощью модели множественной пошаговой регрессии (табл. 6.11), позволило установить у молодых женщин с избыточной ЖСКТ независимую прямую связь НОМА-IR с ОТ, более тесную на стадии неполного МС.

Установленная связь подчеркивает определяющую роль в развитии инсулинорезистентности и ассоциированных с нею метаболических нарушений и АГ (особенно у женщин) абдоминального ожирения, маркером которого у молодых людей с нормальным значением ОТ и ИМТ может считаться избыточная ЖСКТ. Это согласуется с результатами исследования Carr D.V. et al. (2004), установившими связь ИР с величиной ОТ и уровнем ТГ [332].

Таблица 6.11

Коэффициенты множественной пошаговой регрессии связи параметров МС и инсулинорезистентности (по НОМА-IR) у обследованных молодых женщин

Группы	Модели	F влияния	B	β	P	R ²
Высокая ЖСКТ (n = 110)	Модель 1 (параметры ожирения, углеводного обмена, липидного обмена, возраст)	ОТ	68,887	0,645	0,003	41,7%
Неполный МС	Модель 1	ОТ	17,156	0,557	0,001	31,0%

(n = 48)	(параметры ожирения, углеводного обмена, липидного обмена, возраст)					
----------	---	--	--	--	--	--

Инсулинорезистентность при избытке висцеральной жировой ткани может объясняться её эндокринной активностью: секрецией резистина, снижающего инсулиноопосредованный захват глюкозы клетками; ретинолсвязывающего белка 4 (RBP4), являющегося переносчиком ретинола, необходимого для нормальной работы внутриклеточных рецепторов гормонов; адипонектина, повышающего захват глюкозы мышцами и снижающего синтез ее в печени (при абдоминальном ожирении наблюдается гипoadипонектинемия), а также ряда медиаторов воспаления (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и др.), оказывающих опосредованное влияние на инсулинорецепторную чувствительность тканей.

Анализ взаимосвязей параметров МС у женщин показал, что наибольшее влияние на формирование и уровень инсулинорезистентности оказывал характер распределения жировой ткани. Большая сила взаимосвязей компонентов МС с ЖСКТ и ИЖМТ, а не с ИМТ, согласуется с теорией Вays Н. с соавт. (2006 г.) о существовании у пациентов с МС «адипозопатии» (нарушения функции жировой ткани) [187], сопровождающейся увеличением эндокринной активности адипоцитов. Установленная при этом у пациенток с высокой ЖСКТ тесная связь НОМА-IR с ОТ, ни в коей мере не противоречит нашей концепции о предикторной значимости избыточной ЖСКТ, а лишь указывает на то, что традиционный показатель абдоминального ожирения и МС – величина окружности талии (ОТ) – может служить скрининговым показателем инсулинорезистентности лишь в тех случаях, когда величина ОТ отражает наличие ожирения.

Установленные взаимосвязи ЖСКТ с антропометрическими, лабораторными параметрами МС и величиной АД у молодых людей с изолированным увеличением ЖСКТ (интраабдоминального жира), а также у лиц с увеличенной ЖСКТ и признаками неполного МС, аналогичны общеизвестным связям при полном МС. Таким образом, увеличение ЖСКТ характеризует «состояние организма, которое предшествует болезни и способствует её развитию», трактующееся в эн-

циклопедическим словаре ²⁹ как «предвестники болезни» или «преморбидное состояние». Все вышеизложенное указывает на то, что развитие МС начинается в период так называемого «практического здоровья» с увеличения ЖСКТ при ещё нормальных значениях ОТ и ИМТ и позволяет рассматривать изолированное увеличение ЖСКТ как диагностический критерий доклинической (преморбидной) стадии МС у молодых людей с нормальными значениями ОТ и ИМТ.

Для того чтобы убедиться в практической ценности определения жировой составляющей в композиции тела как предвестника МС, были рассчитаны показатели чувствительности (Sen) - *доля позитивных результатов в группе пациентов с ранее верифицированным диагнозом* - и специфичности (Sp) - *доля негативных результатов в группе здоровых* - по указанным в главе 2 формулам:

Чувствительность = количество молодых людей с верифицированным диагнозом МС (73), у которых выявлена высокая ЖСКТ / общее количество обследованных пациентов (78) с верифицированным диагнозом МС = 93%.

$$\text{Чувствительность} = \frac{73}{78} \times 100 = \mathbf{93\%}$$

Специфичность = количество практически здоровых молодых людей, у которых не выявлено избыточности ЖСКТ (180) / общее количество обследованных практически здоровых молодых людей (180) = 100%.

$$\text{Специфичность} = \frac{180}{180} \times 100 = \mathbf{100\%} \text{ } ^{30}$$

В качестве проверочного варианта и наглядной иллюстрации расчета этих показателей была также использована рекомендуемая Altman D.G. et al. [159] че-

²⁹ Советский энциклопедический словарь / Гл. ред. А.М.Прохоров. – 3-е изд. – М.: Сов. Энциклопедия, 1984. – 1600 с., ил.

³⁰ Правомерность суждения о высокой чувствительности и специфичности боимпедансного метода подтверждается высокой частотой МС в популяции и полученными значениями аналитической вариабельности метода (величины расхождения между значениями, полученными при многократных измерениях), не превышавшими 0,5% при предельной допустимости = 10% [86].

тырехпольная таблица:

		Заболевание	
		Присутствует	Отсутствует
Тест	Положительный	a (73)	b (0)
	Отрицательный	c (5)	d (180)
Расчетные формулы и результаты		$Se = a/(a+c)$	$Sp = d/(b+d)$
		$Sen = 73/78 \times 100 = 93\%$	$Sp = 180/180 \times 100 = 100\%$

Завершая главу, посвященную исследованию взаимосвязей ЖСКТ с антропометрическими и лабораторными параметрами МС у молодых людей на различных стадиях его развития, считаем необходимым подчеркнуть, что полученные результаты, включая расчётные значения диагностической чувствительности ($Sen = 93\%$) и специфичности ($Sp = 100\%$), позволяют рассматривать ЖСКТ в качестве критерия диагностики преморбидной стадии МС. Выявленные при этом половые различия метаболических нарушений (у женщин – преимущественное нарушение углеводного обмена, а у мужчин – липидного) определяют приоритетность направлений последующих диагностических и тактико-терапевтических действий врача, работающего с молодыми людьми группы повышенного риска по развитию МС при ещё нормальных значениях ИМТ и антропометрических параметров.

6.4. Выявление дерматоглифических признаков индивидуальной предрасположенности к метаболическому синдрому

Исследование антропометрических и лабораторных параметров в группах женщин и мужчин, проведенное для последующего выявления статистически значимых корреляционных отношений с каждым из элементов дерматоглифической картины и установления общей их совокупности, типичной

для женщин и для мужчин с МС - «метаболического морфогенотипа», показало практически полную их сопоставимость (табл. 6.12).

Таблица 6.12

Антропометрические и лабораторные показатели пациентов исследуемых групп

Клинические показатели	Молодые женщины с высокой ЖСКТ (n = 38)	Молодые мужчины с высокой ЖСКТ (n = 30)	Женщины с СД 2 типа, (n = 42)	Мужчины с СД 2 типа, (n = 28)
ИМТ, кг/м ²	20,6 (17,1÷25,8)	24,6 (19,0÷25,9)	30,6 (27,7÷33,5)	29,2 (26,2÷30,0)
ОТ, См	68,47 (64,5÷79,6)	76,3 (65,0÷88,0)	84,3 (76,0÷98,6)	89,1 (81,6÷92,5)
ЖСКТ, %	26,0 (24,1÷32,1)	30,77 (26,7÷40,9)	38,4 (28,15÷39,75)	35,7 (29,3÷39,0)
Масса тела, Кг	57,6 (45,0÷65,2)	68,9 (58,0÷77,25)	75,0 (66,5÷88,4)	92,9 (83,5÷99,4)
Гликемия натощак, моль/л	4,1 (3,89÷5,3)	4,9 (4,4÷5,35)	6,1 (5,92÷6,8)	6,0 (5,8÷6,4)
С-пептид, нг/мл	2,1 (1,27÷2,3)	2,28 (5,92÷6,8)	2,2 (1,2÷2,5)	1,99 (1,4÷2,45)
ИРИ, мМЕ/л	6,31 (4,1÷10,3)	8,7 (5,4÷11,0)	18,47 (12,45÷28,1)	15,7 (14,5÷24,6)
НbA1c, %	5,12 (4,56÷5,68)	5,03 (4,12÷9,17)	7,45 (6,5÷8,7)	7,9 (6,8÷8,8)
Холестерин, ммоль/л	4,9 (3,0÷5,5)	5,03 (4,56÷5,53)	5,63 (5,0÷6,5)	5,8 (5,0÷7,3)
ЛПНП, ммоль/л	2,27 (1,2÷3,6)	2,14 (,0÷6,5)	3,8 (2,5÷4,3)	7,9 (6,8÷8,8)
ЛПВП, ммоль/л	1,47 (1,11÷1,74)	1,15 (0,78÷1,38)	0,8 (0,67÷2,5)	1,05 (0,78÷2,3)
ТГ, ммоль/л	1,55 (0,5÷1,62)	1,93 (0,55÷2,38)	2,4 (1,9÷3,1)	2,7 (2,1÷3,3)
НОМА-IR	1,27 (0,97÷3,84)	2,16 (0,75÷3,63)	4,05 (2,7÷6,5).	3,67 (2,45÷5,45).

6.4.1. Особенности эталонной совокупности элементов дерматоглифической картины, типичной для пациентов с полным метаболическим синдромом (СД 2 типа) – «метаболического морфогенотипа»

Исследование корреляционных отношений стандартных дерматоглифи-

ческих элементов с антропометрическими (Табл. 6.13) и лабораторными составляющими МС (Табл. 6.14) у женщин с СД 2 типа позволило установить наличие ряда тесных взаимосвязей.

Таблица 6.13

Корреляционные связи антропометрических показателей и дерматоглифических элементов у женщин с сахарным диабетом 2 типа (n = 42)

Дерматоглифические признаки	ИМТ	ЖСКТ	m тела	ОТ
Гребневой счет на 3 пальце ПР более 9	0,220	0,321**	0,229*	0,271*
	0,055	0,001	0,046	0,017
Ладонный гребневой счет ab ПР более 35	0,251*	0,254*	0,325**	0,235*
	0,028	0,026	0,004	0,040
Общий гребневой счет на всех пальцах ПР более 60	0,342*	0,235	0,208	0,298**
	0,046	0,567	0,067	0,034
Гребневой счет на 3 пальце ЛР более 10	0,281*	0,419**	0,344**	0,356**
	0,013	0,004	0,002	0,001
Ладонный гребневой счет cd ЛР более 40	0,222	0,337**	0,234*	0,210
	0,053	0,002	0,041	0,068
Наличие завитка или ульнарной петли на 3 пальце ПР	0,235*	0,275*	0,259*	0,162
	0,041	0,016	0,024	0,162
Направление окончания ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9	0,217	0,274*	0,113	0,208
	0,06	0,017	0,332	0,072
Наличие петли или петли в дополнительном три-радиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР	0,341**	0,255*	0,217	0,292*
	0,003	0,026	0,06	0,011
Наличие завитка или ульнарной петли на 4 пальце ЛР	0,305**	0,301**	0,342**	0,325**
	0,007	0,008	0,002	0,004
Наличие завитка или ульнарной петли на гипотенаре ЛР	0,414**	0,389**	0,345**	0,367**
	0,0001	0,001	0,002	0,001
Величина угла atd ПР более 45°	0,439*	0,448*	0,652	0,303*
	0,027	0,015	0,06	0,012
Количество ладонных линий ПР 6 и более	0,519**	0,343**	0,133	0,453*
	0,014	0,003	0,328	0,036

Примечание. Здесь и далее: ГЛЛ – главная ладонная линия, ПР – правая рука, ЛР- левая рука. В первой строке каждого из показателей представлено значение r , а во второй – статистически значимые величины p (*) - $p \leq 0,05$; (**) - $p \leq 0,01$

Установленные многочисленные корреляции свидетельствуют о наличии достоверной прямой связи массы тела, ЖСКТ, ОТ и ИМТ, а так же ИРИ, гликемии натощак, НОМА-IR, холестерина, ТГ и ЛПНП с величиной гребне-

вого счета (общего и суммарного), с характером рисунков на пальцах правой и левой руки, с характером рисунка между 3 и 4 пальцами правой руки и на гипотенаре левой руки у женщин с СД 2 типа.

Таблица 6.14

Корреляционные связи биохимических и дерматоглифических показателей у женщин с сахарным диабетом 2 типа (n = 42)

Дерматоглифические показатели	С-пептид	ИРИ	НЬА1с	глюкоза	НОМА-IR	ХС	ЛПНП	ТГ
Гребневой счет на 3 пальце ПР более 9	-0,075 0,514	0,185 0,108	-0,001 0,987	0,364** 0,001	0,362** 0,001	0,192 0,095	0,191 0,097	-0,039 0,737
Гребневой счет на 4 пальце ПР более 12	-0,087 0,454	0,263* 0,021	-0,066 0,574	0,305** 0,007	0,415** 0,0001	0,084 0,469	0,222 0,053	-0,059 0,611
Гребневой счет на 5 пальце ПР более 12	0,098 0,399	0,276* 0,015	-0,173 0,138	0,241* 0,035	0,490** 0,256	0,143 0,215	-0,039 0,734	0,145 0,210
Общий гребневой счет на всех пальцах ПР более 60	0,023 0,841	0,309** 0,006	-0,107 0,362	0,339** 0,002	0,431** 0,0001	0,248* 0,030	0,177 0,124	0,032 0,777
Гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20	0,036 0,754	0,288* 0,011	-0,142 0,226	0,261* 0,022	0,315** 0,005	0,276* 0,015	0,214 0,062	-0,053 0,646
Гребневой счет на 3 пальце ЛР более 10	-0,096 0,407	0,284* 0,012	-0,042 0,721	0,334** 0,003	0,320** 0,004	0,241* 0,036	0,265* 0,020	0,016 0,888
Гребневой счет на 4 пальце ЛР более 20	-0,190 0,099	0,393** 0,0004	-0,156 0,183	0,109 0,345	0,312** 0,006	0,277* 0,015	0,252* 0,028	0,241* 0,035
Гребневой счет на 5 пальце ЛР более 12	-0,121 0,295	0,287* 0,011	0,277* 0,016	0,201 0,077	0,395** 0,0004	0,255* 0,026	0,183 0,112	0,104 0,368
Общий гребневой счет на всех пальцах ЛР более 70	-0,126 0,274	0,342** 0,002	-0,192 0,101	0,284* 0,012	0,347** 0,002	0,411** 0,0002	0,333** 0,003	-0,0007 0,994
Суммарный гребневой счет на всех пальцах ПР и ЛР более 130	-0,055 0,634	0,331** 0,0034	-0,204 0,080	0,320** 0,004	0,382** 0,0006	0,350** 0,0019	0,290* 0,011	0,023 0,842
Наличие ульнарной петли или завитка на 4 пальце ПР	-0,053 0,65	0,216 0,061	-0,17 0,148	0,205 0,076	0,298** 0,009	0,286* 0,012	0,151 0,192	0,231* 0,045
Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9	0,448** 0,001	0,006 0,959	-0,155 0,187	0,281* 0,014	0,088 0,452	-0,069 0,554	-0,155 0,182	0,098 0,398
Наличие петли или петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР	0,532** 0,001	0,09 0,442	-0,202 0,084	0,349** 0,002	0,139 0,232	-0,029 0,801	-0,108 0,355	0,106 0,362
Завиток на 2 пальце ЛР	-0,119 0,306	0,139 0,232	-0,196 0,095	0,251* 0,029	0,294** 0,01	0,236* 0,04	0,265* 0,021	-0,088 0,448
Наличие ульнарной петли или завитка на 4 пальце ЛР	0,055 0,635	0,285* 0,013	0,234* 0,045	0,284* 0,013	0,356** 0,002	0,19 0,1	0,123 0,288	0,219 0,057
Наличие завитка на 5 пальце ЛР	0,213 0,064	0,347** 0,002	0,008 0,949	0,008 0,943	0,383** 0,001	-0,163 0,16	-0,173 0,136	0,249* 0,03
Наличие завитка или ульнарной петли на гипотенаре ЛР	0,104 0,371	0,071 0,543	-0,102 0,389	0,280* 0,014	-0,1 0,391	0,224 0,052	0,051 0,66	0,297** 0,009
Величина угла atd ПР более 45°	0,019 0,919	0,526** 0,003	0,097 0,622	-0,234 0,220	0,083 0,670	0,549* 0,01	-0,008 0,964	0,604 0,0006

Результаты исследования отношений дерматоглифических элементов с антропометрическими и лабораторными параметрами мужчин с СД 2 типа представлены в табл. 6.15 и 6.16.

Таблица 6.15

Корреляционные связи антропометрических и дерматоглифических показателей у мужчин с сахарным диабетом 2 типа (n = 28)

Дерматоглифические показатели	ЖСКТ	m тела	ИМТ	ОТ
Гребневой счет на 1 пальце ПР более 20	0,268*	0,393*	0,441*	0,344
	0,050	0,031	0,014	0,062
Гребневой счет на 3 пальце ПР более 12	0,248*	0,469**	0,500**	0,413*
	0,018	0,008	0,004	0,023
Гребневой счет на 5 пальце ПР более 14	0,294	0,501**	0,449*	0,395*
	0,113	0,004	0,012	0,030
Общий гребневой счет на всех пальцах ПР более 70	0,245*	0,435*	0,440*	0,381*
	0,018	0,016	0,014	0,037
Гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20	0,256*	0,391*	0,428*	0,356
	0,040	0,032	0,018	0,053
Гребневой счет на 4 пальце ЛР более 20	0,086	0,473**	0,496**	0,477**
	0,650	0,002	0,005	0,007
Гребневой счет на 5 пальце ЛР более 14	0,507**	0,764**	0,716**	0,701**
	0,004	0,003	0,004	0,003
Общий гребневой счет на всех пальцах ЛР более 80	0,234	0,537**	0,540**	0,486**
	0,213	0,002	0,002	0,006
Ладонный гребневой счет сд ЛР более 32	0,121	0,452*	0,414*	0,412*
	0,521	0,012	0,023	0,023
Суммарный гребневой счет на всех пальцах П и ЛР более 130	0,198	0,474**	0,470**	0,430*
	0,293	0,008	0,008	0,017
Наличие завитка на 1 пальце ПР	0,380*	0,562**	0,563**	0,536**
	0,038	0,001	0,001	0,002
Окончание ГЛЛ D ПР в поле 11	0,521**	0,268	0,221	0,286
	0,003	0,152	0,239	0,124
Окончание ГЛЛ C ПР в поле 7 или 9	0,399*	0,153	0,103	0,146
	0,028	0,418	0,585	0,441
Наличие петли в зоне между 3 и 4 пальцами ПР	0,371*	0,125	0,061	0,418*
	0,043	0,510	0,745	0,034
Наличие завитка и ульнарной петли на 1 пальце ЛР	0,469**	0,416*	0,410*	0,386*
	0,003	0,022	0,024	0,035
Окончание ГЛЛ D ЛР в поле 11	0,280*	0,492**	0,338	0,421*
	0,033	0,005	0,067	0,020
Петля с дополнительным трирадиусом в зоне	0,249*	0,423*	0,314**	0,419*

между 3 и 4 пальцами ЛР	0,013	0,019	0,001	0,021
-------------------------	-------	-------	-------	-------

Таблица 6.16

Корреляционные связи дерматоглифических признаков и биохимических параметров у мужчин с сахарным диабетом 2 типа (n = 28)

Дерматоглифические показатели	С-пептид	ИРИ	НbA1c	Глюкоза	НОМА-IR	ХС	ЛПНП
Гребневой счет на 5 пальце ПР более 14	-0,190	0,335*	0,003	0,528**	0,107	0,388*	0,351
	0,313	0,045	0,984	0,002	0,570	0,033	0,056
Ладонный гребневой счет ab ПР более 27	-0,009	0,434*	0,580**	0,079	0,481**	0,238	0,109
	0,962	0,016	0,0007	0,678	0,007	0,203	0,564
Ладонный гребневой счет bc ПР более 25	0,397*	-0,257	0,423*	0,375*	-0,281	0,348	0,286
	0,029	0,169	0,019	0,0413	0,132	0,059	0,124
Гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20	-0,120	0,439*	0,013	0,383*	0,130	-0,090	0,031
	0,526	0,015	0,943	0,036	0,492	0,638	0,868
Гребневой счет на 5 пальце ЛР более 14	0,017	0,386*	0,023	0,470**	0,169	-0,165	-0,172
	0,924	0,043	0,902	0,008	0,371	0,381	0,361
Ладонный гребневой счет cd ЛР более 32	-0,349	0,464**	0,413*	0,223	0,470**	-0,082	-0,100
	0,058	0,009	0,023	0,236	0,008	0,664	0,597
Суммарный гребневой счет на всех пальцах ПР и ЛР более 130	-0,082	0,071	-0,069	0,408*	0,143	0,385*	-0,254
	0,665	0,707	0,713	0,028	0,450	0,035	0,175
Наличие завитка на 1 пальце ПР	-0,084	0,070	0,345	0,410*	0,155	0,014	0,169
	0,657	0,711	0,134	0,024	0,413	0,941	0,371
Окончание ГЛЛ D ПР в поле 7 или 9	-0,011	0,007	0,032	0,244	0,051	0,488**	0,378*
	0,949	0,966	0,866	0,192	0,785	0,006	0,039
Наличие петли с дополнительным тирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР	-0,030	0,361*	0,376	0,279	0,092	0,557**	0,418*
	0,871	0,037	0,577	0,134	0,625	0,001	0,021
Окончание ГЛЛ D ЛР в поле 11	0,177	0,296	-0,059	0,708**	0,319	0,299	0,171
	0,348	0,111	0,753	0,003	0,084	0,108	0,365
Окончание ГЛЛ A ЛР в поле 5	0,410*	0,551**	-0,328	0,366*	0,570**	0,153	0,036
	0,024	0,001	0,076	0,046	0,001	0,417	0,847
Ширина ладонных линий ЛР более 1 мм	0,046	0,471*	0,093	-0,140	0,140	0,469*	0,234
	0,812	0,011	0,635	0,474	0,475	0,011	0,229
Величина угла atd ПР более 40°	0,019	0,378*	0,097	-0,234	0,333*	0,249	-0,008
	0,919	0,02	0,622	0,220	0,017	0,199	0,964
Ширина ладонных линий ЛР более 1 мм	0,675	0,421*	0,093	0,140	0,156	0,517*	0,398
	0,651	0,01	0,635	0,474	0,775	0,04	0,321

Из данных таблиц следует, что и у мужчин с СД 2 типа существуют достоверные прямые корреляционные отношения массы тела, высокой ЖСКТ, больших величин ОТ и ИМТ, а также повышенных значений ИРИ, гликемии натощак, НОМА-IR, холестерина и ЛПНП с величиной ладонного гребневого

счета (раздельного и суммарного), с характером рисунков на 1 и 5 пальцах правой и левой руки, с характером рисунка между 3 и 4 пальцами правой руки и направлением окончания ГЛЛ D на обеих руках и ГЛЛ А на левой руке, в то время как количество и теснота корреляционных связей с показателями липидного обмена были меньшими, что может объясняться как половыми различиями, так и, возможно, меньшей численностью обследованных мужчин.

Итогом анализа явилась выявленная общая для женщин и мужчин с СД 2 типа совокупность элементов дерматоглифической картины («метаболический морфогенотип»), каждый из которых находится в тесной корреляционной связи с антропометрическими и/или лабораторными параметрами МС³¹ (табл. 6.17).

Таблица 6.17

Дерматоглифическая картина пациентов с полным метаболическим синдромом

Дерматоглифическая картина у женщин с СД 2 типа	Дерматоглифическая картина у мужчин с СД 2 типа
Гребневой счет на 3 пальце ПР более 9	Гребневой счет на 3 пальце ПР более 12
Гребневой счет на 5 пальце ПР более 12	Гребневой счет на 5 пальце ПР более 14
Общий гребневой счет на всех пальцах ПР более 60	Общий гребневой счет на всех пальцах ПР более 70
Гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20	Гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20
Гребневой счет на 4 пальце ЛР более 20	Гребневой счет на 4 пальце ЛР более 20
Гребневой счет на 5 пальце ЛР более 12	Гребневой счет на 5 пальце ЛР более 14
Общий гребневой счет на всех пальцах ЛР более 70	Общий гребневой счет на всех пальцах ЛР более 80
Суммарный гребневой счет на всех пальцах ПР и ЛР более 130	Суммарный гребневой счет на всех пальцах ПР и ЛР более 130
Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9	Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9
Величина угла atd ПР более 45°	Величина угла atd ПР более 40°
Количество ладонных линий ПР 6 и более	Количество ладонных линий ПР 6 и более
Наличие петли или петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР	Наличие петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР

Примечание. Здесь и далее: ГЛЛ – главная ладонная линия, ПР – правая рука, ЛР- левая рука.

³¹ Дерматоглифические параметры полученной таким образом картины совпадают с данными исследований М.Ю. Якушевой с соавт., в которых были использованы другие методические подходы (метод «копия-пара», математический метод «распознавания образа») [140, 139, 141].

Среди лиц контрольной группы встречались корреляции лишь единичные (от 1 до 4 дерматоглифических элементов) с лабораторными и антропометрическими показателями, не формировавшие в единую картину, что доказывало «не случайность» выявленных связей у больных СД 2 типа.

Количественное различие значений отдельных дерматоглифических элементов, как явствует из таблицы, имеет половую детерминированность. Специфичными для пациенток с СД 2 типа явились гребневой счет на 3 пальце более 9 и на 5 пальце ЛР более 12 ($p = 0,003$ и $p = 0,001$ соответственно), гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20 ($p = 0,003$), гребневой счет на 4 пальце ЛР более 20 ($p = 0,002$), на 5 пальце ЛР более 12 ($p = 0,004$), общий гребневой счет на всех пальцах ЛР более 70 ($p = 0,003$), суммарный гребневой счет на всех пальцах обеих рук 130 ($p = 0,002$), общий гребневой счет на пальцах ЛР более 70 ($p = 0,003$) окончание ГЛЛ С в поле 9 ($p = 0,004$), наличие петли или петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР ($p = 0,0001$), в то время как у мужчин - гребневой счет на 3 пальце ПР более 12 ($p = 0,002$), гребневой счет на 5 пальце ПР более 14 ($p = 0,0001$), гребневой счет на 4 пальце ПР более 20 ($p = 0,004$), гребневой счет на 5 пальце ПР более 14 ($p = 0,003$), общий гребневой счет на всех пальцах ПР более 70 ($p = 0,004$), гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20 ($p = 0,003$), общий гребневой счет на всех пальцах ЛР более 80 ($p = 0,001$), суммарный гребневой счет на всех пальцах ПР и ЛР более 130 ($p = 0,002$), окончание ГЛЛ С ПР в поле 9 ($p = 0,002$), наличие петли в зоне между 3 и 4 пальцами ПР ($p = 0,0001$).

Установлено также, что у пациентов с СД 2 типа некоторые значения дерматоглифических элементов достоверно взаимосвязаны с антропометрическими и биохимическими составляющими МС: ЖСКТ, ИМТ, масса тела, ОТ были значительно большими при наличии петли или петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР и окончанием ГЛЛ С ПР в поле 9, нежели у пациентов с отсутствием рисунка; величина гребневого счета на 1 и 5 пальцах обеих рук более 12 ассоциировалась с высокими значениями ЖСКТ, массы тела, ОТ, ИРИ и гликемии натощак, в то время как суммарный гребневой счет на всех пальцах ПР и ЛР более 130 достоверно коррелировал лишь с высокими значениями ИМТ, массы тела, ОТ и уровнем гликемии натощак.

Представленные в данном разделе работы результаты свидетельствуют о принадлежности обследованных к фенотипу, для которого характерно наличие слож-

ных ладонных рисунков, в том числе в зоне между 3 и 4 пальцами, указывающих на возможность нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе и предрасположенность к развитию метаболических нарушений [45], а установленные при этом большие значения пальцевого и ладонного гребневого счета, тесно связанные с повышенным уровнем гликемии - на большую энергопотребность таких пациентов [141] с неизбежностью повышения у них аппетита и естественную приверженность их к высококалорийным продуктам – основу висцерального ожирения и МС.

6.4.2. Корреляционные связи дерматоглифических элементов с антропометрическими и лабораторными параметрами МС у молодых людей с высокой жировой составляющей в композиции тела

Результаты исследования указывают на наличие во многом схожих взаимосвязей у молодых людей с высокой ЖСКТ и у больных СД 2 типа (табл. 6.18 и 6.19).

Представляется важным, что выявленные достоверные связи массы тела, ЖСКТ, ОТ и ИМТ с величиной гребневого счета (раздельного и суммарного), с характером рисунков на 1 и 3 пальцах правой и левой руки, с характером рисунка между 1 и 2 пальцами, 2 и 3 пальцами и на гипотенаре ЛР, а также с количеством ладонных линий на ПР у молодых *женщин* оказались подобными установленным взаимосвязям у пациенток с СД 2 типа.

Не менее важным является и то, что статистически значимые корреляционные связи количества ладонных линий, величины угла atd, характера рисунка на гипотенаре ЛР, между 1 и 2 пальцами ЛР, а также между 2 и 3 пальцами ЛР, с уровнем гликемии натощак, HbA1c, ИРИ, С-пептида, ХС, ЛПНП и ЛПВП, выявлялись у пациенток с избыточной ЖСКТ при ещё нормальных значениях лабораторных показателей. Определявшаяся при этом достоверная связь параметров углеводного обмена с количеством ладонных линий, достигавшая максимальной тесноты у пациенток с СД 2 типа, представленных старшей возрастной категорией, может указывать, с одной стороны, на маркерную значимость

этих элементов, а с другой – служить подтверждением возможности эпигенетического влияния возрастного фактора на состояние ладонного рисунка [140, 141]. Более того, выявлявшаяся однотипность связей у молодых женщин с высокой ЖСКТ и у пациенток с полным МС (СД 2 типа) показывает значение отдельных дерматоглифических элементов, а тем более их совокупности, как маркера обменных нарушений, характерных для МС.

Таблица 6.18

**Корреляционные связи дерматоглифических элементов
с антропометрическими параметрами у молодых женщин с высокой ЖСКТ (n = 42)**

Антропометрические параметры	m тела	ИМТ	ОТ	ЖСКТ
Дерматоглифические элементы				
Гребневой счет на 3 пальце ПР более 15	0,411**	0,369*	0,406**	0,391*
	0,0047	0,018	0,003	0,038
Гребневой счет на 5 пальце ПР более 15	0,278*	0,259*	0,351*	0,472**
	0,035	0,022	0,039	0,002
Ладонный гребневой счет ab ПР более 30	0,408**	0,267*	0,261*	0,047
	0,0008	0,027	0,043	0,703
Величина угла atd ПР более 45°	0,139	0,048	0,052	0,303*
	0,270	0,695	0,691	0,012
Гребневой счет на 3 пальце ЛР более 12	0,345*	0,264*	0,369*	0,306*
	0,038	0,012	0,043	0,010
Общий гребневой счет на всех пальцах ЛР более 70	0,257	0,299*	0,439	0,303*
	0,496	0,025	0,096	0,044
Ладонный гребневой счет ab ЛР более 25	0,408**	0,267*	0,261*	-0,047
	0,0008	0,027	0,044	0,703
Ладонный гребневой счет cd ЛР более 40	0,378*	0,294	0,311*	0,386*
	0,041	0,427	0,017	0,039
Наличие завитка и ульнарной петли на 3 пальце ПР	0,359	0,059	0,388*	0,407*
	0,488	0,189	0,03	0,01
Ладонный гребневой счет ab ЛР более 27	0,351*	0,349*	0,396*	0,286*
	0,038	0,029	0,04	0,039
Окончание ГЛЛ D ПР в поле 7	0,007	0,271*	-0,138	-0,091
	0,953	0,036	0,309	0,459
Окончание ГЛЛ C ПР в поле 7 или 9	0,259*	0,364**	0,036	0,005
	0,033	0,004	0,791	0,968
Окончание ГЛЛ B ПР в поле 5°	0,267*	0,462**	-0,046	-0,034
	0,028	0,004	0,734	0,78
Количество ладонных линий ПР 6 и более	0,309*	0,320*	0,133	-0,183
	0,01	0,013	0,328	0,136
Наличие арки или ульнарной петли на 1 пальце ПР	0,091	0,112	0,267*	-0,195
	0,46	0,392	0,047	0,112
Окончание ГЛЛ D ЛР в поле 7	0,02	0,370**	-0,007	-0,191
	0,87	0,004	0,958	0,118
Наличие ульнарной петли на гипотенаре ЛР	0,321**	0,546*	0,187	0,278
	0,008	0,027	0,167	0,997
Наличие петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР	0,127	0,516*	0,455*	0,344**
	0,3	0,038	0,05	0,004
Наличие петли или петли с дополнительным трирадиусом в зоне	0,275*	0,191	0,119	0,186

между 2 и 3 пальцами ЛР	0,023	0,118	0,335	0,128
Промежуточное положение осевого трирадиуса t ЛР	0,292*	0,311*	0,371**	0,11
	0,016	0,015	0,005	0,371

Таблица 6.19

**Корреляционные связи дерматоглифических элементов
с лабораторными параметрами у молодых женщин с высокой ЖСКТ (n = 42)**

Лабор. параметры Дерматоглиф. элем.	Глюкоза	НьА1с	ИРИ	С-пептид	НОМ А-IR	ХС	ЛПНП	ЛПВП
Величина угла atd ПР более 45 ⁰	-0,191	-0,096	0,265*	0,430**	0,293*	0,045	0,159	0,181
	0,117	0,439	0,028	0,0002	0,015	0,713	0,193	0,137
Окончание ГЛЛ D ПР в поле 7	0,087	-0,108	-0,042	-0,088	0,055	0,442**	0,488**	-0,015
	0,482	0,379	0,733	0,478	0,656	0,0002	0,0001	0,905
Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9	0,193	0,201	0,026	-0,19	0,203	0,367**	0,344**	-0,023
	0,115	0,1	0,835	0,122	0,098	0,002	0,004	0,853
Окончание ГЛЛ В ПР в поле 5 ^а	0,085	-0,197	-0,119	-0,171	0,211	0,414**	0,361**	0,057
	0,492	0,108	0,333	0,163	0,084	0,001	0,002	0,643
Количество ладонных линий ПР 6 и более	0,267*	0,249*	0,272*	0,245*	0,249*	-0,122	-0,211	0,107
	0,028	0,04	0,025	0,044	0,041	0,321	0,085	0,387
Наличие арки или ульнарной петли на 1 пальце ПР	-0,035	0,054	0,362**	0,017	-0,066	-0,169	0,290*	0,057
	0,775	0,663	0,002	0,89	0,595	0,169	0,017	0,646
Окончание ГЛЛ D ЛР в поле 7	-0,095	0,156	0,084	0,091	0,306*	0,492**	0,320**	0,287*
	0,441	0,205	0,493	0,461	0,011	0,001	0,008	0,018
Наличие ульнарной петли на гипотенаре ЛР	0,025	0,125	0,226*	0,107	-0,118	0,385*	0,181	0,248*
	0,841	0,311	0,01	0,387	0,337	0,025	0,139	0,042
Наличие петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР	0,409**	0,415*	0,038	0,14	0,064	0,025	0,038	-0,134
	0,001	0,032	0,757	0,254	0,606	0,837	0,757	0,276
Наличие петли или петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 2 и 3 пальцами ЛР	0,276*	-0,062	-0,204	-0,027	0,293*	-0,222	-0,204	-0,151
	0,023	0,615	0,095	0,829	0,015	0,069	0,095	0,219

Считаем необходимым также отметить, что количество дерматоглифических элементов и их величины у молодых женщин с высокой ЖСКТ, хотя

и отличались от таковых у женщин с СД 2 типа, но все же имели большее, чем у мужчин, сходство.³² Выявлявшаяся у пациенток с СД 2 типа большая, чем при изолированном увеличении ЖСКТ, величина угла atd и большая ширина ладонных линий отражали не только генетическую предрасположенность к развитию метаболических нарушений [45], но и возможность влияния эпигенетических факторов (например, гормонального и возрастного) на отдельные элементы ладонно-пальцевого рисунка.

Исследованием корреляционных отношений дерматоглифических элементов с антропометрическими параметрами молодых *мужчин* с высокой ЖСКТ (табл. 6.20) установлено наличие достоверной прямой связи массы тела, ЖСКТ, ОТ и ИМТ с величиной гребневого счета и характером рисунков на 1, 3 и 5 пальцах правой и левой рук, а также с ладонным гребневым счетом, величиной угла atd, с количеством и шириной ладонных линий ЛР.

Таблица 6.20

**Корреляционные связи дерматоглифических элементов
с антропометрическими параметрами у молодых мужчин (n = 30)**

Дерматоглиф. элементы	Антропометр. параметры			
	m тела	ИМТ	ОТ	ЖСКТ
Гребневой счет на 3 пальце ПР более 15	0,104	0,143	0,095	0,501**
	0,627	0,467	0,655	0,005
Гребневой счет на 5 пальце ПР более 14	0,373	0,386*	0,310	0,670**
	0,071	0,042	0,139	0,005
Ладонный гребневой счет ab ПР более 35	0,424*	0,399*	0,422*	0,191
	0,039	0,035	0,040	0,329
Ладонный гребневой счет bc ПР более 22	0,361	0,121	0,449*	0,276
	0,082	0,538	0,027	0,163
Величина угла atd ПР более 40	0,219	0,441*	0,438*	0,621**
	0,303	0,018	0,032	0,0004
Гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20	0,526**	0,335	0,493*	0,441*
	0,003	0,287	0,396	0,047
Ладонный гребневой счет ab ЛР более 25	0,641**	0,338	0,429*	0,011
	0,0007	0,078	0,036	0,959
Ладонный гребневой счет bc ЛР более 40	0,765**	0,569**	0,772**	0,361
	0,004	0,001	0,0005	0,058
Ладонный гребневой счет cd ЛР более 32	0,680**	0,588**	0,742**	0,337
	0,0002	0,001	0,003	0,079

³² Меньшее сходство исходной и «диабетической» картины дерматоглифов у мужчин могло быть обусловлено половыми особенностями эпигенетического (гормонально-метаболического) влияния.

Наличие ульнарной петли или завитка на 1 пальце ПР	0,605**	0,274	0,601**	0,556**
	0,0006	0,200	0,003	0,0004
Окончание ГЛЛ D ЛР в поле 7 или 9	0,531**	0,530**	0,485*	0,496**
	0,007	0,003	0,016	0,007
Окончание ГЛЛ В ЛР в поле 7	0,431*	0,435*	0,413*	0,511**
	0,035	0,020	0,044	0,005
	0,0042	0,200	0,003	0,001

Полученные результаты переключаются с установленной Kaladze N.N. et al. [341] и Platilová H. et al. [230] связью ожирения у мальчиков с величиной угла atd, ладонным гребневым счетом ab, наличием дополнительного трирадиуса, редукцией ладонного трирадиуса и с нетипичным окончанием ладонных линий.

Исследование корреляционных отношений элементов дерматоглифической картины с лабораторными составляющими МС у молодых мужчин с высокой ЖСКТ показало наличие достоверных связей гребневого счета на 3 и 5 пальцах ПР, величины угла atd ПР, ульнарной петли или завитка на 1 пальце ПР и ладонного гребневого счета ab ЛР с показателями углеводного обмена (уровнем ИРИ, HbA1c, С-пептида и НОМА-IR), а также взаимосвязи гребневого счета на 1 пальце ЛР, количества и ширины ладонных линий ЛР, окончания ГЛЛ В и D ЛР в поле 7 с показателями не только углеводного, но и липидного обмена (табл. 6.21).

Таблица 6.21

**Корреляционные связи дерматоглифических элементов
с лабораторными параметрами у молодых мужчин с высокой ЖСКТ (n = 30)**

Лабор. параметры Дерматоглиф. элем.	Глюкоза	HbA1c	ИРИ	С-пептид	НОМА-IR	ХС	ЛПНП	ЛПВП
Гребневой счет на 3 пальце ПР более 15	0,021	0,393*	-0,336	0,596**	-0,336	-0,006	-0,086	0,557
	0,915	0,038	0,079	0,0008	0,079	0,973	0,662	0,002
Гребневой счет на 5 пальце ПР более 14	-0,035	0,521**	-0,180	0,527	-0,242	0,417	0,251	0,525
	0,856	0,004	0,358	0,003	0,213	0,027	0,196	0,004
Ладонный гребневой счет bc ПР более 22	-0,298	0,501	0,134	0,051	0,066	0,312	0,403	-0,026
	0,122	0,006	0,495	0,793	0,738	0,105	0,033	0,893
Величина угла atd ПР более 40°	0,019	0,616**	0,097	-0,234	0,083	0,249	-0,008	0,604
	0,919	0,0004	0,622	0,220	0,670	0,199	0,964	0,0006
Гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20	0,039	0,401*	-0,366	0,503**	0,421*	0,105	0,125	0,481*
	-0,150	0,035	-0,366	0,0042	0,038	0,154	0,057	0,004
Ладонный гребневой счет ab ЛР более 25	-0,123	-0,366	0,565**	-0,354	0,537**	0,220	0,354	0,088
	0,531	0,054	0,001	0,064	0,003	0,260	0,064	0,655
Наличие ульнарной петли или завитка на 1 пальце ПР	-0,055	0,394*	-0,315	0,475*	-0,349	0,1279	0,267	0,161
	-0,034	0,041	-0,169	-0,290	-0,249	0,125	0,315	-0,013

Окончание ГЛЛ D ЛР в поле 7	0,177	0,233	-0,148	0,395*	-0,153	0,190	0,004	0,505* *
	0,367	0,231	0,449	0,037	0,435	0,330	0,981	0,006
Окончание ГЛЛ В ЛР в поле 7	0,270	0,255	-0,164	0,407*	-0,160	0,105	-0,038	0,502* *
	0,164	0,189	0,401	0,031	0,415	0,594	0,846	0,006
Количество ладонных линий ЛР от 6 до 10	0,105	0,577**	-0,070	0,375*	-0,046	0,469*	0,257	0,446*
	0,592	0,001	0,722	0,048	0,812	0,011	0,185	0,017
Ширина ладонных линий ЛР более 1 мм	0,046	0,471*	0,093	-0,140	0,140	0,469*	0,234	0,610* *
	0,812	0,011	0,635	0,474	0,475	0,011	0,229	0,0005

Выявленные особенности исследованных взаимосвязей свидетельствуют, с одной стороны, о значимости перечисленных выше элементов как маркеров изучавшихся метаболических нарушений, а с другой – о геннокодировочной неоднозначности отдельных элементов и, соответственно, конкретной их совокупности. Такого рода особенности прослеживались и у мужчин с СД 2 типа (табл. 6.22), характеризуюсь увеличением числа элементов, указывающих на сочетание нарушений углеводного и липидного обмена (терялась имевшаяся ранее связь с нарушением липидного обмена у таких элементов как ГС на 5 пальце ПР, ладонный ГС ab ПР и ладонный гребневой счет cd ЛР). Аналогичная тенденция, прослеживавшаяся и в женской популяции, может указывать на наличие общих для МС закономерностей и на представляющую спорной по отдельным позициям возможность эпигенетической трансформации ладонно-пальцевого рисунка.

6.4.3. Половые особенности дерматоглифической картины, характеризующие предрасположенность к метаболическому синдрому

Результаты данного этапа исследований показали наличие как общих особенностей дерматоглифической картины у молодых людей с высокой ЖСКТ, так и различий характерных для молодых женщин и молодых мужчин. Было также установлено, что у молодых людей с высокой ЖСКТ некоторые дерматоглифические элементы в рамках конкретных их значений имеют достоверную

взаимосвязь с антропометрическими и биохимическими составляющими МС. В частности, величины ЖСКТ, массы тела, ИМТ и ОТ, а также уровень гликемии натощак и выраженность дислипидемии были достоверно большими у молодых людей с ульнарной петлей на гипотенаре ЛР и количестве ладонных линий на левой руке более 6; ладонный гребневой счет ab правой руки более 30 и левой руки более 25, а так же величина угла atd более 40° также ассоциировались с высокими значениями ЖСКТ, массы тела, ОТ, ИРИ и гликемии натощак.

Поиск элементов дерматоглифической картины, общих для больных СД 2 типа и для молодых людей с высокой ЖСКТ, показал наличие таковых, тесно коррелировавших ($p = 0,004 - 0,001$) с лабораторными параметрами углеводного и липидного обмена, как у женщин (табл. 6.22), так и у мужчин (табл. 4.12), что позволило доказать их маркерную значимость.

Таблица 6.22

**Значимые элементы дерматоглифической картины женщин с СД 2 типа
и женщин молодого возраста с высокой ЖСКТ**

Значимые элементы дерматоглифической картины женщин с СД 2 типа	Значимые элементы дерматоглифической картины женщин с молодого возраста с высокой ЖСКТ
Гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20	-
Гребневой счет на 3 пальце ПР более 9, ЛР - более 10	Гребневой счет на 3 пальце ПР более 15, ЛР – более 12
Гребневой счет на 4 пальце ПР более 12, ЛР – более 20	-
Гребневой счет на 5 пальце ПР и ЛР более 12	Гребневой счет на 5 пальце ПР более 15
Ладонный гребневой счет ab ПР более 35	Ладонный гребневой счет ab ПР более 30, ЛР – более 27
Ладонный гребневой счет cd ЛР более 40	Ладонный гребневой счет cd ЛР более 40
Общий гребневой счет на всех пальцах ПР более 60, ЛР – более 70	Общий гребневой счет на всех пальцах ЛР более 70
Суммарный гребневой счет на всех пальцах ПР и ЛР более 130	-

Величина угла atd ПР более 45°	Величина угла atd ПР более 40°
Количество ладонных линий ПР 6 и более	Количество ладонных линий ПР 6 и более
-	Наличие арки или ульнарной петли на 1 пальце ПР
Наличие завитка или ульнарной петли на 3 пальце ПР	Наличие завитка или ульнарной петли на 3 пальце ПР
Наличие ульнарной петли или завитка на 4 пальце ПР и ЛР	-

Продолжение таблицы

-	Окончание ГЛЛ В ПР в поле 5 ³
Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9	Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9
-	Окончание ГЛЛ D ПР и ЛР в поле 7
Наличие петли или петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР	Наличие петли или петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР
Наличие завитка на 2 пальце ЛР	-
Наличие ульнарной петли или завитка на 4 пальце ЛР	-
Наличие завитка или ульнарной петли на гипотенаре ЛР	Наличие ульнарной петли на гипотенаре ЛР
-	Наличие петли или петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 2 и 3 пальцами ЛР
-	Промежуточное положение осевого трирадиуса t ЛР

Примечание. Здесь и далее заливкой выделены дерматоглифические элементы, общие для обеих групп.

В обеих группах женщин выявлено 23 дерматоглифических элемента, имевших тесную корреляционную связь с антропометрическими и биохимическими составляющими МС, из них 11 элементов, выделенных заливкой соответствующих строк таблицы, были общими и характеризовались однотипно-

стью изменений дерматоглифических элементов (увеличение пальцевого и ладонного счета, усложнение ладонных и пальцевых узоров). Полученные результаты перекликаются с данными И.С.Гусевой и Т.Т.Сорокиной (1998), а также Н.Б.Ильичевой (2004) и других авторов, показавших существование различий физиолого-антропометрических характеристик здоровых лиц и пациентов с мультифакториальной (мультифакторной) патологией [39 , 53].

Аналогичным образом было установлено, что из 18 элементов дерматоглифической картины мужчин-диабетиков и молодых мужчин с высокой ЖСКТ, тесно коррелировавших ($p = 0,001 - 0,004$) с антропометрическими и лабораторными составляющими МС, общими были 10 элементов (табл. 6.23).

Таблица 6.23

**Значимые элементы дерматоглифической картины мужчин с СД 2 типа
и мужчин молодого возраста с высокой ЖСКТ**

Значимые элементы дерматоглифической картины мужчин с СД 2 типа	Значимые элементы дерматоглифической картины мужчин с высокой ЖСКТ
Гребневой счет на 1 пальце ПР и ЛР более 20	Гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20
Гребневой счет на 3 пальце ПР более 12	Гребневой счет на 3 пальце ПР более 15
Гребневой счет на 5 пальце ПР и ЛР более 14	Гребневой счет на 5 пальце ПР более 14
Ладонный гребневой счет ab ПР более 27	Ладонный гребневой счет ab ПР более 35, ЛР более 25
Ладонный гребневой счет bc ПР более 25	Ладонный гребневой счет bc ПР более 22, ЛР – более 40
Ладонный гребневой счет cd ЛР более 32	Ладонный гребневой счет cd ЛР более 32
Величина угла atd ПР более 40°	Величина угла atd ПР более 40°
Общий гребневой счет на всех пальцах ПР более 70, ЛР – более 80	-
Гребневой счет на 4 пальце ЛР более 20	-
Суммарный гребневой счет на всех пальцах ПР и ЛР более 130	-
Наличие завитка или ульнарной петли на 1 пальце ПР и ЛР	Наличие ульнарной петли или завитка на 1 пальце ПР
Окончание ГЛЛ А ЛР в поле 5	-

Окончание ГЛЛ D ПР и ЛР в поле 9 или 11	Окончание ГЛЛ D ЛР в поле 7 или 9
-	Окончание ГЛЛ В ЛР в поле 7
Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9	Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9
Количество ладонных линий ПР более 6	Количество ладонных линий ПР более 6
-	Количество ладонных линий ЛР от 6 до 10
-	Ширина ладонных линий ЛР более 1 мм
Наличие петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3и 4 пальцами ПР и ЛР	-

Выявлена однотипная направленность изменений элементов дерматоглифической картины - увеличение пальцевого и ладонного счета, усложнение ладонных и пальцевых узоров, что может быть связано как с возрастным фактором (возраст обследованных пациентов с СД 2 типа был почти вдвое большим, чем молодых людей с высокой ЖСКТ) [14 , 139, 141], так и, вероятно, с влиянием эпигенетических гормонально-метаболических нарушений на формирование ладонно-пальцевых узоров, максимально реализующимся при полном МС (СД 2 типа).

Полученные результаты указывают на половые различия выявленной совокупности элементов дерматоглифической картины: большее их количество у женщин (23 против 18 у мужчин) и большая симметричность рисунка на руках, в то время как у мужчин меньшее число элементов и большая асимметрия ладонно-пальцевого рисунка, считающаяся характерной половой особенностью [130]. Это перекликается с результатами исследований Мазур Е.С. [81], выявившей связь между дерматоглифическими и генетическими параметрами человека (у мужчин она составила 100%, тогда как у женщин - 70%, что, по мнению автора, обусловлено большей чувствительностью женщин к влиянию факторов окружающей среды и гормональными особенностями женщин).

Несмотря на половые различия в совокупности элементов дерматоглифической картины, выявленные на разных стадиях развития МС у обследованных нами молодых людей, прослеживалась однотипная направленность изменений её элементов: увеличение пальцевого и ладонного счета, усложнение ладонных

и пальцевых узоров. Это может быть связано как с возрастным фактором (возраст обследованных пациентов с СД 2 типа был почти вдвое большим, чем молодых людей с высокой ЖСКТ) [14, 141, 139], так и, вероятно, с эпигенетическим влиянием гормонально-метаболических нарушений на формирование дерматоглифической картины в процессе развития полного МС (СД 2 типа).

Установленные нами взаимосвязи величин гребневого счета на 4 и 5 пальцах обеих рук с параметрами МС особым образом перекликаются с данными Kahn H.S. et al. [264], выявившими у обследованных ими призывников наличие прямой связи ОТ/ОБ лишь с подсчитанной ими разностью гребневого счета между 4 и 5 пальцами правой руки, составившей 4,7 ($dR45 = 4,7$). Столь необычный исследовательский подход побудил нас к дополнительным расчетам аналогичных показателей ($dR45$ и имевшей место разности гребневого счета на левой руке - $dL45$) у молодых людей с повышенной ЖСКТ и у пациентов с СД 2 типа. Полученные при этом величины $dR45$, как в группе молодых мужчин с высокой ЖСКТ, так и у мужчин с СД 2 типа, оказались очень близкими к найденной Kahn H.S. et al. [264] и равнялись 4,74 и 4,8, а $dL45$ - 4,72 и 4,43 (соответственно). У молодых женщин с высокой ЖСКТ $dR45$ составил 4,3, а у женщин с СД 2 типа - 3,63 при несколько меньших значениях $dL45$ - 3,41 и 4,05 соответственно. Несмотря на очевидную схожесть полученных величин, исследование корреляционных отношений $dR45$ с каждым из изучавшихся нами параметров МС не выявило (ни в одной из групп обследованных нами пациентов) статистически достоверных связей $dR45$ не только с ОТ/ОБ, но и с другими анализировавшимися параметрами МС. По нашему мнению, это может быть обусловлено различиями в дизайне работ, методах статистической обработки материала и, возможно, в этнических особенностях обследованных. Нельзя также исключить, что разность гребневого счета между 4 и 5 пальцами рук ($dR45$ и $dL45$) является лишь отражением половых особенностей строения гребешковой кожи мужчин, не имеющих, как показало проведенное нами исследование, очевидной и значимой связи с параметрами МС.

Следующим этапом исследования явилось выделение совокупности эле-

ментов дерматоглифической картины, общей для пациентов с СД 2 типа и для молодых людей с высокой ЖСКТ (отдельно для женщин и для мужчин). Результаты исследования (табл. 6.24 и 6.25) свидетельствуют о тесной их корреляции с антропометрическими и лабораторными параметрами МС.

Клинические иллюстрации дерматоглифической картины пациентов с полным МС (СД 2 типа), молодых людей с высокой ЖСКТ и неполным МС, и практически здоровых молодых людей с изолированным увеличением ЖСКТ см. в Приложении 2 (рис. 6.9 – 6.14).

Таблица 6.24

Общие элементы дерматоглифической картины у обследованных женщин

Женщины с СД 2 типа	Молодые женщины с высокой ЖСКТ
Гребневой счет на 3 пальце ПР более 9, ЛР – более 10	Гребневой счет на 3 пальце ПР более 15, ЛР – более 12
Гребневой счет на 5 пальце ПР и ЛР более 12	Гребневой счет на 5 пальце ПР более 15
Ладонный гребневой счет ab ПР более 35	Ладонный гребневой счет ab ПР более 30, ЛР – более 27
Ладонный гребневой счет cd ЛР более 40	Ладонный гребневой счет cd ЛР более 40
Общий гребневой счет на всех пальцах ПР более 60, ЛР – более 70	Общий гребневой счет на всех пальцах ЛР более 70
Наличие завитка или ульнарной петли на 3 пальце ПР	Наличие завитка или ульнарной петли на 3 пальце ПР
Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9	Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9
Величина угла atd ПР более 45°	Величина угла atd ПР более 40°
Количество ладонных линий ПР 6 и более	Количество ладонных линий ПР 6 и более
Наличие завитка и ульнарной петли на гипотенаре ЛР	Наличие ульнарной петли на гипотенаре ЛР
Наличие петли или петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР	Наличие петли или петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР

Таблица 6.25

Общие элементы дерматоглифической картины у обследованных мужчин

Мужчины с СД 2 типа	Мужчины с высокой ЖСКТ
Гребневой счет на 1 пальце ПР и ЛР более 20	Гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20
Гребневой счет на 3 пальце ПР более 12	Гребневой счет на 3 пальце ПР более 15
Гребневой счет на 5 пальце ПР и ЛР более 14	Гребневой счет на 5 пальце ПР более 14
Ладонный гребневой счет ab ПР более 27	Ладонный гребневой счет ab ПР более 35, ЛР более 25

Продолжение таблицы

Мужчины с СД 2 типа	Мужчины с высокой ЖСКТ
Ладонный гребневой счет bc ПР более 25	Ладонный гребневой счет bc ПР более 22, ЛР – более 40
Ладонный гребневой счет cd ЛР более 32	Ладонный гребневой счет cd ЛР более 32
Величина угла atd ПР более 45°	Величина угла atd ПР более 40°
Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9	Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9
Количество ладонных линий ПР 6 и более	Количество ладонных линий ПР 6 и более
Наличие завитка или ульнарной петли на 1 пальце ПР и ЛР	Наличие ульнарной петли или завитка на 1 пальце ПР

Установленную таким образом совокупность элементов дерматоглифической картины, характерную для женщин и для мужчин и выявляющуюся на всех этапах развития МС, каждый элемент которой тесно коррелировал с антропометрическими и лабораторными составляющими МС, можно представить в качестве маркера индивидуальной предрасположенности к МС, обозначенного нами термином «метаболический морфогенотип» (табл. 6.26).

Таблица 6.26

**Дерматоглифическая картина метаболического синдрома
(«метаболического морфогенотипа»)**

Метаболический морфогенотип женщин	Метаболический морфогенотип мужчин
Гребневой счет на 3 пальце ПР более 15	Гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20
Гребневой счет на 5 пальце ПР более 15	Гребневой счет на 3 пальце ПР более 15
Ладонный гребневой счет ab ПР более 35	Гребневой счет на 5 пальце ПР более 14
Ладонный гребневой счет cd ЛР более 40	Ладонный гребневой счет ab ПР более 35
Общий гребневой счет на всех пальцах ЛР более 70	Ладонный гребневой счет bc ПР более 25

Продолжение таблицы

Метаболический морфогенотип женщин	Метаболический морфогенотип мужчин
Наличие завитка и ульнарной петли на 3 пальце ПР	Ладонный гребневой счет cd ЛР более 32
Направление окончания ГЛЛ С ПР в поле 7	Наличие ульнарной петли или завитка на 1 пальце ПР
Наличие петли и петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР	Окончание ГЛЛ D ЛР в поле 9
Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9	Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9
Величина угла atd ПР более 45°	Величина угла atd ПР более 40°
Количество ладонных линий ПР 6 и более	Количество ладонных линий ПР 6 и более
Наличие завитка и ульнарной петли на гипотенаре ЛР	-

Выявленные взаимосвязи совокупностей антропометрических, лабораторных параметров МС и дерматоглифических элементов у мужчин и женщин с СД 2 типа, а также в аналогичных группах молодых людей с избыточной ЖСКТ, подтвердились расчетом показателей канонической корреляции (Приложение 1, табл. 1-8), которые свидетельствуют о высокой достоверности полученных результатов ($R_1 = 0,863 - 0,991$, $p = 0,0001 - 0,00001$; $R_2 = 0,711 - 0,986$, $p = 0,0012 - 0,0001$; $R_3 = 0,584 - 0,926$, $p = 0,034 - 0,0015$).

Большее количество элементов дерматоглифической картины, достоверно

связанных с параметрами МС у женщин и бóльшая их асимметрия у мужчин на каждой из стадий МС, свидетельствуют о половых различиях «метаболического морфогенотипа», а сложность ладонных и пальцевых рисунков – о возможных нарушениях в гипоталамо-гипофизарной системе и предрасположенности к развитию метаболических нарушений [45]. Выявленное при этом большее значение пальцевого и ладонного гребневого счета, тесно связанного с уровнем гликемии, считающееся признаком большей энергопотребности таких пациентов [141] и неизбежности повышения у них аппетита, объясняет естественную приверженность их к высококалорийным продуктам – основу висцерального ожирения и МС.

Таким образом, полученная совокупность элементов дерматоглифической картины, установленная путем анализа корреляционных отношений каждого из них с антропометрическими и лабораторными признаками МС как в группах пациентов с СД 2 типа, так и с избыточной ЖСК, последующего вычленения элементов, характерных для женщин и для мужчин («метаболический морфогенотип»), а также установленная с помощью метода канонической корреляции высокодостоверная взаимосвязь совокупностей антропометрических, лабораторных параметров МС и дерматоглифических элементов позволяет рассматривать «метаболический морфогенотип» в качестве маркера индивидуальной предрасположенности к МС.³³

³³ Суждение о правомерности вывода о маркерной роли «метаболического морфогенотипа» в выявлении индивидуальной предрасположенности к МС основывается на полученных значениях аналитической вариабельности дерматоглифического метода [86], не превышавших 4,5% (предельно значимая величина аналитической вариабельности $\leq 10\%$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительная распространенность метаболического синдрома (МС) среди населения экономически развитых стран (от 14% до 40%) [231, 278, 265, 376] с высоким риском развития сопутствующих ему заболеваний сердечно-сосудистой системы [266, 379, 346, 443] и СД 2 типа [225, 323], склонных к неблагоприятному течению и исходам (увеличение смертности от ИБС - на 40%, от артериальной гипертензии – в 2,5 - 3 раза [52, 376], от осложнений сахарного диабета - в 4 раза) от осложнений сахарного диабета - в 4 раза [208, 308], а также увеличением числа пропущенных по болезни рабочих дней в 1,4 - 4,4 раза, преждевременной нетрудоспособности - в 1,5 - 2,8 раза, увеличением стоимости расходов в связи с ассоциированными с МС заболеваниями (от 7% в Швеции до 8-10% в странах Западной Европы и США от общих непрямых затрат по заболеваемости) [462, 417] и психологически значимыми последствиями (дискриминация при трудоустройстве, низкая самооценка, тревога, депрессия, сексуальные нарушения) [470, 267, 449], определяют актуальность проблемы МС во всем мире.

Длительный период поиска единых классификационных признаков МС и ориентированность врачей терапевтов и эндокринологов на борьбу с уже сформировавшимся процессом в немалой степени определяют запоздалую диагностику этого грозного заболевания, позднее начало и, соответственно, малую эффективность терапии патологических процессов в наиболее важных висцеральных системах жизнеобеспечения.

Тесная связь между механизмами, лежащими в основе МС и патологии сердечно-сосудистой системы, определяет значительную частоту структурно-функциональных изменений сердца и сосудов, являющихся основой развития ХСН среди повсеместно распространённого контингента тучных. В этой связи в последние годы внимание исследователей сосредоточено на изучении структурно-функциональных особенностей сердца у пациентов с МС. Обращает внимание, что в большинстве имеющихся работ описываются особен-

ности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов у пациентов при полном МС, характеризующимся значительным нарушением углеводного обмена, клинически проявляющимся СД 2 типа. В то же время известно, что даже при впервые выявленном СД 2 типа, как правило, диагностирующимся спустя 7-8 лет от лабораторной его манифестации, многие из системных процессов имеют характер уже сформировавшейся патологии. Что же касается исследований индивидуальной предрасположенности к МС, взаимосвязи ряда лабораторных составляющих МС (гипергликемия, ГИ, ИР, повышение уровня С-пептида и HbA_{1c}) и структурно-функциональных изменений сердца и сосудов, а также, их отношений с антропометрическими маркерами МС (ИМТ, ОТ, ЖСКТ) в начальной его стадии, они представлены единичными работами и характеризуются неоднозначностью результатов. Более того, комплексного подхода к такому роду исследований при различных стадиях МС в доступной нам литературе найти не удалось. Ещё меньше известно о структурно-функциональных изменениях в поджелудочной железе – органе, интимно связанном с механизмами развития МС. В этой связи была предпринята попытка восполнить этот пробел, а также установить приемлемые для повседневной клинической практики маркеры индивидуальной предрасположенности к МС и показать значимость ЖСКТ для диагностики доклинической стадии МС.

Для установления значения биоимпедансного определения избыточной ЖСКТ для диагностики доклинической (преморбидной) его стадии обследовано 458 практически здоровых молодых людей с нормальными значениями антропометрических показателей, включая индекс массы тела (220 женщин 21,02±2,21 лет и 238 мужчин 22,03±2,04 лет.

Биоимпедансометрия показала наличие избыточной жировой составляющей композиции тела (ЖСКТ), представленной у молодых людей с нормальными значениями ОТ и ИМТ интраабдоминальным жиром, у 62,9 % обследованных (у 63,8 % женщин и у 53,78 % мужчин). Установлено также имевшее место наследственное неблагополучие по развитию ожирения у 73,4 % жен-

щин и 48,7% мужчин, СД 2 типа - у 41,3% и 23,5% (соответственно), АГ - у 51% и 45,6%, дислипидемии – у 37,2% и 25,8%, а у 41% женщин и 23,5 % мужчин - одновременно по нескольким компонентам МС.

Наследственная предрасположенность к МС чаще ассоциировалась с материнской линией и характеризовалась склонностью к злоупотреблению углеводами, к развитию ожирения и СД 2 типа, в то время как отцовская линия определяла большую готовность к развитию атерогенной дислипидемии в отсутствие четких алиментарных предпочтений.

Избыточная ЖСКТ сочеталась у 43% мужчин и у 28% женщин с нарушениями липидного (повышение уровня ТГ, ЛПНП при более низких значениях ЛПВП) и углеводного обмена (достоверно более высокие, чем в контроле, гликемия натощак, значения HbA_{1c} , С-пептида и НОМА-IR, сочетавшиеся с НТГ), позволившими трактовать такие случаи как неполный МС «худых толстяков». Выявленные у молодых людей с избыточной ЖСКТ более высокие значения НОМА-IR [2,34 (против 1,27; $p = 0,048$) у женщин и 2,71 (против 1,33; $p = 0,015$) у мужчин] и уровня ТГ [1,13 ммоль/л (против 0,7 ммоль/л; $p = 0,022$) у женщин и 1,1 ммоль/л (против 0,6 ммоль/л; $p = 0,062$) у мужчин] свидетельствуют о формировании инсулинорезистентности и переходе к использованию альтернативного энергосубстрата (ТГ), как и при классическом неполном МС, и указывают на тяжесть развивающихся обменных нарушений [43]. Логично полагать, что выявленное у этих пациентов увеличение уровня С-пептида и ИРИ [3,13 нг/мл и 11,07 мМЕ/мл у женщин (против 1,27 нг/мл и 4,24 мМЕ/мл в контроле; $p = 0,003$ и $0,023$) и 3,22 нг/мл и 9,18 мМЕ/мл у мужчин (против 1,27 нг/мл и 7,53 мМЕ/мл в контроле; $p = 0,001$ и $0,201$)] является отражением инсулинорезистентности и функционального перенапряжения β -клеток, ведущего к повышенной инкреции проинсулина.

Проведенное с помощью модели множественной пошаговой регрессии изучение связи $AD_{\text{сист.}}$ и $AD_{\text{диаг.}}$ с антропометрическими (ИМТ, ЖСКТ, ОТ/ОБ) и лабораторными параметрами (глюкоза, HbA_{1c} , ОГГТ, ИРИ, НОМА-

IR, уровень мочевой кислоты) обследованных молодых людей показало наличие независимой прямой связи ЖСКТ с АД_{сист.} и АД_{диаст.} у лиц с неполным МС ($\beta = 0,377$; $p = 0,029$), причем уровень АД_{сист.} у женщин коррелировал, хотя и заметно слабее, ещё и с уровнем мочевой кислоты ($\beta = 0,341$; $p = 0,047$).

Теоретические расчеты показали, что увеличение ЖСКТ на 10% чревато повышением АД_{сист.} на 6 мм рт. ст., а увеличение концентрации мочевой кислоты на 0,1 ммоль/л – повышением АД_{сист.} на 3 мм рт. ст. Данная модель регрессии описывала 32,8% вариабельности АД_{сист.} в группе пациенток с неполным МС.

Исследование взаимосвязи АД_{диаст.} с помощью модели множественной регрессии, включавшей те же независимые переменные показало, что его уровень независимо коррелировал только с ЖСКТ ($\beta = 0,577$; $p = 0,001$), причем более тесно - у молодых женщин с неполным МС. Модель с включением ЖСКТ прогнозировала 1/3 дисперсии АД_{диаст.} у женщин этой группы.

Установленная связь не случайна, т.к. известно, что прогипертензивное действие избыточного количества жировой клетчатки определяется не только гигроскопичностью и гидрофильностью жировой клетчатки, ведущих к увеличению ОЦК, но и повышением секретируемых ею вазоактивных адипокинов: например, лептина, который повышает активность симпатической нервной системы и стимулирует задержку натрия в организме [349], адипонектина, определяющего эндотелий-зависимую вазодилатацию и пролиферацию гладкомышечных клеток [173 , 306 , 307 , 513], а также всех компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [237 , 299] и сосудистого эндотелиального фактора роста [161] - участника эндотелийзависимой вазоконстрикции.

Анализ результатов исследования с использованием уравнения множественной регрессии показал, что более значимым, чем степень гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и ИМТ, фактором повышения уровня САД и ДАД у обследованных являлась ЖСКТ, представленная при нормальных значениях ИМТ и антропометрических параметров метаболически наиболее активной интраабдоминальной жировой тканью. Более того, данный факт сви-

детельствует не только о влиянии ЖСКТ на величину АД, но и о существовании половых различий роли ЖСКТ в формировании АГ при МС.

Вместе с тем, исследование взаимосвязи параметров МС (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) и индекса НОМА-IR с помощью модели множественной пошаговой регрессии позволило установить независимую прямую связь НОМА-IR с ОТ у молодых женщин с высокой ЖСКТ ($\beta = 0,645$; $p = 0,003$), более выраженную на стадии неполного МС ($\beta = 0,557$; $p = 0,001$). Этот результат, как и представленные выше, ещё раз указывает на определяющую роль в развитии инсулинорезистентности (ИР), в первую очередь у женщин, абдоминального ожирения, маркером которого у молодых людей с нормальным значением ИМТ и ОТ является избыточная ЖСКТ, что согласуется также с данными Carr D.V. et al. [332], установившими прямую связь ИР с ОТ, являющейся маркером интраабдоминального отложения жира.

Связь ИР с ЖСКТ может объясняться эндокринной активностью висцеральной жировой ткани, секретирующей адипокины, влияющие (как показано в обзоре литературы) на чувствительность тканей к инсулину, такие как резистин, снижающий инсулиноопосредованный захват глюкозы клетками; ретинолсвязывающий белок 4 (RBP4), являющийся переносчиком ретинола, необходимого для нормальной работы внутриклеточных рецепторов гормонов; адипонектин, повышающий захват глюкозы мышцами и снижающий синтез ее в печени (при абдоминальном ожирении наблюдается гипoadипонектинемия); медиаторы воспаления: фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и др.

Таким образом, анализ взаимосвязей параметров МС у практически здоровых молодых женщин показал, что наибольшее влияние на формирование и уровень инсулинорезистентности оказывала ЖСКТ. Большая сила взаимосвязей компонентов МС с ЖСКТ и ИЖМТ, а не с ИМТ, согласуется с теорией Ways H. et al. [187] о наличии у пациентов с МС «адипозопатии» (нарушения функции жировой ткани), сопровождающейся увеличением эндокринной активности адипоцитов. Выявленная при этом у пациенток с высокой ЖСКТ и

признаками неполного МС тесная связь НОМА-IR с ОТ лишь уточняет положение о том, что такой традиционный показатель абдоминального ожирения и МС, как ОТ, может считаться приемлемым скрининговым показателем инсулинорезистентности, но только в случаях, когда величина ОТ превышает контрольные значения и сочетается с ожирением.

Установленные взаимосвязи ЖСКТ с антропометрическими, лабораторными параметрами МС и величиной АД у молодых людей с изолированным увеличением ЖСКТ (висцеральным жиром), а также у лиц с увеличенной ЖСКТ и признаками неполного МС, аналогичны связям, характерным для полного МС. Это указывает на то, что развитие МС у предрасположенных к нему молодых людей начинается ещё в период так называемого «практического здоровья», при ещё нормальных значениях ОТ и ИМТ, и характеризует «состояние организма, которое предшествует болезни и способствует её развитию», трактуемое как «предвестники болезни» или «преморбидное состояние». Все изложенное позволяет считать изолированное увеличение ЖСКТ у молодых людей с нормальными значениями ОТ и ИМТ диагностическим критерием доклинической (преморбидной) стадии МС и объективного обоснования времени начала профилактических мероприятий ³⁴.

Выявленные сверхнормативные величины гликизированного гемоглобина (HbA_{1c}) у 64,2% молодых женщин и у 80,3% мужчин с избыточной ЖСКТ при нормальных значениях ИМТ, ОТ и гликемии натощак, а также показателя инсулинорезистентности (НОМА-IR >2,77) у 22,1% и у 30% соответственно, свидетельствуют не только о предпочтительности исследования HbA_{1c} для выявления ранних нарушений углеводного обмена [282 , 284 , 508 , 190 , 347], но и о возможности раннего участия гликозилирования ферментных и структурных белков в поражении сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной и др. систем жизнеобеспечения [364 , 281 , 285 , 464 , 334 , 452 ,

³⁴ Положительное решение «Роспатента» от 23.07.2010 г. о выдаче патента на изобретение «Способ биоимпедансного выявления предиктора (предвестника) метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа у молодых людей с нормальной массой тела» / Дмитриев А.Н., Сарапульцев П.А., Якушева М.Ю., Фурман Е.М., Перминова Л.Р.

504], в том числе ещё на доклинической стадии МС.

Исследованием структурно-функциональных показателей сердца у 89 пациенток в возрасте 34-49 лет с «нормогликемическим» МС установлено, что процессы ремоделирования левых камер характеризуются изменением геометрии ЛП с увеличением ИС ЛП ($p = 0,0001$), гипертрофией миокарда ЛЖ ($p = 0,0001$), с сохранением достоверности различий с контрольной группой при выравнивании значений по САД ($p = 0,003$). Половина обследованных в данной клинической группе имели патологические типы геометрии ЛЖ, с отсутствием достоверных различий в частоте встречаемости отдельных вариантов. Геометрия ПЖ при МС без СД 2 типа характеризовалась увеличением ТПС ПП ($p = 0,003$).

У 21 пациентки с МС и СД 2 типа наряду с увеличением ИС ЛП ($p = 0,0001$) нарастал его продольный размер ($p = 0,0001$). Выраженность гипертрофии ЛЖ была сравнима с показателями группы с МС без СД 2 типа, но увеличилась доля пациенток с патологическими типами ремоделирования ($p = 0,001$), с тенденцией к преобладанию эксцентрического варианта ($p = 0,01$). Структурно-геометрическое ремоделирование правых отделов в данной клинической группе характеризовалось увеличением размеров как ПП ($p = 0,0001$), так и ПЖ ($p = 0,029$) с увеличением ТПС ПЖ ($p = 0,0001$).

Анализ систолической функции ЛЖ показал, что у пациенток с МС без СД 2 типа наблюдается тенденция к гиперкинетическому типу гемодинамики с увеличением значений VCF ($p = 0,046$) и тенденцией к повышению ФВ ($p = 0,08$), без увеличения КСС, но с уменьшением ИУО ($p = 0,001$). Тогда как при МС с СД 2 типа на фоне увеличения объемного показателя ИКДО ЛЖ ($p = 0,032$) выявлено снижение ИУО ($p = 0,038$) и отсутствие нарастания ФВ, что свидетельствует о переходе адаптивного ремоделирования ЛЖ в дезадаптивное, сопровождающееся систолической дисфункцией.

У пациентов с МС в обеих клинических группах было выявлено изменение параметров, характеризующих активное расслабление ЛЖ и его эла-

стичность. При этом у пациентов группы МС с СД 2 типа наблюдалась бóльшая жесткость ЛЖ, объясняющая трудность коррекции у них диастолической дисфункции, так как большинство используемых для этого лекарственных препаратов воздействует на активное его расслабление.

При анализе взаимосвязи структурно-геометрических показателей камер сердца и составляющих МС у пациенток с ранней его стадией и с наличием СД 2 типа выявило разницу в ведущих факторах ремоделирования: если у пациенток с МС без СД 2 типа увеличение размеров и сферичности ЛП в наибольшей степени было связано с увеличением ЖСКТ и ИЖМТ ($r = 0,419$; $p = 0,013$ и $r = 0,528$; $p = 0,003$), независимо от воздействия других параметров МС (влияние гиперинсулинемии опосредуется накоплением жировой клетчатки), то у женщин с МС и СД 2 типа – лишь с выраженностью ожирения ($r = 0,493$; $p = 0,044$), и не зависело от композиции тела.

Основным предиктором увеличения размеров ЛЖ в группе пациенток с МС без СД 2 типа являлась выраженность ожирения ($r = 0,593$; $p = 0,001$), а у пациенток с МС и СД 2 типа - уровень гликемии ($r = 0,664$; $p = 0,004$).

ИММЛЖр у пациенток с МС без СД 2 типа ассоциировался с ЖСКТ ($r = 0,573$; $p = 0,001$), тогда как при СД 2 типа – с выраженностью инсулинорезистентности ($r = 0,382$; $p = 0,083$) и увеличением ДАД ($r = 0,470$; $p = 0,037$), т.е. с повышением ОПСС.

Показатели геометрии ПЖ также в наибольшей степени зависели от выраженности ожирения и композиции тела у пациенток на ранней стадии МС, а при наличии СД 2 типа – от уровня гликемии и гиперинсулинемии.

Основные показатели сократимости ЛЖ у пациенток на ранней стадии МС зависели в наибольшей степени от ЖСКТ, а при МС с СД 2 типа - от ИМТ, уровня гликемии и HbA1c.

Состояние диастолической функции ЛЖ у пациенток с МС без СД 2 типа в наибольшей степени определялось композицией тела и уровнем постпрандиальной гликемии, тогда как при СД 2 типа - инсулинорезистентно-

стью, гиперинсулинемией, уровнем HbA1c и, в меньшей степени, характером распределения жировой клетчатки.

Изучение состояния микроциркуляции методом компьютерной биомикроскопии сосудов конъюнктивы (КМБК) у женщин на разных стадиях МС показало, что архитектура сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) подвергается значительным изменениям уже на «додиабетической» стадии МС, характеризуясь увеличением ИАВ ($p = 0,0001$) и ОИИ ($p = 0,01$) и ИРВ ($p = 0,0001$), т.е. признаками их запустевания. С присоединением СД 2 типа микрососудистые изменения нарастали, сопровождаясь увеличением еще одного показателя запустевания - СУРВ ($p = 0,019$) и снижением ($p = 0,0001$) интенсивности кровотока (ИИК). Выраженность снижения ИИК у пациентов этой группы была взаимосвязана с ОТ ЗЛЖ и ОТ МЖП, ПП, ТПС ПЖ и ИКДР ПЖ ($r = -0,397 - (-0,533)$; $p < 0,05$).

Анализ связей параметров систолической функции ЛЖ и КМБК у пациентов без СД 2 типа выявил снижение ФВ и нарастание КСС при уменьшении ИИК, отражающего эффективность микроциркуляции и косвенно указывающего на обеднение микрососудистого русла ($r = 0,370$; $p = 0,044$ и $r = -0,419$; $p = 0,026$).

Размеры ЛП в группе МС с СД 2 типа коррелировали с выраженностью нарушения архитектуры сосудов, определяемой по ОИИ ($r = 0,511$; $p = 0,043$).

Выраженность гипертрофии ЛЖ и ИКДО ЛЖ у пациентов этой группы была прямо связана с величиной СУРВ ($r = 0,575-0,742$; $p < 0,02$), в то время как ИКДР ПЖ – не только с СУРВ ($p = 0,493$; $p = 0,006$), ОИИ, ($r = 0,477$; $p = 0,013$), но и с ИИК ($p = 0,533$; $p = 0,002$).

Нарушение насосной функции ЛЖ (нарастание ИКДО и уменьшение ИУО) и снижением сократительной способности ЛЖ с замедлением VCF у пациентов с МС с СД 2 типа ассоциировалось с нарушением архитектуры МЦР, характеризовавшееся увеличением СУРВ ($r = -0,552 - (-0,628)$; $p < 0,02$).

Достоверные взаимосвязи параметров КМБК и диастолической функции ЛЖ были выявлены только в группе МС с СД 2 типа. Пиковая скорость А, отражающая жесткость ЛЖ нарастала параллельно увеличению ИРВ, харак-

теризующего обеднение МЦР ($r = 0,651$; $p = 0,006$) и ОИИ, характеризующего архитектуру МЦР ($r = 0,686$; $p = 0,009$). Показатель активной релаксации ЛЖ – IVRT увеличивался при увеличении СУРВ ($r = 0,706$; $p = 0,002$).

Таким образом, структурно-функциональные изменения сердца и сосудов у женщин с МС, развиваются задолго до появления СД 2 типа и в последующем лишь усугубляются. У пациентов с МС без СД 2 типа выявленные изменения структурно-функциональных показателей сердца находятся в наиболее тесных взаимосвязях с ЖСКТ, при СД 2 типа – ведущую роль играет выраженность ГИ, ИР и уровень HbA1c. Представляется логичным, что установленная сила связей параметров геометрии и функции ЛЖ с индексами микроциркуляции была большей у пациенток группы «МС с СД 2 типа».

Выявленные особенности изменений структурно-функционального состояния сердца в динамике развития МС, очевидно, связаны со стадийностью развития МС и перераспределением ролей в каскаде присущих ему метаболических нарушений, появляющихся при формировании абдоминального ожирения и завершающихся при СД 2 типа.

На ранней стадии МС, при слабо выраженной инсулинорезистентности, преимущественное влияние на миокард оказывает ЖСКТ посредством механического фактора (увеличение массы тела), увеличения нагрузки объемом (увеличение количества гигроскопичной жировой ткани и ОЦК), а также воздействия секретируемых ею адипокинов [299]. При этом воздействие на миокард гиперинсулинемии и других ростовых факторов, таких, как, эпидермальный и сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, тромбоцитов, соматомедин, обусловлено, прежде всего, митогенным и анаболическим их эффектами.

При прогрессировании инсулинорезистентности и МС гиперинсулинемия инициирует формирование оксидативного стресса, сначала посредством компенсаторной активации симпатической нервной системы и вызванного катехоламинами образования свободных радикалов СР [96, 94, 255, 303, 325, 434], а

при появлении устойчивой гипергликемии - за счет образования СР при аутоокислении гликозилированных белков [385 , 395, 421] – белков с изменением пространственной конфигурации и специфических функций вследствие образования гликозидной связи между гидроксильной группой моносахарида и аминогруппой белковых молекул [8 , 35 , 151]. Гликозилирование пептида, необходимого для перевода клеток из фазы G I митотического цикла в фазу S, приводит к ослаблению анаболического эффекта инсулина; гликозилирование коллагеназы – к нарушению контроля формирования коллагенового каркаса миокарда и его жесткостных свойств (основы диастолического дисфункции), чему благоприятствует гликозилирование гемоглобина, который, как известно, в 4-6 раз слабее связывает кислород и в 2-4 раза хуже отдает его тканям, инициируя гипоксию и стимулируя, тем самым, рост фибробластов и гистиоцитов.

Исследование взаимосвязи микроциркуляторных нарушений с каждым из компонентов МС показало, что в основе изменений МЦР могут лежать (помимо функциональных механизмов и сниженного использования неперфузируемых капилляров) как рано развивающаяся атерогенная дислипидемия, гликирование структурных и ферментных белков, гипертрофическое ремоделирование сосудов терминального русла, стимулированное инсулином и инсулиноподобными ростовыми факторами [35], негативное влияние образующихся в большом количестве при МС свободных радикалов, избыточная продукция адипокинов и свободных жирных кислот [270], так и структурные особенности МЦР при МС, связанные с апоптозом капилляров или нарушением ангиогенеза [469 , 313 , 513].

Установленная связь не случайна, т.к. известно, что прогипертензивное действие избыточного количества жировой клетчатки определяется не только гигроскопичностью и гидрофильностью жировой клетчатки, ведущих к увеличению ОЦК, но и повышением секретируемых ею vasoактивных адипокинов: лептина, который повышает активность симпатической нервной системы и стимулирует задержку натрия в организме [457 , 363], а также всех компонентов ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы [158 , 237] и сосудистого эндотелиального фактора роста [216] - участника эндотелийзависимой вазоконстрикции.

Выявленные взаимосвязи параметров КБМ и функциональных показателей сердца могут быть свидетельством того, что нарушения микроциркуляции у женщин с МС могут быть патогенетически значимым фактором в развитии структурно-функциональных изменений сердца.

Таким образом, результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что структурно-функциональные изменения сердца и микроциркуляции у женщин с МС характеризуются стадийностью: нормальная (эллипсоидная) гипертрофия ЛП при неполном МС переходит при полном его варианте в сферическую, а гипертрофия ЛЖ характеризуется трансформацией адаптивного ремоделирования в дезадаптивное и развитием как систолической, так и диастолической дисфункции. Микроциркуляторные нарушения (изменение интенсивности кровотока и запустевание микрососудов) также развиваются при ещё компенсированном углеводном обмене, а присоединяющийся позже СД 2 типа лишь усугубляет эти изменения и существенно снижает возможность обратного их развития.

В контексте обсуждения результатов данного раздела исследований представляется уместным вспомнить выдвинутую в июле 2005 г. проф. Aaron I. Vinik на 65-й научной сессии Американской диабетической ассоциации, посвященной МС [420], гипотезу «тикающих часов», согласно которой риск сердечно-сосудистых катастроф, ассоциированных с нарушениями гликемии, появляется гораздо раньше, чем диагностируется СД 2 типа. Правильность этой гипотезы многократно подтверждалась исследованиями последующих лет (в том числе и нашими), из чего следует, что важно «услышать тиканье этих часов как можно раньше».

Установленная связь структурно-функциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе с HbA_{1c} у пациентов с нормогликемией натощак не только согласуется с данными других авторов [172 , 179 , 283 , 413] о том, что так называемые "нормальные" уровни HbA_{1c} (от 4,6 до 6,0%), независимо от воз-

раста, уровня АД, холестерина, массы тела и табакокурения, связаны с рисками сердечно-сосудистых заболеваний у «недиабетиков», но созвучна с высказывающимся в последние годы мнением о необходимости считать нормальными значениями HbA_{1c} у «недиабетиков» 4,6 % и ниже [26 , 296 , 280 , 207] при условии использования унифицированных методов его определения [200].

В свете изложенных выше сведений и результатов собственного исследования представляется логически обоснованным предлагаемое нами ³⁵ дополнение существующей классификации МС выделением следующих стадий МС и критериев их диагностики:

1. Доклиническая стадия МС, критерием которой может служить величина ЖСКТ (>22% у женщин и >18% - у мужчин) и HbA_{1c} = 4,6-5,5%.
2. Клинически сформировавшаяся стадия:
 - а) неполный МС (величина ЖСКТ >22% у женщин и >18% у мужчин), наличие 2 классических его составляющих и HbA_{1c} = 5,6-6,0%;
 - б) полный МС (наличие 3-х классических его составляющих, величина ЖСКТ >22% у женщин и >18% у мужчин, HbA_{1c} > 6,0% (НТГ или СД 2 типа).

Установленная связь между механизмами формирования метаболического синдрома и поражений сердечно-сосудистой системы послужила поводом к исследованию структурно-функциональных особенностей поджелудочной железы – органа, интимно связанного с развитием МС.

Исследование функции поджелудочной железы проведено у 126 пациентов с «нормогликемическим» МС без клинических проявлений висцеральной патологии и 30 практически здоровых лиц сопоставимого возраста с ИМТ = 21,3±1,6 кг/м².

Результаты общеклинического исследования свидетельствуют о том, что в 8,1% наблюдений имело место статистически значимое (p<0,05) повышение коагуляционной активности крови с признаками внутрисосудистой активации свёртывания и депрессии противосвёртывающей системы; среди зарегистри-

³⁵ Патент № 2321354 Российская Федерация, «Способ диагностики стадий метаболического синдрома»; Дмитриев А.Н., Сарапульцев П.А., Трельская Н.Ю.; заявл. 21.04.2006; опубл. 10.04.2008 // Изобретения. Полезные модели : офиц. бюл. – М. : ФИПС, 2008 .- № 10.

рованных у 89,8% обследованных гиперлипопротеинемий наиболее часто встречающимися были IV и II^b типы по Fredrickson (в 34,7% и 31,6% случаев соответственно). Далее в убывающем порядке следовали II^a, V и III типы ГЛП.

Исследованием дуоденального аспирата выявлено снижение экзокринной функции у 83,6% обследованных, причём у большинства из них (у 49,1%) – значительное. Внешнесекреторная недостаточность у тучных проявлялась статистически достоверным ($0,05 > p < 0,001$) снижением продукции бикарбонатов, жидкой части секрета (продукта эпителия протоков), амило- и липолитических ферментов (продукта ацинарных клеток). Отмеченная при этом сохранность трипсинообразования может быть расценена как защитно-приспособительный механизм, направленный на обеспечение организма пластическим материалом и на стимуляцию всасывания глюкозы, утилизация которой у тучных, как известно, затруднена инсулинорезистентностью тканей [126].

Вторым по частоте вариантом экзокринных нарушений был диспанкреатизм, имевший место в 15 случаях из 134, то есть 11,2% обследованных. При этом секреция жидкой части, бикарбонатовыделение и амилалитическая активность панкреатического сока, как правило, были сниженными, в то время как трипсинообразование и активность липолитических ферментов характеризовались превышением контрольных значений.

Удельный вес нормо- и гиперсекреторных состояний составил лишь 2,2% и 3% соответственно. Обращало внимание, что все случаи панкреатической гиперфункциональности характеризовались повышением трипсинообразования.

Изучение коэффициентов реактивности показало, что по мере прогрессирования функциональной недостаточности железы удельный вес "гиперреакторов" снижался, в то время как гипореактивность железы возрастала с 34,4% до 52%. Снижение реактивности железы было отмечено и у половины тучных со стимулированной гиперсекрецией. Выявленная особенность динамики панкреатической реактивности указывала на функциональную истощаемость экзокринного отдела поджелудочной железы у тучных, а поскольку

известно, что "... любая функция организма может измениться только вследствие влияния физиологических или патогенных факторов на соответствующую структуру ..." (Д.С.Саркисов с соавт. [106]), то было высказано предположение, что основой функциональной истощаемости являются дистрофические изменения экзокринной паренхимы. Косвенным подтверждением данного положения служила имевшая место у 82,1% пациентов негативная динамика показателей экзокринной функции железы под влиянием стимулятора: трансформация в более выраженную гипосекрецию (в 54,5% наблюдений) либо отсутствие ответа на секреторный стимул (у 27,5% тучных).

Отмеченная в 71,9% случаев под воздействием стимулятора трансформация "базального" диспанкреатизма в гипофункциональность железы позволила расценить диспанкреатизм как состояние, предшествующее стадии экзокринной недостаточности.

Исследованием внешнесекреторной функции поджелудочной железы у 53 пациентов с различными типами ГЛП установлено статистически достоверное ($0,05 > p < 0,01$) учащение экзокринной недостаточности при II и IV типах ГЛП.

Реографическое исследование внутрипанкреатического кровообращения у 42 больных абдоминально-висцеральным ожирением I - IV степени и у 18 практически здоровых лиц сопоставимого возраста, масса тела которых приближалась к идеальной, позволило обнаружить у тучных регионарные гемодинамические нарушения. Особенностью последних являлась интенсификация магистрального кровотока с артериовенозным шунтированием, венозный застой и снижение интенсивности терминального кровообращения в железе. Проведённый с целью выяснения зависимости нарушений внутрипанкреатического кровообращения от степени ожирения, возраста пациентов и длительности процесса статистический анализ свидетельствует о наличии прямой зависимости ухудшения показателей терминального кровообращения в железе от возраста и степени ожирения ($0,05 > p < 0,001$). Проба с нитроглицерином показала, что эти нарушения были обусловлены не только функцио-

нальными, но и органическими изменениями внутриорганных сосудов.

Выявленное у тучных повышение коагуляционного потенциала крови (активация процессов свёртывания в обеих фазах с одновременной депрессией противосвёртывающей и фибринолитической систем) позволило отнести ухудшение реологических свойств крови к числу одной из причин нарушения внутрипанкреатического кровообращения.

Исследование инкреторной функции органа методом гликемических кривых по Штауб-Трауготту (из расчёта 50 гр. глюкозы на 1 м² поверхности тела) позволило установить различные её нарушения в 62,2% случаев. При этом у 73 пациентов из 79 имела место инсулярная недостаточность, о чём свидетельствовали двугорбый и диабетозидный типы гликемических кривых. Крайняя степень инсулярной недостаточности, характеризовавшаяся впервые выявленным СД 2 типа, была зарегистрирована у 8 пациентов (у 6,3% от общего числа обследованных).

Анализ распределения каждого из пяти типов гликемических кривых в группах, отличавшихся возрастом, степенью ожирения и его длительностью, показал, что с увеличением числовой характеристики каждого из перечисленных факторов, процент нормальных гликемических кривых снижался, и отмечался рост представительства двугорбых кривых ($0,03 > p < 0,01$).

При сопоставлении показателей инкреторной и экзокринной функций была установлена однонаправленность их изменений: двугорбым кривым в 100% случаев сопутствовала различной выраженности внешнесекреторная недостаточность, в то время как гиперсекреторные и диспанкреатические нарушения встречались в основном при нормальных типах гликемических кривых. Этот факт служит ещё одним свидетельством функционального единства экзо- и эндокринного отделов поджелудочной железы.

Изучение особенностей углеводного обмена у пациентов с различными типами ГЛП свидетельствует о том, что выраженной инкреторной недостаточности (диабетозидный характер гликемических кривых) чаще всего сопутствовали II и

IV типы ГЛП, причём для II типа более характерной была незначительная инсулярная недостаточность, которая проявлялась лишь двугорбыми кривыми.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что одним из факторов, способствующих развитию как экзокринной, так и инкреторной недостаточности поджелудочной железы у тучных, являются гиперлиппротеинемии II и IV типов.

Сопоставление реографических показателей с внешне- и внутрисекреторными показало, что нарушение регионарной гемодинамики отрицательно сказывается на деятельности поджелудочной железы: выраженным функциональным нарушениям в 100% случаев сопутствовало значительное снижение реографического индекса фазы медленного кровенаполнения ($РИ_m$) и показателя интенсивности терминального кровообращения (ПИТК). В то же время слабо выраженная секреторная недостаточность, диспанкреатизм и снижение толерантности к глюкозе, как правило, имели место у тучных с преимущественно функциональным характером регионарных гемодинамических расстройств. В 6 случаях из 42 был отмечен феномен секреторно-сосудистой диссоциации (скудная панкреатическая секреция у тучных с хорошим ответом сосудов железы на введение нитроглицерина и наоборот). Он был зарегистрирован у молодых женщин с I-III степенью ожирения, страдавших вегетативно-сосудистой дистонией, и был отнесён к числу признаков нарушения координирующей деятельности высших отделов нервной системы и вегетативных центров. Наличием данного феномена, вероятно, можно объяснить низкий коэффициент корреляции ($r = 0,43$; $p < 0,05$) между $РИ_m$ и ПИТК, с одной стороны, минутного напряжения секреции и часового дебита бикарбонатовыделения - с другой.

Таким образом, результаты функционально-реографического исследования поджелудочной железы у больных абдоминально-висцеральным ожирением свидетельствуют об отрицательном влиянии регионарных гемодинамических расстройств на деятельность поджелудочной железы.

При светооптическом, гистохимическом и электронномикроскопическом

исследовании микропрепаратов поджелудочной железы лабораторных животных с экспериментальной моделью МС установлено что систематическая алиментарная перегрузка (как эпигенетический фактор) приводит к пропорциональному степени ожирения увеличению массы поджелудочной железы, площади её ацинусов и островков ($p = 0,02$ и $p = 0,05$ соответственно). При этом гипертрофия ацинусов сопровождалась достоверным ($p = 0,01$) снижением содержания зимогена в апикальной части панкреоцитов, появлением признаков дистрофических, некробиотических и некротических процессов в ацинарных клетках, внутри- и междольковой лимфо-гистиоцитарной инфильтрации, а затем и признаков склероза междольковой соединительной ткани. У всех животных с ожирением протоки были заполнены несколько уплотнённым эозинофильным секретом (прозимогеном).

Исследование ядерно-цитоплазматических отношений в ацинарных клетках у тучных крыс в динамике ожирения позволило установить прогрессирующее по мере увеличения массы тела снижение белковосинтетической и внутриклеточной регенераторной активности. Это подтверждалось и прогрессирующим от I к III степени ожирения снижением содержания РНК в ацинарных клетках ($p_{I-III} = 0,02$).

Анализ активности Г-6-ФДГ, МДГ, ЛДГ, СДГ, НАД•Н2•ДГ и ЦХО в препаратах из ткани поджелудочной железы и результаты ультраморфометрического исследования ацинарных клеток позволил связать вышеописанные изменения в экзокринной паренхиме со снижением интенсивности окислительно-восстановительных процессов и нарушением энергообеспечения восстановительных реакций биосинтеза в эндоплазматическом ретикулуме и цитоплазматическом матриксе панкреоцитов.

У большей части крыс с III степенью ожирения имели место умеренно выраженные признаки дистрофии пролиферирующего эпителия протоков, периканаликулярное разрастание рыхлой соединительной ткани и периканаликулярный склероз.

Изменения внутриорганных капилляров характеризовались набуханием эндотелиальных клеток, утолщением стенок капилляров и появлением в них коллагеновых волокон. Частота этих изменений находилась в прямой зависимости от массы тела ($p_{II-III} = 0,03$). По мере прогрессирования ожирения чаще обнаруживались локализовавшиеся по ходу прекапилляров, капилляров и венул тучные клетки, чаще констатировались внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови, а также артерио-венозное шунтирование ($p_{I-III} = 0,03$; $p_{II-III} = 0,05$; $p_{II-III} = 0,01$ - соответственно). У 30% крыс с III степенью ожирения имели место утолщение и набухание стенок артериол с пикнотическим изменением эндотелия и облитерацией просвета.

Изменения островкового аппарата поджелудочной железы характеризовались гипертрофией β -клеток при одновременном появлении в них, по мере увеличения массы тела, признаков дегенеративных изменений (дегрануляция и вакуолизация цитоплазмы, эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи) и прогрессирующего увеличения ($p_{II-III} = 0,02$) количества незрелой формы инсулина (проинсулина).

Таким образом, изменения в поджелудочной железе, развивающиеся в условиях систематических алиментарных перегрузок с избытком в рационе жиров и углеводов, характеризуются алиментарно (эпигенетически) индуцированным нарушением восстановительных реакций биосинтеза в клетках органа, появлением структурно-функциональных изменений внутриорганных сосудов, дистрофических, некробиотических и некротических процессов как в экзокринных, так и в β -клетках, характер и выраженность которых при III степени ожирения свидетельствуют о их необратимости. Установленная при этом повышенная инкреция проинсулина может свидетельствовать о функциональной β -клеточной составляющей инсулинорезистентности (как известно, проинсулин в 8 раз функционально менее активен, чем зрелый инсулин) и уменьшении пула цитоплазматического белка, необходимого для обеспечения оптимального уровня процессов регенерации ультраструктур и

репарации β -клеток – условия, способствующем развитию дегенеративно-дистрофических изменений островкового аппарата поджелудочной железы.

Выявленные изменения ацинусов и протоков поджелудочной железы могут рассматриваться в качестве основы снижения возможности не только гипертрофии β -клеток, но и трансдифференцировки ацинарных, центроацинозных клеток и клеток вставочных протоков в β -клетки, способствующей формированию инсулярной недостаточности и СД 2 типа [198 , 359 , 511 , 516 , 517].

Верификация дерматоглифической картины, характерной для пациентов с МС, осуществлялась путем анализа корреляционных отношений каждого из 61 стандартных дерматоглифических элементов с каждым из антропометрических и лабораторных компонентов МС у 70 пациентов с полным МС (СД 2 типа), у 150 молодых людей с высокой ЖСКТ и у лиц групп контроля (80 и 90 человек соответственно), и последующего выявления совокупности элементов, свойственной лицам с МС и молодым людям (женщинам и мужчинам) с высокой ЖСКТ. Такой подход к решению задачи методологически созвучен работам И.С.Гусевой и Т.Т.Сорокиной [38], а также Н.Б. Ильичевой [53] и других авторов, доказавших существование различий физиолого-антропометрических характеристик здоровых лиц и пациентов с мультифакториальной (мультифакторной) патологией.

В результате такого исследования женщин-диабетиков и молодых женщин с высокой ЖСКТ выявлено 12 дерматоглифических элементов, встречающихся в обеих группах и характеризовавшихся однотипностью изменений (увеличение пальцевого и ладонного счета, усложнение ладонных и пальцевых узоров), также высокой теснотой корреляционных связей ($r = 0,245-0,488$; $p = 0,04-0,0001$) с антропометрическими и лабораторными составляющими МС:

- Гребневой счет на 3 пальце ПР более 15
- Гребневой счет на 5 пальце ПР более 15
- Ладонный гребневой счет ab ПР более 35
- Ладонный гребневой счет cd ЛР более 40

- Общий гребневой счет на всех пальцах ЛР более 70
- Наличие завитка и ульнарной петли на 3 пальце ПР
- Направление окончания ГЛЛ С ПР в поле 7
- Наличие петли и петли в дополнительном трирадиусом в зоне между 3 и 4 пальцами ПР
- Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9
- Величина угла atd ПР более 45°
- Количество ладонных линий ПР 6 и более
- Наличие завитка и ульнарной петли на гипотенаре ЛР

Аналогичным образом были установлены 11 элементов дерматоглифической картины, общих для мужчин-диабетиков и молодых мужчин с высокой ЖСКТ, которые тесно коррелировали ($r = 0,53-0,62$; $p = 0,01-0,0004$) с антропометрическими и лабораторными составляющими МС:

- Гребневой счет на 1 пальце ЛР более 20
- Гребневой счет на 3 пальце ПР более 15
- Гребневой счет на 5 пальце ПР более 14
- Ладонный гребневой счет ab ПР более 35
- Ладонный гребневой счет bc ПР более 25
- Ладонный гребневой счет cd ЛР более 32
- Наличие ульнарной петли или завитка на 1 пальце ПР
- Окончание ГЛЛ D ЛР в поле 9
- Окончание ГЛЛ С ПР в поле 7 или 9
- Величина угла atd ПР более 40°
- Количество ладонных линий ПР 6 и более

Проведенная на заключительном этапе исследования проверка диагностической значимости установленных совокупностей признаков (дерматоглифических, антропометрических и лабораторных) с помощью метода канонической корреляции показала высокую их достоверность ($R_1 = 0,863 - 0,991$ при значениях $p = 0,0001 - 0,00001$; $R_2 = 0,711 - 0,986$ $p = 0,0012 - 0,0001$; $R_3 = 0,584 -$

0,926, при значениях $p = 0,034 - 0,0015$). Таким образом, выявленная статистически значимая совокупность элементов дерматоглифической картины, названная нами «метаболическим морфогенотипом», может рассматриваться в качестве объективного маркера индивидуальной предрасположенности к МС.

Принадлежность обследованных молодых людей к морфогенотипу, для которого характерно наличие сложных ладонных рисунков, в том числе в зоне между 3 и 4 пальцами, указывает на возможность нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе и предрасположенность их к развитию метаболических нарушений [45], а установленные при этом бóльшие значения пальцевого и ладонного гребневого счета, тесно связанные с повышенным уровнем гликемии – на большую энергопотребность таких пациентов [54], неизбежное повышение у них аппетита и приверженность их к высококалорийным продуктам – основу висцерального ожирения и МС.

Таким образом, результаты дерматоглифических исследований указывают на возможность установления предрасположенности к МС, о важности которой косвенно свидетельствуют следующие факты. В очень раннем периоде развития организма (у плода) ген *Pdx1* – один из ключевых генов, регулирующий процессы первичной дифференциации β -клеток и формирование адекватно функционирующей их массы во взрослом организме – может подвергаться эпигенетической модификации, потенциально обратимой, но при продолжающемся воздействии эпигенетических факторов ведущем к прогрессирующей инактивации транскрипции данного гена, снижению его экспрессии (во время развития плода экспрессия *Pdx1* снижается до 50%, а у взрослых это снижение составляет 80%) и к дефициту массы панкреатических β -клеток [392].

Переядание и ожирение у будущей матери, применение кортикостероидов, фето-плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия (особенно, в сочетании с ускоренным постнатальным ростом ребенка), создает условия для нарушения метаболического состояния (формируется так называемое метаболическое программирование). В течение короткого срока данные события

являются необходимым ответом организма, направленным на выживание. Однако в течение длительного периода (у взрослого организма) этот адаптационный ответ создает, по мнению Barker D.J. et al. [287], предпосылки для формирования метаболических заболеваний, таких как МС и сахарный диабет.

Показанная в упомянутой выше работе Stoffers D.A. et al. [390] обратимость эпигенетической модификации Pdx1 указывает, по мнению Portha D.A. [410] на перспективность мер профилактики β -клеточной недостаточности у лиц с высоким риском развития МС и СД 2 типа.

Установленная нами на примере сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, а также показанная другими исследователями связь гепатостеатоза и патологии почек с компонентами МС (патогенетическая общность), свидетельствует о том, что МС – более чем кластер факторов риска. Такого же мнения придерживаются М.Н.Мамедов (2006) и другие исследователи [80, 211].

На современном уровне знаний о МС, как было недавно (март 2010 г., Торонто) подчеркнуто в совместном заключении Американской ассоциации диабета (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), можно сомневаться в полноте представлений о патогенетических механизмах МС и его значении как маркера риска сердечно-сосудистых заболеваний, роли инсулинорезистентности в их развитии и прогнозе [378], а также во всеобъемлемости данного Kahn R. et al. (2005) определения МС как «кластера специфических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в основе патогенеза которых, как полагают, лежит резистентность к инсулину» [488], но не в существовании МС. В этой связи вывод экспертов ВОЗ о том, что «МС представляет собой скорее состояние предболезни, чем отдельную клиническую единицу, которое требует дальнейшего исследования и выявления общих патогенетических механизмов развития СД 2 типа и ССЗ», не только созвучен цели нашей работы, но и, как явствует из заключительной части обзора материалов этого форума [288], определяет научную перспективу решения проблемы МС.

Имеется основание полагать, что указанные выше [477] сомнения, как и отмечающееся Simmons R.K. et al. [378] снижение интереса к проблеме МС, определяются тем, что исследователями не принимаются во внимание фактор полигенности наследования с полиморфизмом генов [166] и, соответственно, возможность многообразия индивидуальных проявлений МС (в том числе связанных с влиянием множества эпигенетических факторов), а также их течения и прогноза [32]. Помочь разрешению значительной части существующих сомнений могло бы параллельное исследование генетических особенностей индивидуумов (молекулярный анализ полиморфизма отдельных генов), остающееся пока недоступным, причем не только в России [513, 205].

В современных условиях неоднозначного видения проблемы МС представляется важным как непредвзятый критический анализ имеющихся научных данных и точек зрения исследователей, так и поиск реальных путей её решения. На этом пути видится ряд трудностей, в том числе временного (методологического) характера. В частности, при одномоментном сравнительном характере нашего исследования вывод о значимости ЖСКТ как критерия диагностики доклинической стадии МС (равно как и дерматоглифических признаков индивидуальной предрасположенности к МС) характеризуется определенной степенью допущения, основывающейся на данных о высокой корреляционной зависимости антропометрических и лабораторных параметров МС с величиной ЖСКТ у молодых людей с нормальными значениями ИМТ и ОТ. Это может явиться поводом для критического замечания о необходимости проспективного исследования длительностью 10-15 лет, как того требуют классические подходы к определению диагностической чувствительности и специфичности метода в случаях с неизвестной закономерностью развития процесса и его исходов, что при современном уровне знаний о МС может быть не столь актуальным. Суждение о правомерности вывода о диагностической значимости ЖСКТ (равно как и маркерной роли «метаболического морфогенотипа» в выявлении индивидуальной предрасположенности к МС)

основывается также на полученных значениях аналитической вариабельности метода [86], не превышавших 0,5% и 4,5% соответственно (предельно значимая величина аналитической вариабельности $\leq 10\%$). В обсуждаемом контексте представляется уместным привести мнение лауреатов Нобелевской премии Michael S.Bown, Joseph L.Goldstein, более четверти века назад высказанное о проблеме, тесно связанной с МС: «Если ожидать проявления симптомов ишемической болезни сердца у всех пациентов, подверженных действию факторов риска, прежде чем начинать лечение, то первым симптомом может стать внезапная смерть».

Таким образом, результаты исследования, показавшие наличие наследственной предрасположенности к МС и системный характер висцеральных поражений, а также анализ имеющихся в отечественной и зарубежной литературе сведений, нередко характеризующихся противоречивостью, неточностями и упущениями, позволяют сформулировать **новую концепцию понятия «метаболический синдром»** (МС - это комплекс полигенно наследуемых регуляторно-метаболических нарушений, приводящих, под влиянием ряда средовых – эпигенетических – и биологических факторов, к многообразию клинических проявлений системности висцеральных поражений, появляющихся ещё на «нормогликемической» стадии МС и склонных к неблагоприятности течения и исходов) **и тактики ведения пациентов** (диагностика доклинической его стадии, раннее выявление структурно-функциональных нарушений в наиболее важных висцеральных системах жизнеобеспечения и своевременность начала профилактических мероприятий и превентивной терапии).

Установление совокупности элементов дерматоглифической картины, предлагаемой в качестве маркера предрасположенности к МС («метаболический морфогенотип») поможет формированию группы повышенного риска по развитию МС, а биоимпедансное определение избыточной ЖСКТ как критерия диагностики преморбидной стадии МС у молодых людей с нормальными значениями антропометрических показателей и ИМТ и наиболее значимого

патогенетического фактора висцеральных поражений на досимптоматической стадии МС – обоснованию времени начала профилактических мероприятий и необходимости назначения средств превентивной терапии. Это в полной мере отвечает современным принципам доказательной медицины и созвучно мнению А.Я.Ивлевой [51], М.Н.Мамедова [77, 78], В.С.Баранова [32] и других исследователей [339] о том, что, вне зависимости от стадии МС, изменение образа жизни на начальных этапах должно предписываться как безальтернативный вид лечения, а при необходимости дополняться средствами лекарственной (превентивной) терапии. Аналогичной точки зрения в решении проблемы хронических мультифакторных заболеваний, к числу которых относится и МС, придерживаются также Френсис Коллинз («На смену малоэффективного, дорогого и часто бесполезного лечения уже сформировавшегося хронического мультифакторного заболевания должна прийти персонифицированная, упреждающая медицина здорового человека») и Лерой Гуд (концептуальная основа 4П-медицины - Predictive, Personalized, Preventive, Participatory) -, озвученная в пленарном докладе на ежегодной конференции Европейского общества генетики человека (Барселона, 2008 г) [32].

ВЫВОДЫ

1. Избыточная жировая составляющая композиции тела (ЖСКТ) встречается у 63,8% молодых женщин и у 53,78% мужчин с нормальными значениями окружности талии (ОТ) и индекса массы тела (ИМТ), сопровождается наследственной предрасположенностью к ожирению (у 48% и 16% соответственно), к сахарному диабету 2 типа (у 33% женщин и 8% мужчин), к АГ (у 39,1% и 32%), к дислипидемии (24,2% и 8%), к нескольким компонентам метаболического синдрома (МС) одновременно (у 33% и 8%) и, находясь в достоверно более тесной, чем ОТ и ИМТ, связи с лабораторными составляющими МС, может рассматриваться как диагностический критерий доклинической его стадии.
2. Дерматоглифическая картина у молодых людей с увеличенной ЖСКТ при нормальных значениях окружности талии и индекса массы тела и у пациентов с МС и СД 2 типа характеризуется наличием однотипной совокупности элементов («метаболический морфогенотип»), тесно коррелирующих с большинством составляющих МС, предлагаемой в качестве маркера индивидуальной предрасположенности к МС.
3. При «нормогликемическом» МС экзокринная и инкреторная панкреатическая недостаточность имели место у 83,6% и 72,2% пациентов соответственно, ассоциируясь со степенью ожирения, его длительностью, возрастом пациентов, ГЛП II и IV типов и расстройством регионарного кровообращения, как функциональной, так и органической природы.
4. Морфологическим субстратом панкреатической недостаточности явились дистрофические, некробиотические и некротические процессы, индуцированные избыточным употреблением жиров и углеводов, и снижением активности восстановительных реакций биосинтеза, а вероятным условием, способствовавшим её развитию, - повышение экспорта «некондиционных» продуктов напряженно функционирующими ацинарны-

ми (прозимоген) и β -клетками (проинсулин) с уменьшением пула цитоплазматического белка, необходимого для структурного их восстановления.

5. Выявленные изменения в поджелудочной железе могут быть основой снижения возможностей функционально полноценной гипертрофии β -клеток и трансдифференцировки ацинарных клеток и клеток вставочных протоков в β -клетки и, тем самым, способствовать прогрессированию инсулярной недостаточности и развитию СД 2 типа.
6. Структурно-геометрические и функциональные изменения сердца у женщин на «нормогликемической» стадии МС характеризуются ремоделированием левого предсердия (ЛП) с его «сферизацией», увеличением массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), трансформацией адаптивного ремоделирования в дезадаптивное и диастолической дисфункцией. Присоединение СД 2 типа сопровождается прогрессированием нарушений геометрии ЛП и ЛЖ, нарастанием жесткости ЛЖ, снижением его систолической функции и диастолического расслабления.
7. Выраженность изменений структуры и функции сердца у пациентов с «нормогликемической» стадией МС связана преимущественно с ЖСКТ и уровнем HbA_{1c}, а при СД 2 типа – с инсулинорезистентностью, гипергликемией и уровнем HbA_{1c}.
8. Нарушения микроциркуляции с обеднением микроциркуляторного русла развиваются ещё при «нормогликемическом» МС, прогрессируют с присоединением СД 2 типа и, характеризуясь достоверной взаимосвязью со структурным и функциональным состоянием сердца, могут расцениваться в качестве значимого фактора его изменений.
9. Ранняя диагностика нарушений углеводного обмена должна базироваться на определении уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), положенного, наряду с избыточной ЖСКТ, в основу выделения стадий развития МС:

1. Доклиническая стадия МС: величина ЖСКТ $>22\%$ у женщин и $>18\%$ - у мужчин, HbA1c = 4,6-5,5%.
2. Клинически сформировавшаяся стадия:
 - а) неполный МС: величина ЖСКТ $> 22\%$ у женщин и $> 18\%$ у мужчин, уровень HbA1c = 5,6-6,0% и наличие 2 классических его составляющих;
 - б) полный МС: величина ЖСКТ $> 22\%$ у женщин и $> 18\%$ у мужчин, наличие 3 и более классических его составляющих, уровень HbA1c $> 6,0\%$ (наличие НТГ или СД 2 типа).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

1. При проведении массовых профилактических осмотров практически здоровых молодых людей целесообразно использовать, наряду с регламентированными методами исследования, дерматоглифику, позволяющую установить наличие индивидуальной предрасположенности к МС и своевременно сформировать группу повышенного риска.

2. При работе с пациентами группы повышенного риска по развитию МС показан биоимпедансный мониторинг ЖСКТ для диагностики преморбидной стадии МС и обоснования необходимости мер профилактики и превентивной терапии.

3. Для выявления предрасположенности к МС, диагностики преморбидной его стадии и структурно-функциональных нарушений в висцеральных системах жизнеобеспечения и оптимизации тактики ведения молодых людей группы повышенного риска целесообразно руководствоваться следующим алгоритмом действий:



СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова Т.Ф. Пальцевая дерматоглифика и физические способности : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Т.Ф.Абрамова .- М., 2003 .- 51 с.
2. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии / Г.Г. Автандилов. - М.: Медицина, 1973 .- 248 с.
3. Автандилов Г.Г. Окулярная измерительная сетка для цито-, гисто- и стереометрических исследований / Г.Г. Автандилов // Арх. пат .– 1973 .- № 6 .- С. 76-77.
4. Автандилов Г.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса / Г.Г. Автандилов, Н.И. Яблучанский, В.Г. Губенко. - М.: Медицина, 1981 .- 192 с.
5. Арутюнян А.Г. Пальцевые дерматоглифы как средство прогнозирования и отбора в спорте. Генетические маркеры в антропогенетике и медицине / А.Г. Арутюнян // Тезисы 4-го Всесоюзного симпозиума. Хмельницкий, 28-30 июня, 1988 г.- Хмельницкий, 1988 . – С. 140-141.
6. Асимметрия признаков пальцевой дерматоглифики, физический потенциал и физические качества человека / Т.Ф. Абрамова, Т.М. Никитина, С.И. Изаак [и др.] // Морфология .- 2000 .– Т. 118, № 5 .- С. 56 - 59.
7. Балаболкин М.И. Генетические аспекты сахарного диабета [электронный ресурс] / М.И. Балаболкин, И.И. Дедов .– Режим доступа <http://www.diabet.ru/Sdiabet/2000-01/2000-01-01.htm>
8. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений. Руководство для врачей / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М.Кремнинская .- М.: Медицина, 2005 .- 512 с.
9. Баранов В.Г. Развитие экспериментального ожирения у крыс неполовозрелого и половозрелого возраста при избыточном питании. Влияние состава пищи на развитие алиментарного ожирения у крыс / В.Г. Баранов, Д.С. Тендлер, И.А. Фашевская // Пробл. эндокринологии .– 1977 .- № 2 .- С. 108-112.
10. Барац С.С. Диастолическая дисфункция сердца по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные во-

- просы патогенеза, терминологии и классификации / С.С. Барац., А.Г. За-
кроева // Кардиология. – 1998 .- Т. 5 .- С. 69-76.
11. Бердышев Г.Д. Гены и возраст. / Г.Д. Бердышев, А.М. Загария // Киев:
Высшая школа, 1976 .- С. 126-133.
 12. Биомикроскопия сосудов конъюнктивы глазного яблока при различных
типах гиперлиппротеинемий / М.М. Пятин, С.П. Чехова, А.А. Николае-
ва [и др.] // Тер. архив .– 1982 .- № 1 .- С. 49-51.
 13. Богданова Г.Н. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у
детей школьного возраста. / Г.Н. Богданова, С.Е. Беляев // Педиатрия .–
1999 .- № 4 .– С. 49 – 51.
 14. Боднар П.Н. Дерматоглифика при сахарном диабете / П.Н. Боднар, С.И.
Бортничук // Врачебное дело .– 1977 .- № 12 .- С. 78-79.
 15. Бойцов С.А. Связь основных параметров метаболического сердечно-
сосудистого синдрома со степенью нарушения углеводного обмена и
выраженностью абдоминального ожирения у мужчин / С.А.Бойцов, А.В.
Голощанов // Артериальная гипертензия .– 2003 .- Т. 9, № 2 .– С. 47-51.
 16. Бондарь Т.П. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета
и его осложнений / Т.П. Бондарь, Г.И. Козинец .- М.: Медицинское ин-
формационное агентство .- 2003 .- 88 с.
 17. Бутова О.А. Корреляции некоторых параметров конституции человека / О.А.
Бутова, И.М. Лисова // Морфология .– 2001 .- Т. 119, вып. 2 .- С. 63 – 66.
 18. Бутова О.А. Физиолого-антропологическая характеристика состояния
здоровья подростков : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.А. Бутова; Рос-
сийский университет дружбы народов, Ставропольский государствен-
ный университет .- М., 1999 .- 38 с.
 19. Бутрова С.А. Висцеральное ожирение - ключевое звено метаболического
синдрома [Электронный ресурс] / С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева // Ожирение
и Метаболизм .– 2004 .- № 1 .- Режим доступа : [http : // www. endocrincentr.
ru/obs/obs1.html](http://www.endocrincentr.ru/obs/obs1.html).

20. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. // РМЖ – 2001 .- № 9 (2) .- С. 56–60.
21. Бэнкс П.А. Панкреатит (пер. с англ.) / П.А. Бэнкс. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.
22. Валенкевич Л.Н. Состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы при старении человека / Л.Н. Валенкевич // Вопр. Питания .- 1976 .- № 3 .- С. 11- 15.
23. Ван дер Варден Б.Л. Математическая статистика / Б.Л. Ван дер Варден .- М.: Иностранная литература, 1960 .- 434 с.
24. Василенко Ю.А. Параллелизм изменений дерматоглифики, эндокринного и психического статуса в популяции детского населения, проживающего в районах с высокой антропогенной нагрузкой : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Ю.А. Василенко .- Ставрополь, 2005 .- 26 с.
25. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН / Ю.А. Васюк // Журнал Сердечная Недостаточность . – 2003 .- Том 4, № 2 .- С. 107-110.
26. Вельков В.В. Гликозилированный гемоглобин в диагностике диабета и в оценках риска его осложнений. / В.В. Вельков .- Пушкино: ЗАО «ДИА-КОН» .- 2007 .- 33 с.
27. Вильямовская М.И. Значение пальмоскопии для судебной-медицинской и криминалистической практики / М.И. Вильямовская // Суд.- мед. эксперт .- 1961 .- № 1 .- С. 48 – 53.
28. Волков В. И. Артериальная гипертензия и атеросклероз [электронный ресурс] / В. И. Волков. – Режим доступа: www.esus.ru/php/content.php?id=474.
29. Высокая распространенность метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири / М.И. Воевода, Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010 .- № 1 .- С. 41-46.
30. Галлер Г. Нарушения липидного обмена. Диагностика, клиника, терапия (пер. с нем.) / Г. Галлер, М. Ганефельд, В. Яросс .- М.: Медицина, 1979 .- 335 с.

31. Генетические аспекты адаптации человека к длительному космическому полету / Л.Н. Делоне, Ю.И. Воронков, В.Г. Солонищенко [и др.] // Космическая биология и авиакосмическая медицина .- 1991 .- № 2 .- С. 10-15.
32. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С.Баранова. – СПб.: Изд-во Н.-Л., 2009 .– 528 с.: ил.
33. Гладкова Т.Д. Кожные узоры кисти и стопы обезьяны и человека / Т.Д. Гладкова .- М. : Наука, 1966 .– 151 с.
34. Гладкова Т.Д. Элементы кожного рельефа пальцев и ладоней в группах родственников / Т.Д. Гладкова // VII Международный конгресс антропологических и этнографических наук .– М., 1967 .– С. 299 – 305.
35. Гликозилированные протеины: Биохимия неферментативного гликозилирования протеинов / В.А. Галенок, П.Н. Боднар, В.Е. Диккер [и др.] .- Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1989 .– 258 с.
36. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь / Е.Е. Гогин. – М.: Медицина, 1997 .– 400 с.
37. Горбенко Н.И. Молекулярные механизмы развития диабетических микроангиопатий и их фармакологическая коррекция / Н.И. Горбенко // Вопросы биологии, медицины и фармакологической химии .- 2000 .- № 1 .- С. 17 – 22.
38. Гусева И.С. Дерматоглифика как конституциональный маркер при мультифакториальной патологии / И.С. Гусева, Т.Т. Сорокина // Вопр. антропологии .– 1998 .- № 89 .– С. 99 – 111.
39. Гусева И.С. Дерматоглифика как проявление конституции человека / И.С. Гусева // Российские Морфологические Ведомости .– 1993 .- № 5 .- С. 37 - 42.
40. Гусева И.С. Морфогенез и генетика гребешковой кожи человека / И.С. Гусева .- Минск : Беларусь, 1986 .– 158 с.
41. Дашутина С.Ю. Особенности внутрисердечной гемодинамики и патогенетические механизмы реализации дисритмии у лиц с изолированным ожирением. : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Дашутина Светлана Юрьевна .– Екатеринбург, 2004 .– 156 с.

42. Дедов И.И. Диабетическое сердце: Causa Magna / И.И. Дедов, А.А. Александров // Сердце .– 2004 .– Т. 3, № 1 .– С. 5-8.
43. Дедов И.И. Диабетическое сердце: основные закономерности / И.И. Дедов, А.А. Александров .- М.: ЭНЦ РАМН, 2004 .– 20 с.
44. Дедов И.И. Жировая ткань как эндокринный орган (Обзор литературы) / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А.Бутрова // Ожирение и метаболизм» .– 2006 .- № 1 (6) .- С. 6-13.
45. Делоне Л.Н. Адаптивные фенотипы человека в физиологии и медицине / Л.Н. Делоне, В.Г. Солониченко // Успехи физиологических наук .- 1999 .- Т. 30, № 2 .– С. 53.
46. Демидова Т.Ю. Особенности патогенеза артериальной гипертонии и применения ингибиторов АКФ у больных с различными клиническими формами сахарного диабета II типа [текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14. 00. 01 / Демидова Татьяна Юрьевна .– М., 1997 .– 22 с.
47. Джелиева З.Н. Исследование функционального состояния поджелудочной железы при ожирении в связи с лечебным питанием. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Джелиева З.Н. - М., 1958 .- 26 с.
48. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, И.В. Демидова, Л.Г. Александрия [и др.] // Сердечная недостаточность .– 2000 .– Т. 2 .– С. 61-65.
49. Заславская Г.А. / Г.А. Заславская .- Поджелудочная и слюнные железы .– Львов, 1975 .- С. 49-50.
50. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома ИР или метаболического синдрома Х / Ю.В. Зимин. // Кардиология .– 1998 .– № 6 .– С. 71-81.
51. Ивлева А.Я. Новые перспективы превентивной фармакотерапии при метаболическом синдроме / А.Я. Ивлева // Терапевт. архив .– 2005 .- № 4 .- С. 90-93.

52. Ивлева А.Я. Ожирение — проблема медицинская, а не косметическая / А.Я. Ивлева, Е.Г. Старостина .— М., 2002 .- 176 с.
53. Ильичева Н.Б. «Физиолого-антропометрические характеристик здоровых и страдающих гастродуоденитом мальчиков в периоде второго детства» - Авторефер. дисс. ... канд. мед. наук .- Ставрополь .- 2004.
54. Использование дерматоглифики как скринингового метода выявления индивидуальной предрасположенности к сахарному диабету 2 типа / М.Ю. Якушева, А.Н. Дмитриев, П.А. Сарapultцев [и др.] // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки .— 2009 .- № 1 .— С. 50 – 56.
55. Кадырова Р.Х. Теоретические и практические аспекты изучения питания человека / Р.Х. Кадырова, Т.С. Хайдарова .- М., 1980 .- С. 84 – 85.
56. Казанцев В.С. Задачи классификации и их программное обеспечение / пакет КВАЗАР / В.С. Казанцев .- М.: Наука, 1990 .- 136 с.
57. Каленич О. Ремоделирование миокарда - основное звено в развитии недостаточности кровообращения при миокардитах / О. Каленич // Российский кардиологический журнал .— 1999 .- № 3 .- С. 8-10.
58. Капустина Е.В. Микроциркуляторное русло печени и поджелудочной железы у больных сахарным диабетом / Е.В. Капустина, Г.Г. Алимova. - Лимфатические и кровеносные пути (микроциркуляция в эксперименте и клинике) // Науч. Тр. Новосибирского мед. ин-та .— 1976 .— Т. 84 .— С. 90-92.
59. Клиническая и гемодинамическая характеристика гипертонической болезни, ассоциированной с инсулинорезистентностью: связь массы миокарда левого желудочка сердца с гиперсекрецией инсулина / Ю.В. Зимин, Т.В. Родоманченко, Т.А. Бойко [и др.] // Кардиология .- 1998 .- № 4 .- С. 9-13.
60. Козлов В.А. Реография поджелудочной железы / В.А. Козлов. – Свердловск: Изд-во УрГУ, 1976 .— 145 с.
61. Колкутин В.В. Перспективы применения дерматоглифики для оценки психического статуса военнослужащих / В.В. Колкутин, Т.Г. Крымова // Военно-медицинский журнал .— 2001 .— № 11 .— С. 9–12.

62. Кондрашова М.Н. Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма / М.Н. Кондрашова .- Пущино, 1975 .- С. 3-21.
63. Коновалова Э.В. Состояние калликреин-кининовой системы крови у больных в различные фазы течения хронического панкреатита. - Дис. ... канд. мед. наук / Э.В. Коновалова .- Свердловск, 1982 .- 181 с.
64. Коротько Г.Г. Экзосекреция и инкреция ферментов поджелудочной железы при нарушении её кровоснабжения / Г.Г. Коротько // Мед. журн. Узбекистана .- 1979 .- № 6 .- С. 27-32.
65. Коротько Г.Ф. Секреция поджелудочной железы / Г.Ф. Коротько. – М.: «Триада Х» .- 2002 .- 224 с.
66. Кравченко И.А. Сравнительный анализ пальцевых узоров ладоней и стоп у мужчин и женщин ростовской популяции / И.А. Кравченко, С.С. Петров, И.В. Устименко // Актуальные проблемы медицины и биологии : сборник научных работ / Сибирский государственный медицинский университет .- Томск, 2003 .- С. 63 – 64.
67. Краснокутская Г.Н. Функциональное состояние поджелудочной железы у больных ожирением. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Краснокутская Галина Николаевна .- Л., 1975 .- 26 с.
68. Крылова Н.В. Микроциркуляторное русло человека / Н.В. Крылова, Т.М. Соболева .- М.: Медицина, 1986 .- 62 с.
69. Кузнецов Г.Э. Оценка функции левого желудочка с позиции изменений его геометрии у больных сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца / Г.Э. Кузнецов // Сердечная недостаточность .- 2002 .- Т. 3(6) .- С. 292-294.
70. Кузнецова Э.К. Сосудистый фактор в механизме внешнесекреторных нарушений поджелудочной железы при неврогенном стрессе / Э.К. Кузнецова // Стресс и его патогенетические механизмы // Матер. Всесоюз. симпоз .- Кишинев, 1973 .- С. 215-216.

71. Кузнецова Э.К. Участие сосудистого компонента в гормональном механизме возбуждения панкреатической железы / Э.К. Кузнецова, И.Т. Курцин // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1961. - № 5. - С. 14 – 18.
72. Куприянов В.В. Микроциркуляторное русло / В.В. Куприянов, Я.Л. Караганов, В.И. Козлов. - М.: Медицина, 1975. - 213 с.
73. Курцин И.Т. Экспериментальный невроз и гастродуоденальные гормоны / И.Т. Курцин, Л.Н. Гуляева, Э.К. Кузнецова. - II Конф. физиологов Узбекистана / Тез. докл. - Ташкент, 1973. - С. 133-135.
74. Курындина А.А. Взаимосвязь функции почек и структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы при декомпенсированном сахарном диабете 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.05 / Курындина Анна Андреевна. - Екатеринбург, 2006. - 28 с.
75. Лазебник Б.Л. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога / Б.Л. Лазебник, Л.А. Звенигородская, Е.Г. Егорова // РМЖ, 2005. - № 26. - том 13. - с. 1706-1712.
76. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская – М.: Анахарсис, 2009. - 184 с.
77. Лисова И.М. Адаптационные возможности и конституциональные особенности организма студентов разных климатогеографических регионов : автореф. дисс. ... канд. биол. наук / И.М. Лисова. - Ставрополь, 2002. - 22 с.
78. Лисова И.М. Вегетативный статус иностранных юношей в условиях Ставрополя / И.М. Лисова, О.А. Бутова // Экологические проблемы адаптации : XI Международный симпозиум. - 2003. - Москва. - С. 317 – 318.
79. Мамедов М.Н. Метаболический синдром: от разногласий к компромиссу / М.Н. Мамедов // Болезни сердца и сосудов. - 2006. - том 1, № 4. - с. 36 – 42.
80. Мамедов М.Н. Метаболический синдром - больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения / М.Н. Мамедов. - М.: Верваг фарма. - 2006. - С. 7-42.

81. Мазур Е.С. Дерматоглифика в прогнозировании конституциональных, физических и внешне-опознавательных признаков человека: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук .– Москва .- 2009 .– 57 с.
82. Мазур Н.А. Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология и патогенез) / Н.А. Мазур // Диастолическая дисфункция миокарда: Сб. статей .– М., 2001 .- С. 3-11.
83. Маленко А.Ф. Типирование по антигенам комплекса HLA для определения предрасположенности к наследственным заболеваниям у спортсменов / А.Ф. Маленко, Э.Г. Мартиросов // Актуальные проблемы спортивной медицины : Материалы 24 Всесоюз. конф .: М., 1990 .- С. 186 - 188.
84. Мартиросов Э.Г.. Технологии и методы определения состава тела человека / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев – М.: Наука, 2006 .- 248 с.
85. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца / А.В. Грачев, А.Л. Аляви, Г.У. Ниязова [и др.] // Кардиология .- 2000. - № 3. - С. 31-38.
86. Масыго А.В. Чувствительность и специфичность качественных методов диагностики [электронный ресурс] / А.В. Масыго // Информационный бюллетень "Новости "Вектор-Бест" № 1(3). Март 1997. – Режим доступа: <http://www.vector-best.mhost.ru/nvb/cont3.htm>.
87. Матвейков Г.П. Клиническая реография / Г.П. Матвейков, С.С. Пшоник .– Минск, 1976 .– 175 с.
88. Методы дерматоглифики в идентификации личности погибших / Под общей редакцией В.В. Щербакова .– Ростов-на-Дону : ООО «Ростиздат», 2002 .– 160 с.
89. Мравян С.Р. Патогенез артериальной гипертензии при сахарном диабете и побочные действия применяемых гипотензивных средств [электронный ресурс] / С.Р. Мравян, А.П. Калинин // Российский кардиологический журнал .– 2001 .– № 1 .– Режим доступа: <http://medi.ru/doc/6610113.htm>.

90. Никитин Н.П. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца, у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение / Н.П. Никитин, А.Л. Аляви, В.Ю. Голоскокова // Кардиология .– 1999 .- № 1 .- С. 54-58.
91. Никитин Ю.П. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) / Ю.П. Никитин, Г.Р. Казека, Г.И. Симонова // Кардиология .– 2001 .- № 9 .- С.37- 40.
92. Никитюк Б.А. Теория и практика интегративной антропологии : очерки / Б.А. Никитюк, В.М. Мороз, Д.Б. Никитюк .- Киев: «Здоров'я», 1998 .– С. 162 – 186.
93. Никитюк Б.А. Проблема конституциональных диссоциаций в интегральной антропологии / Б.А. Никитюк, А.В. Хапалюк // Российские морфологические ведомости .– 1997 .- № 1 .- С. 176 – 183.
94. О возможной прооксидантной роли инсулинемии в формировании метаболического синдрома у мужчин и женщин / Л.А. Руюткина, З.Г. Бондарева, Е.Л. Федорова [и др.] // Кардиология .– 2004 .- Т. 44, № 9 .- С. 9-12.
95. Овчинников А.Г. Методические аспекты применения доплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность .– 2000 .– Т. 2 .– С. 66-70.
96. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Медицинское информационное агентство, 2004 .- 456 с.
97. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование суммарного коронарного риска / М. Н. Мамедов, В. М. Горбунов, Н. В. Киселева [и др.] // Кардиология .– 2005 .– Том 45, № 11 .– Р. 11-16.

98. Пат. № 55567 Российская Федерация, МПК А 61 D 502, А 61 D 602. Устройство для диагностики состояния микроциркуляторного русла / Сарапульцев П.А., Трельская Н.Ю., Годлевский В.У., Дудин Д.Н. : заявитель и патентообладатель ОАО Уральский приборостроительный завод - № 2006101794/22; заявл. 23.09.2006; опубл. 27.08.2006 // Изобретения. Полезные модели : офиц. Бюл. – М.: ФИПС, 2006 .- № 24 .- Ч.III .- с 613.
99. Пат. № 2373835 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/00, (2006.01), А 61 В 5/17, (2006.01). «Способ диагностики предрасположенности к сахарному диабету 2 типа» / Якушева М.Ю. ; заявитель и патентообладатель: Институт физиологии и иммунологии Якушева М.Ю., Сарапульцев П.А., Трельская Н.Ю., Казанцев В.С. ; заявл. 18.12.2007; опубл. 27.11.2009 г. // Изобретения. Полезные модели : офиц. бюл. – М. : ФИПС, 2009 .- № 33 .- С. 365.
100. Пауков В.С. Методика количественного анализа некоторых компонентов электронограмм миокарда / В.С. Пауков, Т.А. Казанская, В.А. Фролов // Бюлл. exper. биол. – 1971 .- № 4 .- С. 122-125.
101. Пауков В.С. Ультраструктурная основа нарушений сократительной активности левого желудочка сердца кроликов в условиях дифтерийной интоксикации / В.С. Пауков, Т.А. Казанская, В.А. Фролов // Арх. патологии .– 1970 .- № 12 .- С. 17-52.
102. Пермяков Н.К. Ультраструктурный анализ секреторного цикла поджелудочной железы / Н. К. Пермяков, А.Е. Подольский, Г.П. Титова. - М., 1974 .– 182 с.
103. Перова Н.В. Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции / Н.В. Перова, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов // Кардиология .– 2001 .- № 3 .– с. 4-9.
104. Пузырев В.П. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум / В.П. Пузырев, О.А. Макеева, М.В. Голубенко // Вестник ВОГиС .– 2006 .– том 10, № 3 .– с. 479-491.

105. Рыбакова Г.С. Новый метод определения резервных функциональных способностей тонкой кишки / Г.С. Рыбакова, А.Р. Златкина, А.М. Уголев // Терапевт. арх. – 1973 .- № 8 .- С. 44-47.
106. Саркисов Д.С. Проблемы ранней диагностики болезней человека / Д.С. Саркисов, В.Б. Гельфанд, В.П. Туманов // Клинич. медицина. – 1983 .- № 7 .- С. 6-14.
107. Саркисян М.Н. Сравнительная оценка реогепаграммы здоровых детей, подростков и взрослых на выдохе / М.Н. Саркисян, Н.Я. Андреева // Терапевт. архив. – 1977 .- № 6 .- С. 93-97.
108. Селезнев С.А. Клинические аспекты микрогемодинамики / С.А. Селезнев, Г.И. Назаренко, В.С. Зайцев .- М., 1985 .- 207с.
109. Сергиенко Л.П. К вопросу о ранней диагностике двигательных способностей детей на основе генетических маркеров / Л.П. Сергиенко, С.Ф. Рыбаков // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: Тезисы 4-го Всесоюзного симпозиума .- Хмельницкий .- 1988 .- С. 145-146.
110. Серебренников Р. В. Значение эндотелиальной дисфункции в оценке развития ремоделирования левых камер сердца и дисритмий у пациентов с гипертонической болезнью : автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.06. / Серебренников Роман Валерьевич .- Екатеринбург, 2007 .- 29 с.
111. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии / Е.В. Сидоренко // СПб.: ООО Речь .- 2004 .- 350 с.
112. Скулачев В.П. Трансформация энергии в биомембранах / В.П. Скулачев. - М.: Наука, 1972 .- 203 с.
113. Смирнова Е.Н. Метаболический синдром: клиническая характеристика, гормональные и гемодинамические механизмы ремоделирования миокарда. Оптимизация диагностики и лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05, 14.00.03 / Смирнова Елена Николаевна .- Пермь, 2002 .- 44 с.
114. Соколов Е.И. Морфологическая характеристика миокарда при метаболическом синдроме / Е.И. Соколов, А.А. Зыкова, А.В. Средняков [Элек-

тронный ресурс] .– 2006 .- Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=27579>.

115. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией / Р.Г. Оганов, Н.В. Перова, М.Н. Мамедов [и др.] // Терапевтический архив .– 1998 .- № 12 .– С. 19 – 23.
116. Струков А.И. Сравнительная патология микроциркуляторного русла / А.И. Струков, А.А. Воробьева // Кардиология .- 1976 .- № 11 .– С. 8-16.
117. Таганов Д.Н. SPSS: Статистический анализ в маркетинговых исследованиях / Д.Н. Таганов // СПб.: Питер, 2005 г .– 192 с.
118. Татонь Я. Ожирение: патофизиология, диагностика, лечение / Я. Татонь .- Варшава, 1981 .– 361 с.
119. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: пер. с англ. / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – М.: Мир, 1989 .- С. 468-469.
120. Терещенко И. В. Лептин и его роль в организме (обзор литературы) / И.В.Терещенко // Пробл. эндокринологии .- 2001 .- Т. 47, № 4 .- С. 40 – 46.
121. Трепаков Е.А. Кожный рисунок руки: наследственность и здоровье / Е.А. Трепаков // Фенология здоровья .– 1989 .- № 1 .– С. 25 – 33.
122. Физиология человека в 2 т. / под ред. В.М. Покровского и Г.Ф. Коротько .- М.: Медицина, 2001 .– Т. 2 .- с. 119.
123. Филимонов М.А. Гемодинамические и обменные нарушения у больных метаболическим синдромом и пути их коррекции : автореф. дис. д-ра. мед. наук: 14.01.05 / Филимонов Михаил Алексеевич .– Екатеринбург, 2003 .– 43 с.
124. Филиппова Е.Н. Количественные характеристики пальцевых дерматоглифов кисти человека в зависимости от морфометрических параметров формы их дистальных фаланг / Е.Н. Филиппова, Р.М. Хайрулин // Морфология .– 2000 .– Т. 117, № 3 .– С. 126.

125. Фомина Л.С. К вопросу о влиянии состава пищи на внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы / Л.С. Фомина. - В кн.: Материалы конференции по патогенезу, клинике и терапии заболеваний поджелудочной железы.- М., 1965.- С. 142.
126. Функциональное состояние пищеварительного тракта при алиментарном ожирении / Е.П. Топуридзе, Р.Л.Гвамичава, М.Ш. Угулава [и др.] // Сб. трудов НИИ санитарии и гигиены им. Натадзе.- 1977.- т. 13.- С. 132 - 141.
127. Хить Г.Л. Дерматоглифика народов СССР / Г.Л. Хить – М., 1983.– 280 с.
128. Чернух А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев.- М.: Медицина, 1984.– 432 с.
129. Чистикин А.Н. Дерматоглифическая характеристика жителей юга Тюменской области / А.Н. Чистикин.– Тюмень, 1993.- 21 с.
130. Чистикин А.Н. Изменчивость структур кожного рельефа и реактивность организма : автореф. дисс... д-ра мед. наук / А.Н. Чистикин.– М., 1997.– 32 с.
131. Чистикин А.Н. Метод дерматоглифики в превентивной диагностике заболеваний сердца / А.Н. Чистикин, Т.А. Чистикина // Новое - в практику кардиологии : тезисы докладов.– Тюмень, 1995.– С. 39.
132. Чистикин А.Н. Особенности дерматоглифики при отдельных видах легочной патологии / А.Н. Чистикин.– Тюмень, 1993.– 16 с.
133. Чубриева С.Ю. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.– СПб., 2009.– 45 с.
134. Шарец Ю.Д. Дерматоглифика в медицине / Ю.Д. Шарец // Вестник Академии наук СССР.- 1973.- № 7.– С. 61 – 69.
135. Шахов В.П. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии / В.П. Шахов, С.В. Попов.- Томск, 2004.– 169 с.
136. Шульпина Н.Б. Биомикроскопия глаза / Н.Б. Шульпина // Москва, Медицина, 1974.– с. 263. Куприянов В.В. Микроциркуляторное русло / В.В. Куприянов, Я.Л. Караганов, В.И. Козлов.– М.: Медицина, 1975.– 213 с.

137. Шурыгин Д. Я. Ожирение / Д. Я. Шурыгин, П. О. Вязицкий, К.А. Сидоров .– Л., 1980 .– 228 с.
138. Ягубов А.С. Морфометрический анализ степени злокачественности некоторых соединительнотканых опухолей / А.С. Ягубов, В.А. Кац // Арх. патол .– 1974 .- № 11 .- С. 55-60.
139. Якушева М.Ю. Выявление генетической предрасположенности к возникновению сахарного диабета 2-го типа / М.Ю. Якушева, П.А. Сарапульцев, Н.Ю. Трельская [и др.] // Эфферентная терапия .- 2007 .- Том 13 , № 4 .- С. 9 -12.
140. Якушева М.Ю. Гигиенические проблемы медико-биологической профилактики профессиональных и экологически обусловленных заболеваний - Диссерт. ... докт. мед. наук. - Санкт-Петербург, 2000 г .- С. 267.
141. Якушева М.Ю. Использование дерматоглифики как скринингового метода выявления индивидуальной предрасположенности к сахарному диабету 2 типа / М.Ю. Якушева, А.Н. Дмитриев, П.А. Сарапульцев [и др.] // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки .– 2009 .- № 1 .– С. 50 – 56.
142. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T.M. Frayling, N.J. Timpson, M.N. Weedon [et al.] // Science. – 2007 .– Vol. 316 .– P. 889-894.
143. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in White, Black and Hispanic Americans / I.S. Okosun, Y. Liao. C.N. Rotimi [et al.] //Ann. Epidemiol .– 2000. – Vol. 10(5) .– P. 263–270.
144. Abnormal cardiac function in the streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetic rat: noninvasive assessment with Doppler echocardiography and contribution of the nitric oxide pathway / I.I. Joffe, K.E. Travers, C.L. Perreault-Micale [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999 .– Vol. 34 .– P. 2111–2119.
145. Abnormal Cardiac Structure and Function in the Metabolic Syndrome: A Population-Based Study / B. Aijaz, K.A. Ammar, F. Lopez-Jimenez [et al.] // Mayo Clin. Proc .– 2008 .– Vol. 83 .– P. 1350-1357.

146. Abnormal Left Ventricular Energy Metabolism in Obese Men With Preserved Systolic and Diastolic Functions Is Associated With Insulin Resistance / G. Perseghin, G. Ntali, F. Cobelli [et al.] // *Diabetes Care* .– 2007 .– Vol. 30 .– P. 1520-1526.
147. Abnormalities in insulin secretion in type 2 Diabetes mellitus / P.J. Guillausseau, T. Meas, M. Virally [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2008 .– Vol. 34 (suppl. 2) .– S. 43-48.
148. Acute nutrient regulation of the unfolded protein response and integrated stress response in cultured rat pancreatic islets / H. Elouil, M. Bensellam, Y. Guiot [et al.] // *Diabetologia*. 2007 .– Vol. 50 .– P. 1442-1452.
149. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies / R. Baratta, S. Amato, C. Degano [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2665–2671.
150. Adipose tissue as an endocrine organ? A review of recent data related to cardiovascular complications of endocrine dysfunctions / G. Garrapa, P. Pantanetti [et al.] // *J. Cardiovascular Risk* .– 2004 .– Vol. 26 .– P. 387-398.
151. Advanced glycation end-products: a review / R. Singh, A. Barden, T. Mori [et al.] // *Diabetologia* .– 2001. - Vol. 44, № 2 .– P. 129 – 146.
152. Age-related changes in total arterial capacitance from birth to maturity in a normotensive population / G. De Simone, M.J. Roman, S.R. Daniels [et al.] // *Hypertension* .– 1997 .– Vol. 29 .– P. 1213–1217.
153. Alberti K. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of WHO Consultation. / K. Alberti, P. Zimmet // *Diabetic Med.* - 1998 .– Vol. 15 .– P.539 - 553.
154. Alexander J.K. Obesity and the heart / J.K. Alexander // *Heart Dis. Stroke.* – 1993. - Vol. 2. – P. 317–321.
155. Alpert M.A. Obesity and the heart / M.A. Alpert, M.W. Hashimi // *American Journal of Medical Science* .– 1993 .– Vol. 306 .– P.117-123.

156. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome / M.A. Alpert // *Am. J. Med. Sci.* .– 2001 .– Vol. 321 .– P. 225–236.
157. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model / K. Mizushige, L. Yao, T. Noma [et al.] // *Circulation.* – 2000 .– Vol. 101 .– P. 899–907.
158. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging / L.R. Peterson, A.D. Waggoner, K.B. Schechtman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004 .– Vol. 44(11) .– P. 225-227.
159. Altman D.G. Statistics Notes: tests 1: sensitivity and specificity [Электронный ресурс] / D. G Altman, J.M. Bland // *BMJ Diagnostic* .- 1994 .- Vol. 308 .- P. 1552 .- : [http : // bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/308/6943/ 1552](http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/308/6943/1552).
160. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome: American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome // *Endocr. Pract.* .– 2003 .– Vol. 9 .– P. 236-252.
161. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals / J.V. Silha, M. Krsek, P. Sucharda [et. al.] // *Int. J. Obes.* .– 2005 .– Vol. 29 .– P. 1308–1314.
162. Angiotensinogen-deficient mice exhibit impairment of diet-induced weight gain with alteration in adipose tissue development and increased locomotor activity / F. Massiera, J. Seydoux, A. Geloën [et al.] // *Endocrinology* .- 2001 .- Vol. 142 .– P. 5220–5225.
163. Anthropometric measures and glucose levels in a large multi-ethnic cohort of individuals at risk of developing type 2 diabetes / L. de Koning, H.C. Gerstein, J. Bosch, [et al.] // *Diabetologia* .- 2010 .– Vol. 4 .– P. 645-651.
164. Apoptosis occurs in endothelial cells during hypertension-induced microvascular rarefaction / G. Gobe, J. Browning, T. Howard [et al.] // *J. Struct. Biol.* – 1997. – Vol. 11 .– P. 863-872.

165. Application of nutrigenomic concepts to Type 2 diabetes mellitus / J. Kaput, J. Noble, B. Hatipoglu [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Diseases.* – 2007. – Vol. 17. – P. 89-103.
166. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes / D. Aronson // *J. Hypertens.* – 2003. – 21. – P.3-12.
167. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular mass / P. Verdecchia, C. Porcellati, I. Zampi [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 73(4). – P. 247-252.
168. Association between ghrelin and cardiovascular indexes in healthy obese and lean men / N.A. Tritos, K.V. Kissinger, W.J. Manning [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)* – 2004. – Vol. 60(1). – P. 60-66.
169. Association between serum values of C-reactive protein and cytokine production in whole blood of patients with Type 2 diabetes / G. Castoldi, S. Galimberti, C. Riva, [et al.] // *Clin. Sci. (Lond).* – 2007. – Vol. 113(2). – P. 103-108.
170. Association of calpain 10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Southern Indians / D. Bodhini, V. Radha, S. Ghosh [et al.] // *Metabolism.* – 2010. Jul 27. [Epub. ahead of print].
171. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Adler, H.A. Neil // *BMJ* – 2000. – Vol. 12, № 321(7258). – P. 405–412.
172. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk / K.T. Khaw, N. Wareham, S. Bingham [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141(6). – P. 413–420.
173. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity / N. Ouchi, M. Ohishi, S. Kihara [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42. – P. 231–234.

174. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study / G. de Simone, V. Palmieri, J.N. Bella [et al.] // *J. Hypertens* .– 2002 .– Vol. 20 .– P. 323-331.
175. Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease / B.D. Powell, M.M. Redfield, K.A. Bybee [et al.] // *Am. J. Cardiol* .– 2006 .– Vol. 98(1) .– P. 116-120.
176. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the Strong Heart Study / A. Ilercil, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // *Diabetes* .– 2002 .– Vol. 51 .– P. 1543-1547.
177. Astaldy G. The glycogen content of the cells of lymphatic leukaemia / G. Astaldy, L. Vergal // *Acta haematol* .– 1957 .– Vol. 17 , № 3 .– P. 129-135.
178. Astrup A. Sympathoadrenal system and metabolism / A. Astrup, I.A. MacDonald // *Handbook of Obesity* / A. Bray, C. Bouchard, W.P. James .– Marcel Dekker: New York, 1998 .– P. 491–511.
179. Atherosclerosis risk in communities study. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study / E. Selvin, J. Coresh, S.H. Golden [et al.] // *Diabetes Care* .– 2005 .– Vol. 28(8) .– P. 1965–1973.
180. Atkinson L.L. Leptin activates cardiac fatty acid oxidation independent of changes in the AMP-activated protein kinase-acetyl-CoA carboxylase-malonyl-CoA axis / L.L. Atkinson, M.A. Fischer, G.D. Lopaschuk // *J. Biol. Chem* .– 2002 .– Vol. 277 .– P. 29424–29430.
181. Autoradiographische Untersuchungen mit zwölf H^3 - und fünf C^{14} -markierten Aminosäurezugrosse des nuclearen und cytoplasmatischen Eiweißstoffwechsels bei verschiedenen Zellarten von Maus und Ratte / P. Citoller, K. Citoller, K. Hewpel [u.a.] // *Z. Zellforsch* .– 1966 .– Bd. 70 .– S. 419-448.
182. Balkau B. Comment on provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / B. Balkau, Charles M.A. // *Diabet Med* .– 1999 .– Vol.16 .– P. 442-443.

183. Bank S. Hyperlypemic pancreatitis and the pill / S. Bank, J.N. Marks // *Postgrad. Med.* – 1970 .– Vol. 46 .– P. 576-578.
184. Bao Y., Ma X., Li H., et al. Glycated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey / Y. Bao, X., L.H. Ma [et al.] // *BMJ* .– 2010 .– Vol. 340 .– P. 2249.
185. Baron A.D. Insulin differentially regulates systemic and skeletal muscle vascular resistance / A.D. Baron, G. Brechtel // *Am. J. Physiol.* – 1993 .– Vol. 265 .– P. 61–67.
186. Batista R. Partial left ventriculectomy - the Batista procedure / R. Batista // *Eur. J. Cardiothorax.* . – 1999 .- Vol. 15 .- P. 12-19.
187. Bays H.E. Adiposopathy is a more rational treatment target for metabolic disease than obesity alone. / H.E. Bays, C.A. Dujovne // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2006 .- Vol. 8 .– P. 144 – 156.
188. Bays H.E. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? / H. E. Bays, J. M. Gonzalez-Campoy, R. R. Henry [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* .– 2008 .– Vol. 62, № 10 .– P. 1474–1483.
189. Beck E. Metabolically obese with normal weight individuals: an intriguing phenotype / E. Beck, A.J. Scheen // *Rev. Med. Liege.* – 2009 .– Vol. 64(1) .– P. 16-24.
190. Bennett C.M. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review / C.M. Bennett, M. Guo, S.C. Dharmage // *Diabet Med.* – 2007 .– Vol. 24(4) .– P. 333-343.
191. Biochemical, histological and echocardiographic changes during experimental cardiomyopathy in STZ-induced diabetic rats / A. Akula, M.K. Kota, S.G. Gopisetty [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2003 .– Vol. 48 .– P. 429– 435.
192. Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors. / V. Bittner // *J. Cardiovasc. Risk.* . – 2002 .– Vol. 9(6) .– P. 315-322.
193. Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action / M.G. Clark, M.G. Wallis, E.J. Barrett [et al.] // *Am. J. Physiol.* .- 2003 .- Vol. 284 .- P. 241–258.
194. Body composition and prevalence of left ventricular hypertrophy / B. Kuch, H.W. Hense, B. Gneiting [et al.] // *Circulation.* – 2000 .– Vol. 102 .– P. 405–410.

195. Body fat assessment by a new bipedal bioimpedans instrument in normal-weight and obese women / V. Hainer, M. Kunesova, J. Parizkova [et al.] // *Sb. Lec.* – 1995. – Vol. 96. – P. 249-256.
196. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men / S. Kenchaiah, H.D. Sesso [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119(1). – P. 44-52.
197. Body Mass Index, Metabolic Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes or Cardiovascular Disease / B.J. Meigs, P.W.F. Wilson, C.S. Fox [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metab.* First published ahead of print May 30, 2006 as doi:10.1210/jc.2006-0594.
198. Bonal C. The expression of a trans-negative form of TRF2 is associated with a significantly... Some of these proteins play a role in telomere maintenance / C. Bonal, I. Avril, P.L. Herrera // *Biochem. Soc. Trans.* – 2008. – Vol. 36. – P. 286-289.
199. Braunwald E. Heart disease / E. Braunwald W.B. - 5th Ed. - Saunders company, 1997.
200. Bruns D.E. Few Point-of-Care Hemoglobin A1c Assay Methods Meet Clinical Needs / D.E. Bruns, J.C. Boyd // *Clinical Chemistry.* – 2010. – Vol. 56. – P. 4-6.
201. Bruun J.M. Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro // J.M. Bruun, S.B. Pedersen, B. Richelsen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1267–1273.
202. Calabro P. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ / P. Calabro, E.T. Yeh // *Subcell. Biochem.* – 2007. – Vol. 42. – P. 63–91.
203. Can insulin action induce myocardial Texture alterations in essential hypertension? / V. Di Bello, O. Giampietro, R. Pedrinelli [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 12. – P. 283-290.
204. Candidate genes for obesity revealed from a C57BL/6J x 129S1/SvImJ intercross / Z. Su, R. Korstanje, S.W. Tsaih [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2008. – Vol. 32(7). – P. 1180-1189.
205. Capacity building of the transfer of the genetic / genomic knowledge into practice and prevention: CAPABILITY international collaborative network /

- I. Nippert, U. Krissofersson, J. Schmidtke [et al.] // *Europ. J. Human Genetics.* – 2008 .– Vol. 16 .– Suppl. 2 .– P. 421.
206. Cardiac structure and function in the obese: a cardiovascular magnetic resonance imaging study / P.G. Danias, N.A. Tritos, M. Stuber [et al.] // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2003 .– Vol. 5(3) .– P. 431-438.
207. Cardiovascular actions of adiponectin: pathophysiologic implications / T. Maia-Fernandes, R. Roncon-Albuquerque, A.F. Leite-Moreira [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* .- 2008 .– Vol. 27(11) .– P. 1431-1449.
208. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi [et al.] // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol .– 24 .– P. 683–689.
209. Cefalu W.T. Translating "Nondiabetic" Hemoglobin A1C Levels to Clinical Practice: The Art of Medicine / W.T. Cefalu // *Diabetes.* – 2010 .– Vol . 59 .– P. 1868-1869.
210. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a «causal» antioxidant therapy / A. Ceriello // *Diabetes Care* .- 2003 .- Vol. 26, № 5 .- P. 1589-1596.
211. Chandramohan P. Metabolic Syndrome: Is it a Syndrome? Does it Matter? / P. Chandramohan, V. Mohan. - In: *Cardiology Update 2008*, Bahl V.K., Ramakrishnan S. & Math R.S. (Eds). – 2008. - P 551 – 555.
212. Characterization of contractile function in diabetic hypertensive cardiomyopathy in adult rat ventricular myocytes / L.E. Wold, D.P. Relling, P.B. Colligan [et al.] // *J. Ren. J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2001. – Vol. 33. – P. 1719–1726.
213. Chatham J.C. Cardiac carbohydrate metabolism in Zucker diabetic fatty rats / J.C. Chatham, A.M. Seymour // *Cardiovasc. Res.* – 2002 . – 55. – P.104-112.
214. Cholecystokinin Is Up-Regulated in Obese Mouse Islets and Expands β -Cell Mass by Increasing β -Cell Survival / J.A. Lavine, Ph.W. Raess, D.S. Stapleton [et al.] // *Endocrinology* .– 2010 .– Vol. 151 .– № 8 .– P. 3577-3588.

215. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu, G.T. Barnes, Q. Yang [et al.] // *J. Clin. Invest.* .– 2003 .– Vol. 112 .– P.1821–1830.
216. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes / G.K. Shetty, P.A. Economides, E.S. Horton [et al.] // *Diabetes Care.* .– 2004 .– Vol. 27 .– P. 2450–2457.
217. Clerk L.H. Lipid infusion impairs physiologic insulin-mediated capillary recruitment and muscle glucose uptake in vivo / L.H. Clerk, S. Rattigan, M.G. Clark // *Diabetes.* .– 2002 .– Vol. 51 .– P. 1138–1145.
218. Cluster analysis of rat pancreatic islet gene mRNA levels after culture in low-, intermediate- and high-glucose concentrations / M. Bensellam, L. van Lommel, L. Overbergh [et al.] // *Diabetologia.* .– 2009 .– Vol. 52 .– P. 463-476.
219. CNN2 protein is an announcing marker for cardiac remodeling following STZ-induced moderate hyperglycemia in mice / K.A. Kamiński, B. Szepietowska, T. Bonda [et. al] // *Pharmacol. Rep.* .– 2009 .– Vol. 61(3) .– P. 496-503.
220. Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity / M. Benzinou, J.W. Creemers, H. Choquet [et al.] // *Nat. Genet.* .– 2008 .– Vol. 40 .– P. 943-945.
221. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity / R.J. Loos, C.M. Lindgren, S. Li [et al.] // *Nat. Genet.* .– 2008 .– Vol. 40 .– P. 768-775.
222. Comparison of bioelectrical impedance and BMI in predicting obesity-related medical conditions / K. Willett, R. Jiang, E. Lenart [et al.] // *Obesity (Silver Spring)* .– 2006 .– Vol. 14(3) .– P. 480 - 490.
223. Comparison of body composition by bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry in overweight/obese postmenopausal women / D.H. Fakhrawi, L. Beeson, C. Libanati [et al.] // *J. Clin. Densitom.* .– 2009 .– Vol. 12(2) .– P. 238-244.

224. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study) / M. Chinali, R.B. Devereux, B.V. Howard [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93(1) .– P. 40-44.
225. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes / R.L. Hanson, G. Imperatore, P.H. Bennett [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51 .– P. 3120-3127.
226. Cowan B.R. Left ventricular hypertrophy and renin-angiotensin system blockade / B.R. Cowan, A.A. Young // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2009. – Vol. 11(3) .– P. 167-172.
227. Cummins H. Finger prints, palm and soles. An introduction to dermatoglyphics / H. Cummins, Ch. Midlo. - Philadelphia. 1943, 1961. Dover Publications Inc. - 307 p.
228. Czeizel E. A májregeráció kiértékelésének néhány kvantitativ módszere / E. Czeizel, K. Majorossy, M. Palkovitz // *Kiserl. Orvostud.* – 1964. – Vol. 16 .– P. 655-661.
229. Davis E.A. Evaluation of biomicroscopy of conjunctival vessels / Davis E.A. // *Bibl. Anat.* – 1979. – Vol. 18. – P. 310-312.
230. Dermatoglyphics – an attempt to predict diabetes / H. Platilova, Z. Pobisova, V. Zamrazil [et al.] // *Vnitr Lek.* – 1996. – Vol. 42(11) .– P. 757 - 760.
231. Despres J.P. Abdominal obesity as an important component of insulin-resistance syndrome / J.P. Despres // *Nutrition.* – 2006. – Vol. 9. – P. 452 – 459.
232. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx 1. / J.H. Park, D.A. Stoffers, R.D. Nicholls [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118. – H. 2316 - 2324.
233. Devereux R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man anatomic validation of the method / R. B. Devereux, N. Reichek // *Circulation.* – 1977. – Vol.55. – P.613-618.
234. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: the Cardiovascular Health Study / M. Lee, J.M. Gardin, J.C. Lynch [et al.] // *Am. Heart J.* – 1997. – Vol.133. – P. 36–43.

235. Diabetes related cardiomyopathy time dependent echocardiographic evaluation in an experimental rat model / M.J. Mihm, J.L. Seifert, C.M. Coyle [et al.] // *Life Sci* .– 2001 .– Vol. 22 .– P. 527– 542.
236. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels [et al.] // *Circulation* .– 2005 .– Vol. 112 (17) .– P. 2735 - 2752.
237. Different gene expression of the RAS in human adipose tissue / G. Giacchetti, E. Falloia, C. Sardu, [et. al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord* .– 1999 .– Vol. 23 .– P. 71.
238. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women / G. Schillaci, M. Pirro, G. Pucci [et al.] // *Hypertension* .– 2006 .– Vol. 47(5) .– P. 881-886.
239. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension / F. Messerli, K. Sundgaard-Riise, E. Reisin [et al.] // *Ann. Intern. Med* .- 1983 .- Vol. 99 .- P.757-761.
240. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? / M.P. Stern, K. Williams, C. Gonzalez-Villalpando [et al.] // *Diabetes Care* .– 2004 .– Vol. 27 .– P. 2676 –2681.
241. Double-Stranded RNA Induces Pancreatic {beta}-Cell Apoptosis by Activation of the Toll-Like Receptor 3 and Interferon Regulatory Factor 3 Pathways / Z. Dogusan, M. Garcia, D. Flamez [et al.] // *Diabetes* .– 2008 .- Vol. 57 .– P. 1236-1245.
242. Dyslipidemia and an unfavorable fatty acid profile predict left ventricular hypertrophy 20 years later / J. Sundström, L. Lind, B. Vessby [et al.] // *Circulation* .– 2001 .– Vol. 103(6) .– P. 836-841.
243. Dzau VJ. The role of mechanical and humoral factors in growth regulation of vascular smooth muscle and cardiac myocytes / V.J. Dzau // *Curr. Opin Nephrol. Hypertens* .– 1993 .- Vol. 2 .- P. 27–32.
244. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat / L. Morricone, A.E. Malavazos, C. Coman [et al.] // *Obes. Res* .– 2002 .– Vol. 10(6) .– P. 489 – 498.
245. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease / Z.Y. Fang, S. Yuda, V. Anderson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol* .– 2003 .– Vol. 41 .– P. 611–617.

246. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study) / M. Galderisi, K.M. Anderson, P.W. Wilson [et al.] // *Am. J. Cardiol.* .– 1991 .– Vol. 68 .– P. 85–89.
247. Edvin A.M. Should we dump the metabolic syndrome?: Yes / A.M. Edvin, E. Gale // *BMJ.* .– 2008 .– Vol. 336 .– P. 640-641.
248. Effect of eight weeks of endurance exercise training on right and left ventricular Volume and mass in untrained obese subjects: a longitudinal MRI study / T.W. Vogelsang, B. Hanel, U.S. Kristoffersen [et al.] // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* .– 2008 .– Vol. 18(3) .– P. 354-359.
249. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women / L.R. Peterson, P. Herrero, K.B. Schechtman [et al.] // *Circulation.* .– 2004 .– Vol. 109 .– P. 2191–2196.
250. Effects of angiotensin II and insulin on ERK1/2 activation in fibroblasts from hypertensive patients / M. Sartori, G. Ceolotto, I. Papparella [et al.] // *Am. J. Hypertens.* .– 2004 .– Vol. 17 .– P. 604-610.
251. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function / M. Pascual, D.A. Pascual, F. Soria [et al.] // *Heart.* .– 2003 .– Vol. 89(10) .– P. 1152-1156.
252. Eichner D. Über funktionelle Kernschwellung in den Nuclei supraoptici und paraventriculares des Hundes bei experimentellen Durstzuständen / D. Eichner // *Z. Zellforsch.* .– 1952 .– Bd. 37 .– S. 406.
253. Elevated Toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects / S.M. Reyna, S. Ghosh, P. Tantiwong [et al.] // *Diabetes.* .– 2008 .– Vol. 57 .– P. 2595-2602.
254. Engeli S. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system / S. Engeli, R. Negrel, A.M.Sharma // *Hypertension.* .– 2000 .– Vol .35 .– P. 1270–1277.
255. Enzyme activity and AGE formation in a model of AST glycooxidation by D-fructose in vitro / I. Bousova, D. Vukasovic, D. Juretic [et al.] // *Acta Pharm.* .– 2005 .– Vol .- 55 .– № 1. - P. 107.

256. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to Diagnose Diastolic Heart Failure / *Eur. Heart J* .– 1998 .– Vol. 19 .– P. 990-1003.
257. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus / T.J. Regan, M.M. Lyons, S.S. Ahmed [et al.] // *Clin. Invest* .– 1977 .– Vol. 60 .– P.884–899.
258. Evidence of expression of endotoxin receptors CD14, toll-like receptors TLR4 and TLR2 and associated molecule MD-2 and of sensitivity to endotoxin (LPS) in islet beta cells / M. Vives-Pi, N. Somoza, J. Fernandez-Alvarez [et al.] // *Clin. Exp. Immunol* .– 2003 .– Vol. 133 .– P. 208-218.
259. Executive Summary of The Third Report of The National Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). // *JAMA*. – 2001 .- Vol. 285 .– P. 2486 - 2497.
260. Fain J.N. Free fatty acids as feedback regulators of adenylate cyclase and cyclic 3’:5’-AMP accumulation in rat fat cells / J.N. Fain, R.E. Shepherd // *J. biol. Chem* .– 1975 .– Vol. 250 .– P. 6586-6592.
261. Familial hyperlipoproteinemia and exocrine pancreas / K. Herfort, J. Sobra, P. Fric [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol* .– 1971 .– Vol. 6 .– P. 139-143.
262. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey / J. Fang, M.H. Alderman. // *JAMA* .– 2000 .- Vol. 283 .– P. 2404–2410.
263. Fang Z.Y. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications / Z.Y. Fang, J.B. Prins, T.H. Marwick. // *Endocrine Reviews* .– 2004 .– Vol. 25 .– P. 543-567.
264. Fingerprint Ridge-Count Difference between Adjacent Fingertips (dR45) Predicts Upper-Body Tissue Distribution: Evidence for Early Gestational Programming / H. S. Kahn, R. Ravindranath, R. Valdez [et al.] // *American Journal of Epidemiology* .– 2000 .- Vol. 153 (4) .– P. 338 -344.
265. Ford E. S. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults / E. S. Ford, W. H. Giles, A. H. Mokdad // *Diabetes Care* .– 2004 .- Vol. 27 .– P. 2444 – 2449.

266. Ford E.S. Risks for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the Metabolic Syndrome / E.S. Ford // *Diabetes Care* .– 2005 .– Vol. 28 .– P.1769-1778.
267. Foreyt J.P. Psychological correlates of weight fluctuation / J.P. Foreyt // *Int. J. Eating. Dis* . – 1995 .– Vol. 17 .– P. 263.
268. Frayling T.M. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology / T.M. Frayling // *Nat. Rev. Genet.*– 2007 .– Vol. 8 .– P. 657-662.
269. Fredrickson D.S. /In: Berg G. (Hrsg.): *Hyperlipidämien. Die Klassifikation und Behandlung der Hyperlipidämien. Klassifizierung, Untersuchungsmethodik, Therapie.* – Stuttgart .– 1971 .– S. 1-11.
270. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production / H.O. Steinberg, G. Paradisi, G. Hook [et al.] // *Diabetes* .– 2000 .– Vol. 49 .– P. 1231–1238.
271. Freychet P. TOLL-подобные рецепторы: новые игроки в патогенезе диабета / P. Freychet // *The International Journal of Metabolism by fax.*– 2009. – Vol. XII. – № 30.
272. Fujino Y. Activation of adenyl cyclase with hexose monophosphates / Y. Fujino, Y. Yasumasu // *Biochem. et Biophys. Res. Commun* .– 1975 .– Vol. 65 .– P. 1067-1072.
273. Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman // *Am. Col. Cardiol* .- 1992 .- Vol. 19 .- P. 1550-1558.
274. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations / D. Meyre, J. Delplanque, J.C. Chevre [et al.] // *Nat. Genet* .– 2009 .– Vol. 41 .– P. 157-159.
275. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity / G. Thorleifsson, G.B. Walters, D.F. Gudbjartsson [et al.] // *Nat. Genet* .– 2009 .– Vol. 41 .– P. 18-24.
276. Genome-wide linkage screen for stature and body mass index in 3.032 families: evidence for sex- and population-specific genetic effects / S. Sammalisto,

- T. Hiekkalinna, K. Schwander [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 17(2). – P. 258-266.
277. Gianturco S.H. Lipoprotein-mediated cellular mechanisms for atherogenesis in hypertriglyceridemia / S.H. Gianturco, W.A. Bradley // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1988. – Vol. 14. – P. 165-169.
278. Gillum R. Body fat distribution, obesity, overweight and stroke incidence in women and men: the NHANES I Epidemic Follow-up Study / R. Gillum, M. Mussolino, J. Madans // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol.25. – P.628-638.
279. Glucose amplifies fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta-cells via activation of mTORC1 / E. Bachar, Y. Ariav, M. Ketzinel-Gilad [et al.] // *PLoS ONE* .– 2009 .- № 4 .– P. 4954.
280. Glucose-Independent, Black-White Differences in Hemoglobin A1c Levels: A Cross-sectional Analysis of 2 Studies / Ziemer D.C., Kolm P., Weintraub W.S. [et al.] // *Annals of Internal Medicine* .- 2010 .– Vol. 152 .– P. 770-777.
281. Glycaemic control, disease duration and beta-cell function in patients with Type 2 diabetes in a Swedish community. Skaraborg Hypertension and Diabetes Project / C.J. Ostgren, U. Lindblad, J. Ranstam [et al.] // *Diabet Med.* – 2002. – Vol. 19. – P. 125–129.
282. Glycated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey / Y. Bao, X. Ma, H. Li [et al.] // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 2249.
283. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study / E. Selvin, J. Coresh, S.H. Golden [et al.] // *Arch. Intern. Med.* . 2005 .- Vol. 165(16). – P. 1910–1916.
284. Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: the optimal hemoglobin A1c targets. A guidance statement from the American College of Physicians / A. Qaseem, S. Vijan, V. Snow [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147(6). – P. 417-422.

285. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / A.S. Krolewski, L.M. Laffel, M. Krolewski [et al.] // *N. Engl. J. Med.* .- 1995 .- Vol. 332 .- P. 1251–1255.
286. Good agreement between bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry for estimating changes in body composition during weight loss in overweight young women / R. Thomson, G.D. Brinkworth, J.D. Buckley [et al.] // *Clin. Nutr.* .- 2007 .- Vol. 26(6) .- P. 771 – 777.
287. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease / D.J. Barker, C. Osmond, J. Golding [et al.] // *BMJ.* .- 1989 .- Vol. 298 .- P. 564-567.
288. Guillausseau P.J. Переосмысление или конец метаболического синдрома? / P.J. Guillausseau // *International Journal of Metabolism by fax.* – 2010 .- Vol. XIII .- № 22 .- P. 1-2.
289. Haeuber H.D. Zur Regeneration des Nebennierenrindenparenchims beim Meerschweinchen nach sog. 3/4-rtesektion der Nebennierenrinde / H.D. Haeuber // *Endokrinologie.* .- 1965 .- Bd. 48 .- S. 255-265.
290. Hajer G.R Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases / G.R. Hajer, T.W. van Haeften, F.L. Visseren // *Eur Heart J.* .- 2008 .- Vol. 29(24) .- P. 2959-2971.
291. Haplotype diversity across 100 candidate genes for infammation, lipid metabolism, and blood pressure regulation in two populations / D.C. Crawford, Ch.S. Carlston, M.J. Rieder [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* .- 2004 .- Vol. 74 .- P. 610–622.
292. Harris R.C. Sodium-hydrogen exchange and glucose transport in renal microvillus membrane vessels from rats with diabetes mellitus / R.C. Harris, B.M. Brenner, J.L. Seifert // *J. Clin. Invest.* .- 1987 .- Vol. 77 .- P.724-733.
293. Hayden M.R. Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Atheroscleropathy / M.R. Hayden, S.C. Tyagi // *Cardiovasc Diabetol.* .- 2002 .- Vol. 1 .- P. 3.

294. Hayden M.R. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle / M.R. Hayden, S.C. Tyagi // *Nutr. Metab. (Lond)* .– 2004 .– Vol. 19 .– Vol. 1(1) .– P. 1 - 10.
295. Heikkinenl S. PPARy in human and mouse physiology / S. Heikkinenl, J. Auwerxl, C.A Argmann // *Biochim. Biophys. Acta* .- 2007 .– Vol. 1771(8) .– P. 999-1013.
296. Hemoglobin A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review / X. Zhang, E.W. Gregg, D.F. Williamson [et al.] // *Diabetes Care* .– 2010 .– Vol. 33 .– P. 1665-1673.
297. Hirschhorn J.N. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits / J.N. Hirschhorn, M.J. Daly // *Nat. Genet* .- 2005 .- Vol. 6 .- P. 95–108.
298. Holst J.J. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus / J.J. Holst, T. Vilsbøll, C.F. Deacon // *Mol. Cell. Endocrinol* .- 2009 .- Vol. 297 .– P. 127-136.
299. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension / K. Gorzelnia, S. Engeli, J. Janke [et al.] // *J. Hypertens* .- 2002 .- Vol. 20 .– P. 1115–1120.
300. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders / G.S. Hotamisligil // *Nature* .– 2006 .– Vol. 444 .– P. 860–867.
301. Howard B.V. Sugar and cardiovascular disease / B.V. Howard, J. Wylie-Rosett // *Circulation* .– 2002 .– Vol. 106, № 4 .– P. 523-527.
302. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II / C. Karlsson, K. Lindell, M. Ottosson [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998 .– Vol. 83 .– P. 3925–3929.
303. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases / F.S. Facchini, N.W. Hua, G.M. Reaven [et al.] // *Free Radic. Biol. Med* .- 2000 .- Vol. 29 , № 12 .- Vol. 1302 – 1306.

304. Hyperleptinemia - non-haemodynamic risk factor for the left ventricular hypertrophy development in hypertensive overweight females / K. Selthofer-Relatić, R. Radić, V. Vizjak [et al.] // *Coll. Antropol.* - 2008. - Vol. 32(3) - P. 681-685.
305. Hypertension and obesity / A. Aneja, F. El-Atat, S.I. McFarlane [et. al.] // *Recent Prog. Horm. Res.* - 2004. - Vol. 59. - P. 169-205.
306. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension / Y. Iwashima, T. Katsuya, K. Ishikawa [et al.] // *Hypertension.* - 2004. - Vol. 43. - P. 1318-1323.
307. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation / K.C. Tan, A. Xu, W.S. Chow [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2004. - Vol. 89(2) - P. 765-769.
308. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study / M.I. Schmidt, B.B. Duncan, H. Bang [et al.] // *Diabetes Care.* - 2005. - Vol. 8. - P. 2013-2018.
309. Impact of blood pressure and insulin on the relationship between body fat and left ventricular structure / K. Karasona, L. Sjöström, I. Wallentin [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1500 - 1505.
310. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study / R.B. Devereux, M.J. Roman, M. Paranicas [et al.] // *Circulation.* - 2000. - Vol. 101. - P. 2271-2276.
311. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults / S. Malik, N.D. Wong, S.S. Franklin [et al.] // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 1245-1250.
312. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance / R.T. de Jongh, E.H. Serne, R.G. Ijzerman [et al.] // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109(21) - P. 2529-2535.
313. Impaired skin capillarity recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction / E.H. Serne, R.O. Gans, J.C. ter Maaten [et al.] // *Hypertension.* - 2000. - Vol. 38. - P. 238-242.

314. In vivo quantitative ultrasonic evaluation of myocardial fibrosis in human / E. Picano, G. Pelosi, M. Marzilli [et al.] // *Circulation* .– 1990 .– Vol. 81 .– P. 58–64.
315. Inadera H. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems / H. Inadera // *Int. J. Med. Sci* .– 2008 .– Vol. 5(5) .– P. 248–262.
316. Increased chylomicron triglyceride hydrolysis by connective tissue flow in perfused rat hind limb Implications for lipid storage / L.H. Clerk, M.E. Smith, S. Rattigan [et al.] // *J. Lipid Res* .– 2000 .– Vol. 41 .– P. 329-335.
317. Increased echodensity of myocardial wall in the diabetic heart: an ultrasound tissue characterization study / V. Di Bello, L. Talarico, E. Picano [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol* .– 1995 .– Vol. 25 .– P. 1408–1415.
318. Increased insulin-like growth factor-1 protein in human left ventricular hypertrophy / L.B. Pauliks, K.E. Cole, W.J. Mergner // *Exp Mol Pathol* .– 1999 .– Vol. 66(1) .– P. 53-58.
319. Increased Toll-Like Receptor (TLR) 2 and TLR4 Expression in Monocytes from Patients with Type 1 Diabetes: Further Evidence of a Proinflammatory State / S. Devaraj, M.R. Dasu, J. Rockwood [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab* .– 2008 .– Vol. 93 .– P. 578-583.
320. Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional abnormalities- cross-sectional study of the general population / A. Azevedo, P. Bettencourt, P.B. Almeida [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord* .– 2007 .– Vol. 7(1) .– P. 17.
321. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults / E. S. Ford, W.H. Giles, A.H. Mokdad [et al.] // *Diabetes Care* .– 2004 .– Vol. 27(10) .– P. 2444-2449.
322. Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension / F.R. Bauwens, D.F. Dupres, M.L. De Buyzere [et al.] // *Am. J. Cardiol* .– 1991 .– Vol. 68(9) .– P. 925-929.

323. Ingelsson E. Insulin resistance and risk of congestive heart failure / E. Ingelsson, J. Sundström, J. Arnlöv // JAMA .– 2005 .– Vol. 20 .- Suppl. 294 , № 3 .– P. 334-341.
324. Inhibition or deletion of the lipopolisaccharide receptor Toll-like receptor-4 confers partial protection against lipid-induced insulin resistance in rodent skeletal muscle / M.S. Radin, S. Sinha, B.A. Bhatt [et al.] // Diabetologia .- 2008 .– Vol. 51.– P. 336-346.
325. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms / G. Araro, A. Cretti, S. Balzano [et al.] // Circulation .- 2002 .- Vol. 105 .- № 5 .- P. 576 – 582.
326. Insulin protects islets from apoptosis via Pdx1 and specific changes in the human islet proteome / J.D. Johnson, E. Bernal-Mizrachi, E.U. Alejandro [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA .– 2006 .– Vol. 103 .– P. 19575-19580.
327. Insulin resistance and hyperinsulinemia: no independent relation to left ventricular mass in humans / A.Q. Galvan, F. Galetta, A. Natali [et al.] // Circulation .– 2000 .– Vol. 102 .– P. 2233–2238.
328. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / E. Ferrannini, A. Natali, P. Bell [et al.] // J. Clin. Invest .– 1997 .– Vol. 100 .– P. 1166-1173.
329. Insulin resistance and risk of congestive heart failure / E. Ingelsson, J. Sundström, J. Arnlov [et al.] // JAMA .– 2005 .– Vol. 20 , № 294(3) .– P. 334-341.
330. Insulin resistance, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease / F. Angelico, M. Del Ben, R. Conti [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab .- 2005 .– Vol. 90 .– P. 1578–1582.
331. Intra-abdominal adiposity and individual components of the metabolic syndrome in adolescence: sex differences and underlying mechanisms / C. Syme, M. Abrahamowicz, G.T. Leonard [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med .– 2008 .– Vol. 162(5) .– P. 453-461.

332. Intra-Abdominal Fat Is a Major Determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome / D.B. Carr, K.M. Utzschneider, R.L. Hull [et al.] // *Diabetes* .– 2004 .– Vol. 53 .– P. 2087 - 2094.
333. Involvement of 4E-BP1 in the Protection Induced by HDLs on Pancreatic β -Cells / J. Pétremand, N. Bulat, A.-Ch. Butty [et al.] // *J. Mol. Endocrin* .– 2009. – Vol. 23 (10) .– P. 1572-1586.
334. Is glycation of low density lipoproteins in patients with type 2 diabetes mellitus a LDL pre-oxidative condition? / E. Moro, P. Alessandrini, C. Zambon [et al.] // *Diabet Med* .– 1999 .– Vol.16 .– P. 663–669.
335. Is there a relationship between left ventricular mass and plasma glucose and lipids independent of body mass index? Results of the Gubbio Study / A.L. Ferrara, O. Vaccaro, O. Cardoni [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis* .– 2003 .– Vol. 13(3) .– P. 126-132.
336. Jagasia D. Diabetes mellitus and heart failure / D. Jagasia, P.H. McNulty // *CHF* .– 2003 .– Vol. 9, № 3 .– P. 133-139.
337. Joint effects of C-reactive protein and glycated hemoglobin in predicting future cardiovascular events of patients with advanced atherosclerosis / M. Schillinger, M. Exner, J. Amighi [et al.] // *Circulation* .– 2003 .– Vol. 108 (19) .– P. 2323-2328.
338. Jolliffe C.J. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria / C.J. Jolliffe, I. Janssen.// *J. Am. Coll. Cardiol* .– 2007 .– Vol. 49 .– P. 891 - 898.
339. Khan A.H. Clinical significance of HbA(1c) as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients / A. H. Khan // *Acta Diabetol* .– 2007 .– Vol. 44(4) .– P. 193-200.
340. Kahn R. Metabolic Syndrome: Is It a Syndrome? Does It Matter? / R. Kahn // *Circulation* .– 2007 .– Vol. 115 .– P. 1806-1811.

341. Kaladze N.N. Dermatoglyphics in children with constitutional exogenous obesity / N.N. Kaladze, N.A. Chebanova, L.K. Doroshenko // *Probl. Endokrinol. (Mosk)* .– 1992 .– Vol. 38 (3) .– P. 23 - 24.
342. Kannel W.B. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study / W.B. Kannel, M. Hjortland, W.P. Castelli // *Am. J. Cardiol* .– 1974 .– Vol. 34 .– P. 29–34.
343. Kannel W.B. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study / W.B. Kannel, D.L. McGee // *JAMA* .- 1979 .– Vol. 241 .- P. 2035–2038.
344. Kannel W.B. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women / W.B. Kannel // *J. Gend. Specif. Med* . – 2002 .– Vol. 5(2) .– P. 27-37.
345. Kaplan N.M. The Deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension / N.M. Kaplan // *Arch. Inter. Med.* – 1989 .– Vol. 149 .– P. 1514 - 1520.
346. Kenchaiah S. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men / S. Kenchaiah, H.D. Sesso, J.M. Gaziano // *Circulation* .– 2009 .– Vol. 119(1) .– P. 44-52.
347. Khan A.H. Clinical significance of HbA(1c) as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients / A.H. Khan // *Acta Diabetol* .– 2007 .– Vol. 44(4) .– P. 193-200.
348. Kraus R.M. Subclinical chronic pancreatitis in Type I hyperlipoproteinemia / R.M. Kraus, A.G. Levy // *Am. J. Med* .– 1977 .– Vol. 62 .– P. 144-149.
349. Kuo J. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin during hyperinsulinaemia // J. Kuo, O. Barret–Jones, J. Hall // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol* .- 2003 .– Vol. 284 .– P. 1037–1042.
350. Lauer M.S. Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: the Framingham heart study / M.S. Lauer, K.M. Anderson, D. Levy // *J. Am. Coll. Cardiol* .– 1992 .– Vol. 19 .– P. 130–134.

351. Left and right ventricular structural changes in obese hypertensives / M. Masaidi, C. Cuspidi, F. Negri [et al.] // *Blood Press* .– 2009 .– Vol. 18(1) .– P. 23 - 29.
352. Left atrial size in hypertensive men: influence of obesity, race and age / M.D. Gottdiener, M.S. Reda, M.S. Williams [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol* .– 1997 .– Vol. 29 .– P. 651–658.
353. Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats / O. Nemoto, M. Kawaguchi, H. Yaoita [et al.] // *Circ. J* .– 2006 .– Vol. 70 .– P. 327-334.
354. Left ventricular mass and the body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relation and impact of overweight / G. De Simone, S.R. Daniels, R.B. Devereux [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol* .– 1992 .– Vol. 20 .– P. 1251–1260.
355. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men / J. Sundström, L. Lind [et al.] // *Circulation* .– 2000 .– Vol. 101 .– P. 2595-2600.
356. Leptin and Left Ventricular Mass in Obesity / L. Perego, P. Pizzocri, D. Corradi [et. al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab* .– 2005 .– Vol. 90(7) .– P. 4087-4093.
357. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes. Role of NO / M.W. Nickola, L.E. Wold, P.B. Colligan [et al.] // *Hypertension* .– 2000 .– Vol. 36 .– P. 501–505.
358. Leptin increases cardiomyocytes hyperplasia via extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3 kinase dependent signaling pathways / P. Tajmir, R.B. Ceddia, R.K. Li [et. al] // *Endocrinology* .– 2004 .– Vol.145 .– P.1550–1555.
359. Levine F. The impact of the mTOR inhibitor sirolimus on the proliferation and function of pancreatic islets and ductal cells / F. Levine, P. Itkin-Ansari // *J. Mol. Med* .– 2008 .– Vol. 86 .– P. 247-258.
360. Longitudinal paths to the metabolic syndrome: can the incidence of the metabolic syndrome be predicted? The Baltimore Longitudinal Study of Aging / A.

- Scuteri, C.H. Morrell, S.S. Najjar [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 64(5). – P. 590-598.
361. Lorenzi M. Glucose toxicity for human endothelial cells in culture: delayed replication, disturbed cell cycle and accelerated death / M. Lorenzi, E. Cagloero, S. Toledo // *Diabetes.* – 1985. – Vol. 34. – P. 621-627.
362. Loss of autophagy diminishes pancreatic beta cell mass and function with resultant hyperglycemia / H.S. Jung, K.W. Chung, J. Won Kim [et al.] // *Cell. Metab.* – 2008. – Vol. 8. – P. 318-324.
363. Lyon C.J. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis / C.J. Lyon, R.E. Law, W.A. Hsueh // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144(6). – P. 2195-2200.
364. Lyons T.J. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences / T.J. Lyons, A.J. Jenkins // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1997. – Vol. 8. – P. 174–180.
365. Maisch B. Ventricular remodeling / B. Maisch // *Cardiology.* – 1996. – Vol. 87, Supp 11. – P. 2-10.
366. Malmqvist K. Left ventricular mass is not related to insulin sensitivity in never-treated primary hypertension / K. Malmqvist, H. Isaksson, J. Ostergren // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol.19. – P. 311–317.
367. Masaidi M. Left and right ventricular structural changes in obese hypertensives / M. Masaidi, C. Cuspidi, F. Negri [et al.] // *Blood Press.* – 2009. – Vol. 18(1). – P. 23 - 29.
368. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension / F.H. Messerli // *Lancet.* – 1982. – Vol. 1. – P. 1165–1168.
369. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies several additional susceptibility loci for type 2 diabetes / E. Zeggini., L.J. Scott, B.M. Desai [et al.] // *Nature Genetics.* – 2008. – Vol. 40. – P. 638 - 645.
370. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? / A.D. Karelis, D.H. St-Pierre, F. Conus [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2569 – 2575.

371. Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. / A.J. Hanley A., Festa, R.B. D'Agostino [et al.] // *Diabetes* .– 2004 .– Vol. 53 .– P. 1773–1781.
372. Metabolic syndrome and biventricular hypertrophy in essential hypertension / C. Cuspidi, C. Valerio, C. Sala [et al.] // *Hum. Hypertens* .– 2009 .– Vol. 23(3). – P. 168-175.
373. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the meta-bolic syndrome in a prospective cohort study / D.E. Laaksonen, H.M. Lakka, L.K. Niskanen [et al.] // *Am. J. Epidemiol* .– 2002 .– Vol. 156 .– P.1070 –1077.
374. Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects / A.M. Grandi, A.M. Maresca, E. Giudici [et al.] // *Am. J. Hypertens* .– 2006 .– Vol. 19(2) .– P. 199-205.
375. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives / C. Cuspidi, S. Meani, V. Fusi [et al.] // *J. Hypertens* .– 2004 .– Vol. 22 .– P. 1991–1998.
376. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis / G. Mancia, M. Bombelli, G. Corrao [et al.] // *Hypertension* .– 2007. – Vol. 49 .– P. 40-47.
377. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass / L. Fuentes, A.L. Brown, S.J. Mathews [et al.] // *Eur. Heart J* .– 2007 .– Vol. 28(5) .– P. 553-559.
378. Metabolic syndrome not a diagnosis. In: The World Health Organization (WHO) has concluded that the metabolic syndrome should not be applied as a clinical diagnosis / R.K. Simmons, K.G. Alberti, E.A. Gale [et al.] // *Diabetologia* .– 2010 .– Vol. 53 , № 1 .– P. 600-605.

379. Metabolic Syndrome: Risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / L.E. Eberly, R. Prineas, J.D. Cohen [et al.] // *Diabetes Care* .– 2006 .– Vol. 29(1) .– P. 123-130.
380. Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance / R.R. Shankar, Y. Wu, H.Q. Shen [et al.] // *Diabetes* .– 2000 .– Vol. 49 .– P. 684-687.
381. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? / B.I. Levy, G. Ambrosio, A.R. Pries [et al.] // *Circulation* .– 2001 .– Vol. 104 .– P. 736–741.
382. Microvascular function relates to insulin sensitivity and blood pressure in normal subjects / E.H. Serne, C. D. Stehouwer, J. C. ter Maaten [et al.] // *Circulation* .– 1999 .– Vol. 99 .– P. 896-902.
383. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension / A.S. Greene, P.J. Tonellato, J. Lui [et al.] // *Am. J. Physiol* .– 1989 .– Vol. 256 .– P. 126-131.
384. Microvascular reactivity in patients with hypercholesterolemia: effect of lipid lowering treatment / T. Stulc, Z. Kasalová, M. Prázný [et al.] // *Physiol. Res* .– 2003 .– Vol. 52 .– P. 439-445.
385. Miyata T. Alterations of non-enzymatic biochemistry in uremia, diabetes, and atherosclerosis ("carbonyl stress") / T. Miyata // *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg* .– 2002 .– Vol. 157, № 3 – 4 .– P. 189 – 196.
386. Moving to an HbA1c based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups / D.L. Christensen, D.R. Witte, L. Kaduka [et al.] // *Diabetes Care* .– 2010 .– Vol. 33 .– P. 580 – 582.
387. mTOR Inhibition by Rapamycin Prevents–Cell Adaptation to Hyperglycemia and Exacerbates the Metabolic State in Type 2 Diabetes / M. Fraenkel, M. Ketzinel-Gilad, Y. Ariav [et al.] // *Diabetes* .– 2008 .– Vol. 57 .– P. 945 - 957.
388. Myocardial and vascular dysfunction and exercise capacity in the metabolic syndrome / C.Y. Wong, T. O'Moore-Sullivan, Z.Y. Fang // *Am. J. Cardiol* .– 2005 .– Vol. 96(12) .– P. 1686-1691.

389. Myocardial collagen turnover in normotensive obese patients: relation to insulin resistance / D. Quilliot, F. Alla, P. Bohme [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)* .– 2005 .– Vol. 29(11) .– P.1321-1328.
390. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study / K.J. Hunt, R.G. Resendez, K. Williams [et al.] // *Circulation* .- 2004 .– Vol. 110 .– P. 1251–1257.
391. Nebert D.W. Ecogenetics: from biology to health / D.W. Nebert, M.J. Carvan // *Toxicol. Indust. Hlth* .- 1997 .– Vol. 13 .– P. 163-192.
392. Neonatal exendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat / D.A. Stoffers, B.M. Desai, D.D. De Leon [et al.] // *Diabetes* .– 2003 .– Vol. 52 .– P. 734-740.
393. Nonenzymatic glucosylation of low-density lipoprotein alters its biologic activity / Witztum J.L., Mahoney E.M., Branks M.J. [et al.] // *Diabetes* .– 1982 .– Vol. 31 .- P. 283–291.
394. Noninvasive evaluation of cardiac dysfunction by echocardiography in streptozotocin-induced diabetic rats / B.D. Hoit, C. Castro, G. Bultron [et al.] // *J. Card. Fail* .– 1999 .– Vol. 5 .– P. 324–333.
395. Oak J. Synthetically prepared Amadori-glycated phosphatidylethanolamine can trigger lipid peroxidation via free radical reactions / J. Oak, K. Nakagawa, T. Miyazawa // *FEBS Lett* .- 2000 .- Vol. 481, № 1 .- P. 26 – 30.
396. Obesity and the risk of heart failure / S. Kenchaiah, J.C. Evans, D. Levy [et al.] // *N. Engl. J. Med* .– 2002 .- Vol. 347 , № 5 .- P. 305-313.
397. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *J. Clin. Invest* .– 2003 .– Vol. 112 .– P. 1796–1808.
398. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure / A.J. Woodiwiss, C.D. Libhaber, O.H. Majane [et al.] // *Am. J. Hypertens* .– 2008 .- Vol. 21(10) .- P. 1144-1151.

399. Oehlert W. Die Kerngröße als Ausdruck der synthetischen Aktivität des Kerns / W. Oehlert, B. Schultze // Beitr. path. Anat. - 1960. - Bd. 123. - S. 101-113.
400. Ohno M. Body Mass Index, Percent body fat and normal weight obesity / M. Ohno, S. Nishisaka, Y. Ikeda // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. - 1998. - Vol. 22(3). - P. 245-249.
401. Oldershow P. The difficulties of assessing right ventricular function / P. Oldershow, A. Bishop // Brit. Heart J. - 1995. - Vol. 74. - P. 99-100.
402. Parsonage W.A. Beneficial haemodynamic effects of insulin in chronic heart failure. / W.A. Parsonage, D. Hetmanski, A.J. Cowley // Heart. - 2001. - Vol. 85. - P. 508-513.
403. Patterns of abdominal fat distribution: the Framingham Heart Study / K.M. Pou, J.M. Massaro, U. Hoffmann [et al.] // Diabetes Care. - 2009. - Vol. 32(3). - P. 481-485.
404. Pedersen O. 2007 - год существенного прорыва в исследовании молекулярно-генетических основ неаутоиммунного диабета / O. Pedersen // International Journal of Metabolism *by fax* 02.04.2008. - Vol. XI. - № 13. - P. 1-2.
405. Pedersen O. Понимание генетических механизмов развития распространенных форм ожирения. // International Journal of Metabolism *by fax* 2009. - Vol. XII. - № 21. - P. 1-2.
406. Pedersen O. Genetics of human obesity / O. Pedersen, S.M. Echwald. - In: Le Roith D., Taylor S.I., Olefsky J.M. /Eds Diabetes Mellitus A Fundamental and Clinical Text 3rd ed Philadelphia, Pa Lippincott Williams & Williams, 2004. - P. 827-838.
407. Penrose L.S. Memorandum on dermatoglyphic nomenclature / L.S. Penrose // Birth defects : Orig. Article Series. - 1968. - Vol. 4, № 3. - P. 1-13.
408. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women / R.V. Dvorak, W.F. DeNino, P.A. Ades [et al.] // Diabetes. - 1999. - Vol. 48. - P. 2210-2214.

409. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men / G. Paolisso, M.R. Tagliamonte, M. Galderisi [et al.] // *Hypertension* .– 1999 .– Vol. 34 .– P. 1047-1105.
410. Portha В. Когда риск развития диабета начинается внутриутробно: эпигенетические события? / В. Portha // *Electronic International Journal of Metabolism by fax* 20.05.2009 .- Vol. XII, № 19 .- P. 1-3.
411. Possible involvement of phospholipase D and protein kinase C in vascular growth induced by elevated glucose concentrations / K. Yasunari, M. Kohno, H. Kano [et al.] // *Hypertension* .– 1996 .– Vol. 28 .– P. 159 –168.
412. Postchallenge Glucose, A1C, and Fasting Glucose as Predictors of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A 10-year prospective cohort study / Cederberg H., Saukkonen T., Laakso M. [et al.] // *Diabetes Care* .- 2010 .– Vol. 33 .– P. 2077-2083.
413. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass / J. Liu, M. Roman, R. Pini [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol* .– 1997 .– Vol. 29 .- P. 641-657.
414. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome / T. Apridonidze, P.A. Essah, M.J. Iuorno [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab* .– 2004 .– Vol. 90 .– P. 1929–1935.
415. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study / C. Cuspidi, S. Meani, V. Fusi [et al.] // *J. Hypertens* .– 2005 .– Vol. 23(4) .– P.875-882.
416. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders / E. Bonora, S. Kiechl, J. Willeit [et al.] // *Diabetes* .– 1998 .– Vol. 47 .– P. 1643-1649.
417. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz [et al.] // *JAMA* . 2002 .– Vol. 287 (3) .– P. 356–359.

418. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R.J. Garrison, D.D. Savage [et al.] // *N. Engl. J. Med.* .– 1990 .– Vol. 322 .– P. 1561–1566.
419. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension / G. Schillaci, M. Pirro, G. Vaudo [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* .– 2004 .– Vol. 43 .– P. 1817–1822.
420. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2005; San Diego, California. Presented June 12, 2005.
421. Protein glycation: creation of catalytic sites for free radical generation / M.B. Yim, H.S. Yim, C. Lee [et al.] // *Ann. N-Y. Acad. Sci.* .– 2001 .– Vol. 928 .– P.48-53.
422. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus / S. Nunoda, A. Genda, N. Sugihara [et al.] // *Heart Vessels.* .– 1985 .– Vol. 1 .– P. 43–47.
423. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance / M.F. Saad, S. Lillioja, B.L. Nyomba [et al.] // *N. Engl. J. Med.* .– 1991 .– Vol. 14 .– P. 733 - 739.
424. Rader D.J. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intraabdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus / D.J. Rader // *Am. J. Med.* .– 2007 .– Vol. 120 .– P. 12–18.
425. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypotension / T.F. Antonios, F. M. Rattray, D.R. Singer [et al.] // *Heart.* .– 2003 .– Vol. 89 .– P. 175-178.
426. Ray K.K Traditional risk factors of cardiometabolic risk / K.K. Ray, C.P. Cannon // *Atlas of cardiometabolic risk* / Ed. W.T. Cefalua, Ch.P. Cannon .– N.Y.: London: Informa Healthcare, 2007 .– P. 87-104.
427. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes.* .– 1988 .– Vol. 37 .– P. 1595 – 1600.

428. Reciprocal association between visceral obesity and adiponectin: in healthy premenopausal women / K. Kwon, S.H. Jung, C. Choi [et al.] // *Int. J. Cardiol.* .– 2005 .– Vol. 101 .– P. 385–390.
429. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *Eur. J. Echocardiography* . – 2006 .– Vol. 7 .– P. 79-108.
430. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese type II diabetic patients / H. Sakuraba, H. Mizukami, N. Yagihashi [et al.] // *Diabetologia* .– 2002 .– Vol. 4 .– Suppl 5 .– P. 85-96.
431. Reduced postprandial skeletal muscle blood flow contributes to glucose intolerance in human obesity / A.D. Baron, M. Laakso, G. Brechtel // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* .– 1990 .– Vol. 70 .– P. 525–533.
432. Regional wall stress predicts ventricular remodelling after anteroseptal myocardial infarction the Healing and Early Afterload Reducing Trial (HEART): an echocardiography-based structural analysis / T. Aikawa, L. Rohde, J. Plehn [et al.] // *American Heart Journal* .- 2001 .- Vol. 141 .- P. 234-242.
433. Regulation of the Insulin Gene by Glucose and Fatty Acids / V. Poitout, D. Hagman, R. Stein [et al.] // *J. Nutr.* .– 2006 .– Vol. 136 .– P. 873-876.
434. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols / F.S. Facchini, M.H. Humphreys, C.A. Nascimento [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* .- 2000 .- Vol. 72, № 3 .- P. 776–779.
435. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity / R.J. Troisi, S.T. Weiss, D.R. Parker [et al.] // *Hypertension* .– 1991 .– Vol. 17(5) .– P. 669-677.
436. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults / G. de Simone, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // *Hypertension* .- 1994 .- Vol. 23 .- P. 600 – 606.
437. Relations of left ventricular mass to fat-free and adipose body mass: the Strong Heart Study / J.N. Bella, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // *Circulation* .– 1998 .– Vol. 98 .– P. 2538-2544.

438. Relationship between HbA(1)c and mortality in a Japanese population / S. Nakanishi, M. Yamada, N. Hattori, G. Suzuki [et al.] // *Diabetologia* .- 2005 .- Vol. 48(2) .- P. 230–234.
439. Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80 / S. Kadowaki, T. Okamura, A. Hozawa [et al.] // *Diabetologia* .- 2008 .- Vol. 51(4) .- P.575-582.
440. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: the Strong Heart Study. / A. Ilercil, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // *Am. Heart J* .- 2001 .- Vol. 141 .- P. 992–998.
441. Relationships between pancreatic blood flow and secretion in the dog / T. Takeshima, J. Miyamoto, Y. Iwasaki [et al.] // *Mount Sinai J. Med* .- 1981 .- Vol. 48 .- № 1 .- P. 1-6.
442. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation / P. Calabro, D.W. Chang, J.T. Willerson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol* .- 2005 .- Vol. 46 .- P. 1112–1113.
443. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study / R.S. Vasan, A. Beiser, S. Seshadri, [et al.] // *JAMA* .- 2002 .- Vol. 287 .- P. 1003-1010.
444. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure the Framingham offspring study / D.S. Frankel, R.S. Vasan, R.B. D'Agostino [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol* .- 2009 .- Vol. 3, № 53(9) .- P.754-762.
445. Reynolds T.M. Glycated haemoglobin (HbA1c) monitoring / T.M. Reynolds, W.S. Smellie, P.J. Twomey // *BMJ* .- 2006 .- Vol. 333 (7568) .- P. 586-588.
446. Right ventricular performance in severe obesity. Effect of weight loss / M. Maniscalco, A. Arciello, A. Zedda [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest* .- 2007 .- Vol. 37(4) .- P.270-275.
447. Robergs R.A. Exercise physiology. Exercise, performance, and clinical applications / R.A. Robergs, S.O. Roberts .- Louis: Mosby-Year Book, 1997 .- 45 p.

448. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells / G. Zeng, F.H. Nystrom, L.V. Ravichandran [et al.] // *Circulation* 2000 .– Vol. 101 .– P. 1539-1545.
449. Rothblum E.D. Stereotypes of obese job applicants / E.D. Rothblum, C.T. Miller, B. Garbutt // *J. Eating Disord.* .– 1998 .– Vol. 7 .– P. 277-283.
450. Salsalate Improves Glycemia and Inflammatory Parameters in Obese Young Adults / A. Fleischman, S.E. Shoelson, R. Bernier, [et al.] // *Diabetes Care* .– 2008 .– Vol. 31 .– P. 289-294.
451. Savers S.R. Insulin and insulin - like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology / S.R. Savers // *Hypertension* .– 1997 .– Vol. 29 .– P. 691-699.
452. Scheffer P.G. Clinical significance of the physicochemical properties of LDL in type 2 diabetes / P.G. Scheffer, T. Teerlink, R.J. Heine // *Diabetologia* .– 2005 .– Vol. 48 .– P. 808-816.
453. Schinkovitz A. Effects of a high-fat meal on resistive vessel reactivity and on indicators of oxidative stress in healthy Volunteers / A. Schinkovitz, P. Dittich, I. Wascher // *C. Physiol.* .– 2001 .– Vol. 21 .– P. 404-410.
454. Semeniuk L.M. Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic db/db and transgenic db/db-h GLUT mice / L.M. Semeniuk, A.J. Kryski, D.L. Severson // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* .– 2002 .– Vol. 283 .– P. 976-982.
455. Serum total adiponectin is associated with impaired glucose tolerance in Asian Indian females but not in males / M. Luo, R. Oza-Frank, K.M.V. Narayan [et al.] // *Journal of Diabetes Science and Technology* .– 2010 .– Vol. 4 .– P. 645-651.
456. Sevilla L. Benfluorex improves muscle insulin responsiveness in middle-aged rats previously subjected to long-term high-fat feeding / L. Sevilla // *Life Sciences* .– 1999 .– Vol. 36 .– P. 25-36.
457. Sharma A.M. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk / A.M. Sharma // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* .– 2002 .– Vol. 26(Suppl 4) .– P. 5-7.

458. Shenoy M.M. Hypothyroid cardiomyopathy: echocardiographic documentation of reversibility / M.M. Shenoy, J.M. Goldman // *Am. J. Med. Sci.* .– 1987 .– Vol. 294 .– P. 1–9.
459. Shimada K. Adiponectin and atherosclerotic disease / K. Shimada, T. Miyazaki, H. Daida // *Clin. Chim. Acta.* .– 2004 .– Vol. 344 .– P. 1–12.
460. Siri W.E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods // *Techniques of measuring body composition* / W.E.Siri, J. Brozek, A. Henschel .- Washington: National Academy of Sciences, National Research Council .– 1961 .– P. 223-234.
461. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation / C.J. Wilier, E.K. Spewolke, R.J. Loos [et al.] // *Nat. Genet.* .– 2009 .– Vol. 41 .– P. 25-34.
462. Sjöström L. / In: *Satellite Symposium of the 6th European Congress of Obesity*, 1995.
463. Skurk T. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1 / T. Skurk, H. Hauner // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* .- 2004 .– Vol. 28 .– P. 1357–1364.
464. Skyler J.S. Diabetic complications. The importance of glucose control / J.S. Skyler // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* .- 1996 .– Vol. 25(2) .– P. 243–254.
465. Splanchnic metabolism of free fatty acids and production of triglycerides of very low density lipoproteins in normal triglyceridemic and hypertriglyceridemic humans / R.J. Havel, J. Kane, E. Blasse [et al.] // *J. clin. Invest.* .– 1970 .– Vol. 49 .– P. 2017-2024.
466. Stern M.P. Diabetes and cardiovascular disease. The «common soil» hypothesis / M.P. Stern // *Diabetes.* .– 1995 .– Vol. 44 , № 4 .– P. 369–374.
467. St-Onge M.P. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual / M.P. St-Onge, I. Janssen, S.B. Heymsfield // *Diabetes Care.* .- 2004 .– Vol. 27 .– P. 2222-2228.

468. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / D. Rizzoni, E. Porteri, D. Guelfi [et al.] // *Circulation* .– 2001 .– Vol. 103 .– P. 1238 -1244.
469. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension / T.F. Antonios, D.R. Singer, N.D. Markandu [et al.] // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33. – P. 998-1001.
470. Stunkard A.J. Psychological aspects of severe obesity / A.J. Stunkard, T.A. Wadden. // *Am. J. Clin. Nutr* .– 1992 .– Vol. 55 .– P. 524 - 532.
471. Superoxide-mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic beta cell dysfunction. / S. Krauss, C.Y. Zhang, L. Scorrano [et al.] // *J. Clin. Invest* .– 2003 .– Vol. 112 .– P. 1831-1842.
472. Svíglerová J. Negative inotropic effect of insulin in papillary muscles from control and diabetic rats / J. Svíglerová, J. Kuncová, M. Stengl // *Physiol. Res* .– 2005 .– Vol. 54(6) .– P. 661-670.
473. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin / W.G. Haynes, W.I. Sivitz, D.A. Morgan [et al.] // *Hypertension* .– 1997 .– Vol. 30 .– P. 619–623.
474. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy / A. Colao, R. Baldelli, P. Marzullo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab* .– 2000 .– Vol. 85 .– P.193–199.
475. Testamarian B. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. / B. Testamarian, M.L. Brown, R.A. Cohen // *J. Clin. Invest* .– 1991 .– Vol. 87 .– P. 1643-1648.
476. Thakur V. Obesity, hypertension, and the heart / V. Thakur, R. Richards, E. Reisin // *Am. J. Med. Sci* .– 2001 .– Vol. 321(4) .– P. 242-248.
477. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action / A.H. Berg, T.P. Combs, X. Du [et al.] // *Nat. Med* .– 2001 .– Vol. 7 .– P. 947–953.
478. The Atrial Natriuretic Peptide and Guanylyl Cyclase-A System Modulates Pancreatic β -Cell Function / A.B. Ropero, S. Soriano, E. Tudurí [et al.] // *Endocrinology* .– 2010 .– Vol. 151 .– № 8 .– P. 3665 – 3674.

479. The cardiac microvasculature in hypertension, cardiac hypertrophy and diastolic heart failure / M.R. Hoenig, C. Bianchi, A. Rosenzweig [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* .– 2008 .– Vol. 6(4) .– P. 292 – 300.
480. The combined effect of systemic hypertension and obesity on biventricular diastolic function / W. Myslinski, J. Mosiewicz, G. Dzida [et al.] // *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska [Med]* .– 2002 .– Vol. 57(2) .– P. 431-436.
481. The effect of salsalate on insulin action and glucose tolerance in obese non-diabetic patients: results of a randomised double-blind placebo-controlled study / J. Koska, E. Ortega, J.C. Bunt [et al.] // *Diabetologia* .– 2009 .– Vol. 52 .– P. 385-393.
482. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Electronic resource]. - 2005. – Режим доступа: www.idf.org.
483. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study / M.S. Lauer, K.M. Anderson, W.B. Kannel [et al.] // *JAMA* .– 1991 .– Vol. – 266 .– P. 231–236.
484. The Metabolic Syndrome : Global Public Health Problem and A New Definition / P. Zimmet, D. Magliano, Y. Matsuzawa [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* .– 2005 .– Vol. 12 .– P. 295 - 300.
485. The metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men / E. Ingelsson, J. Arnlov, L. Lind [et al.] // *Heart* .– 2006 .– Vol. 12 .– P. 106-112.
486. The metabolic syndrome not a diagnosis. In: The World Health Organization (WHO) has concluded that the metabolic syndrome should not be applied as a clinical diagnosis / R.K. Simmons, K.G. Alberti, E.A. Gale [et al.] // *Diabetologia* .– 2010 .– Vol. 53 .– № 1 .– P. 600-605.
487. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. / Y.W. Park, S. Zhu, L. Palaniappan [et al.] // *Arch. Intern. Med.* .– 2003 .– Vol. 24 .– № 163(4) .– P. 427-436.
488. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of

- Diabetes / R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini [et al.] // *Diabetologia* .– 2005 .– Vol. 48 .– P. 1684-1699.
489. The metabolically obese, normalweight individual revisited / N. Ruderman, D.Chisholm, X. Pi-Sunyer [et al.] // *Diabetes* .– 1998 .– Vol. 47 .– P. 699-713.
490. The obesity associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes / V. Rajapurohitam, X.T. Gan, L.A. Kirshenbaum [et al.] // *Circ. Res* .– 2003 .– Vol.93 .– P.277-279.
491. The Pan American Health Organization, 2002 [электронный ресурс] / Режим доступа <http://www.paho.org>.
492. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years / M. Coutinho, H.C. Gerstein, Y. Wang [et al.] // *Diabetes Care* .– 1999 .– Vol. 22 .– P. 233–240.
493. The relationship of percent body fat by bioelectrical impedance analysis with blood pressure, and glucose and lipid parameters / J. Kobayashi, S. Murano, I. Kawamura [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb* .– 2006 .– Vol. 13, № 5 .– P. 221- 226.
494. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M.V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // *J. Clin. Invest* .– 2006 .– Vol. 116 .– P. 3015-3025.
495. Trend in the prevalence of the metabolic syndrome and its impact on cardiovascular disease incidence: the San Antonio Heart Study / C. Lorenzo, K. Williams, K.J. Hunt [et al.] // *Diabetes Care* .– 2006 .– Vol. 29(3) .– P. 25-30.
496. Tumor necrosis factor- α inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans / C. Rask-Madsen, H. Dominguez, N. Ihlemann [et al.] // *Circulation* .– 2003 .– Vol. 108 .– P. 1815–1821.
497. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes / A.I. Adler, R.J. Stevens, A. Neil [et al.] // *Diabetes Care* .– 2002 .– Vol. 25(5) .– P. 894–899.
498. Ulrich P. Protein glycation, diabetes, and aging / P. Ulrich, A. Ctrami // *Recent. Prog. Horm. Res* .– 2001 .– Vol. 56 .– P. 1-21.
499. Unraveling the role of the ghrelin gene peptides in the endocrine pancreas / R. Granata, A. Baragli, F. Settanni [et al.] // *J. Mol. Endocr* .– 2010 .– Vol. 45 .– P. 107-118.

500. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study / L.K. Niskanen, D.E. Laaksonen, K. Nyyssonen [et al.] // *Arch. Intern. Med.* .- 2004 .- Vol. 164 .- P. 1546–1551.
501. Validation of the OMRON BF 300 monitor for measuring body fat by bioelectric impedance / M.V. Moreno, B.G. Gandoy, A.M. Gonzalez [et al.] // *Aten Primaria* .- 2001 .- Vol. 28(3) .- P.174-181.
502. Van Gaal L.F. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease / L.F. Van Gaal, I.L. Mertens, C.E. De Block // *Nature* .- 2006 .- Vol. 444 .- P . 875–880.
503. Van Hoeven K.H. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease / K.H. Van Hoeven, S.M. Factor // *Circulation* .- 1990 .- Vol. 82 .- P. 848–855.
504. Veiraiah A. Hyperglycemia, lipoprotein glycation, and vascular disease / A. Veiraiah // *Angiology* .- 2005 .- Vol. 56(4) .- P. 431–438.
505. Wang Z. SNP's protein structure and disease / Z. Wang, J. Moulton // *Hum. Mutat* .- 2001 .- Vol. 17 .- P. 263-270.
506. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? / M. Brochu, A. Tchernof, I.J. Dionne [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* .- 2001 .- Vol. 86 .- P. 1020-1025.
507. Which arterial and cardiac parameters best predict left ventricular mass? / C.H. Chen, C.T. Ting, S.J. Lin [et al.] // *Circulation* .- 1998 .- Vol. 4 .- № 98(5) .- P. 422-428.
508. White R.D. The treat-to-target A1C approach to control type 2 diabetes and prevent complications / R.D. White // *Adv. Ther.* .- 2007 .- Vol. 24 (3) .- P. 545-559.
509. Wiernsperger N. Defects in microvascular haemodynamics during prediabetes contributor or epiphenomenon / N. Wiernsperger // *Diabetologia* .- 2000 .- Vol. 43 .- P. 1439-1448.
510. Visceral and subcutaneous abdominal fat in relation to insulin resistance and metabolic syndrome in non-diabetic south Indians / S. Sandeep, K. Gokulakrishnan, K. Velmurugan, [et al.] // *Indian Journal of Medical Research* .- 2010 .- Vol. 131 .- P. 629-635.

511. Yechoor V. Minireview: β -Cell Replacement Therapy for Diabetes in the 21st Century: Manipulation of Cell Fate by Directed Differentiation / V. Yechoor, L. Chan // *Molecular Endocrinology* .- 2010 .- Vol. 24 (8) .- Vol. 1501-1511.
512. Zimring M.B. Autoantibodies in Type 2 Diabetes Induce Stress Fiber Formation and Apoptosis in Endothelial Cells / M.B. Zimring, Z. Pan // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* .- 2009 .- Vol. 94, № 6 .- P. 2171-2177.
513. Zimmern R.L. The evaluation of genetic tests / Zimmern R.L., Krose M. // *J. Publ. Health* .- 2007 .- Vol. 1 .- P. 1-5.
514. Zimmet P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view / P. Zimmet, J. Shaw, G. Alberti // *Diabetic medicine* .- 2003 .- Vol. 20(9) .- P. 693 - 702.
515. Zipris D. Innate immunity and its role in type 1 diabetes / D. Zipris // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes* .- 2008 .- Vol. 15 .- P. 326-331.
516. Zmuda E.J. The Roles of ATF3, an Adaptive-Response Gene, in High-Fat-Diet-Induced Diabetes and Pancreatic β -Cell Dysfunction / E.J. Zmuda, L. Qi, M.X. Zhu // *Molecular Endocrinology* .- 2010 .- Vol. 24 (7) .- P. 1423-1433.
517. Zulewski H. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes / H. Zulewski, E.J. Abraham, M.J. Gerlach // *Diabetes* .- 2001 .- Vol. 50 .- P. 521–533.

ПРИЛОЖЕНИЯ

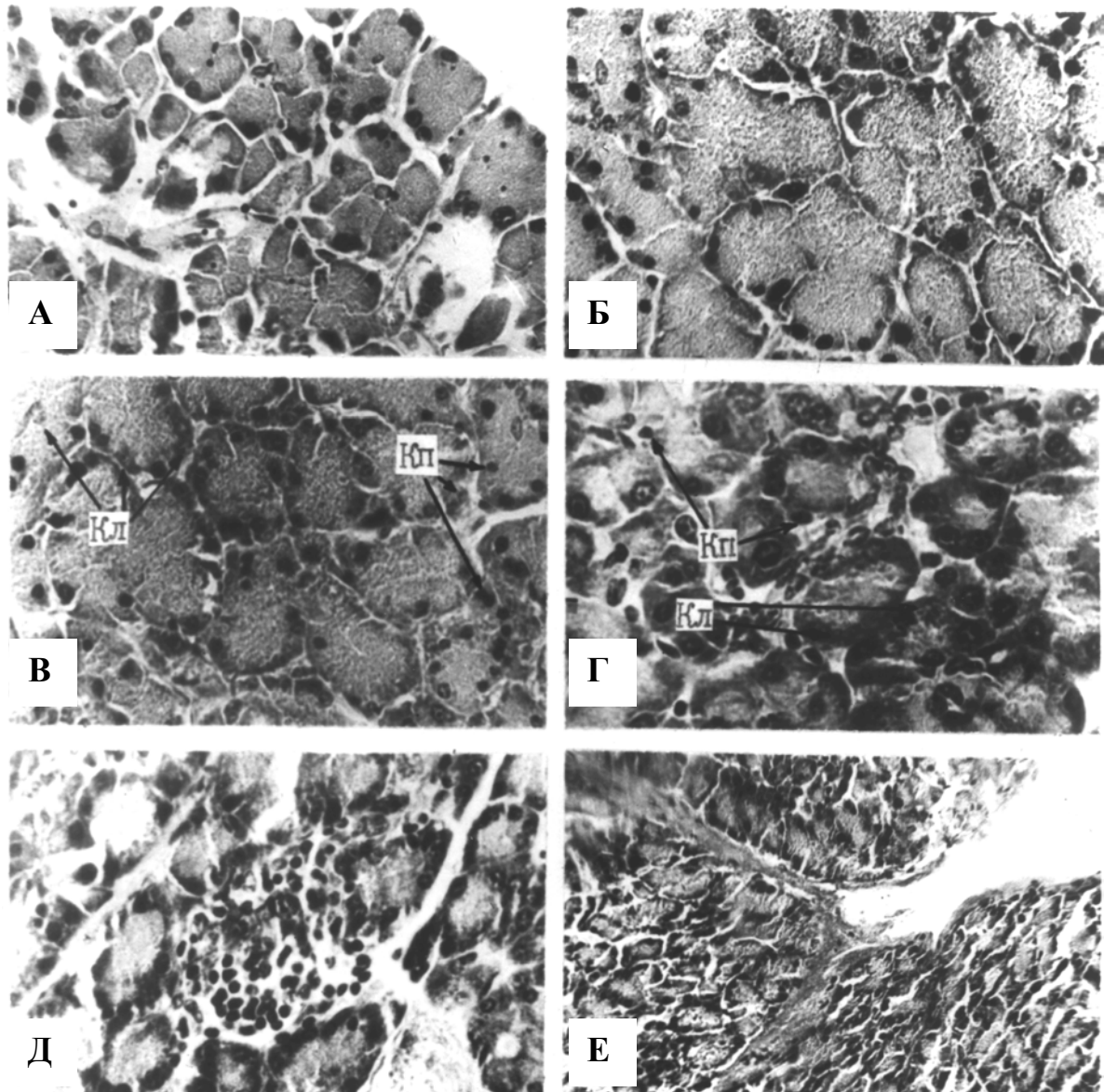


Рис. 5.2. Изменения ацинарной ткани поджелудочной железы крыс при ожирении (Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140).

А - ацинарная ткань контрольной (интактной) крысы; **Б** – гипертрофированные ацинусы крысы при III степени ожирения; **В** – некротические изменения ядер ацинарных клеток при ожирении III степени; **Г** – кариопикноз (Кп) и кариолизис (Кл) при ожирении I степени; **Д** – внутريدольковая очаговая гистиолимфоцитарная инфильтрация; **Е** – фиброзные изменения паренхимы с втяжением капсулы поджелудочной железы при III степени ожирения (окраска по Ван Гизону; ув. 70).

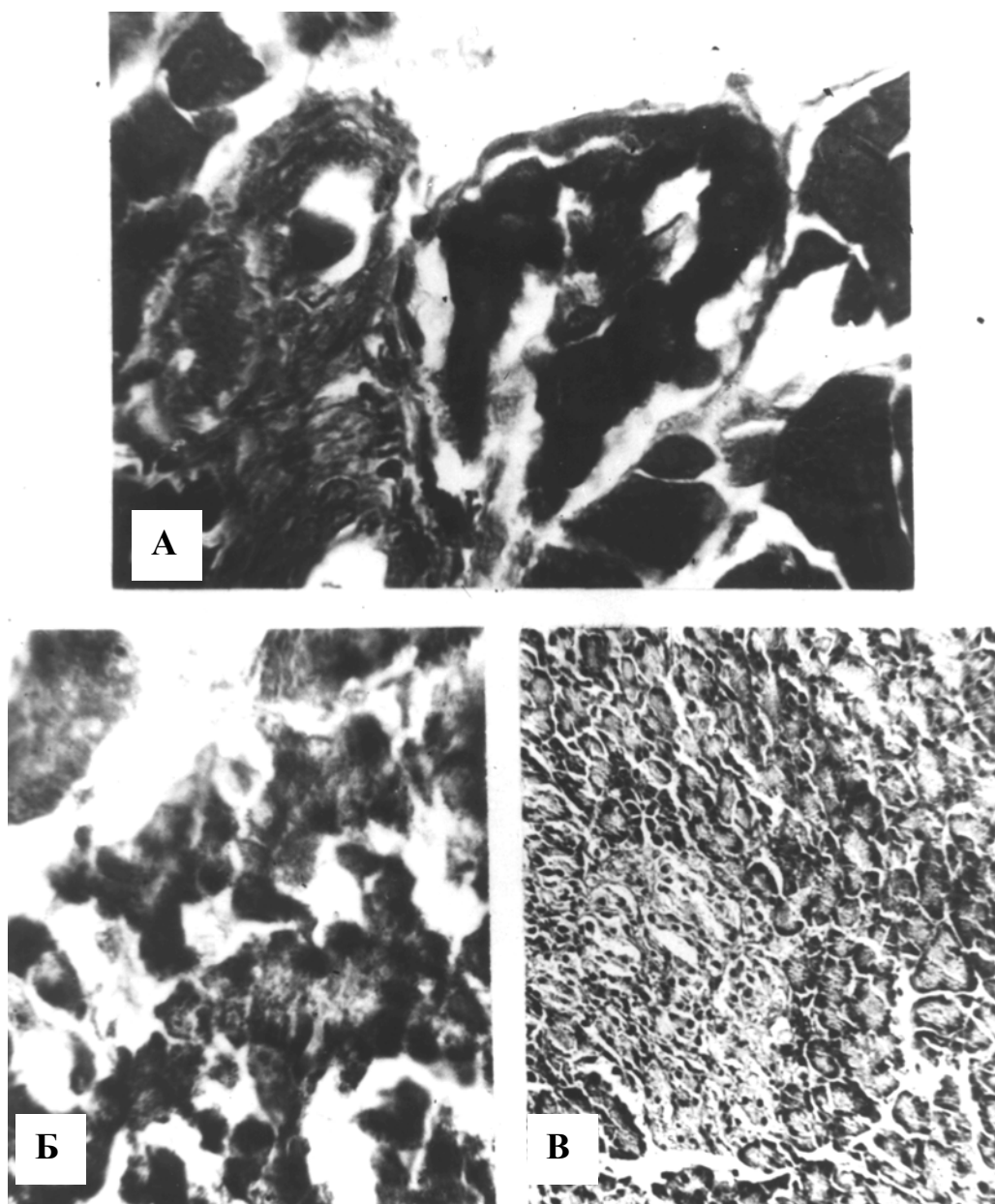


Рис. 5.3. Изменения в островковой ткани поджелудочной железы крыс при ожирении

(А и Б - окраска альдегид-фуксином по Gomori, ув. 630; В - окраска по Ван-Гизону, ув. 70).
А - β -клетки островков поджелудочной железы интактной крысы; Б - снижение альдегид-фуксиновых гранул в В-клетках при II степени ожирения; В - разрастание грубых коллагеновых волокон при III степени ожирения.

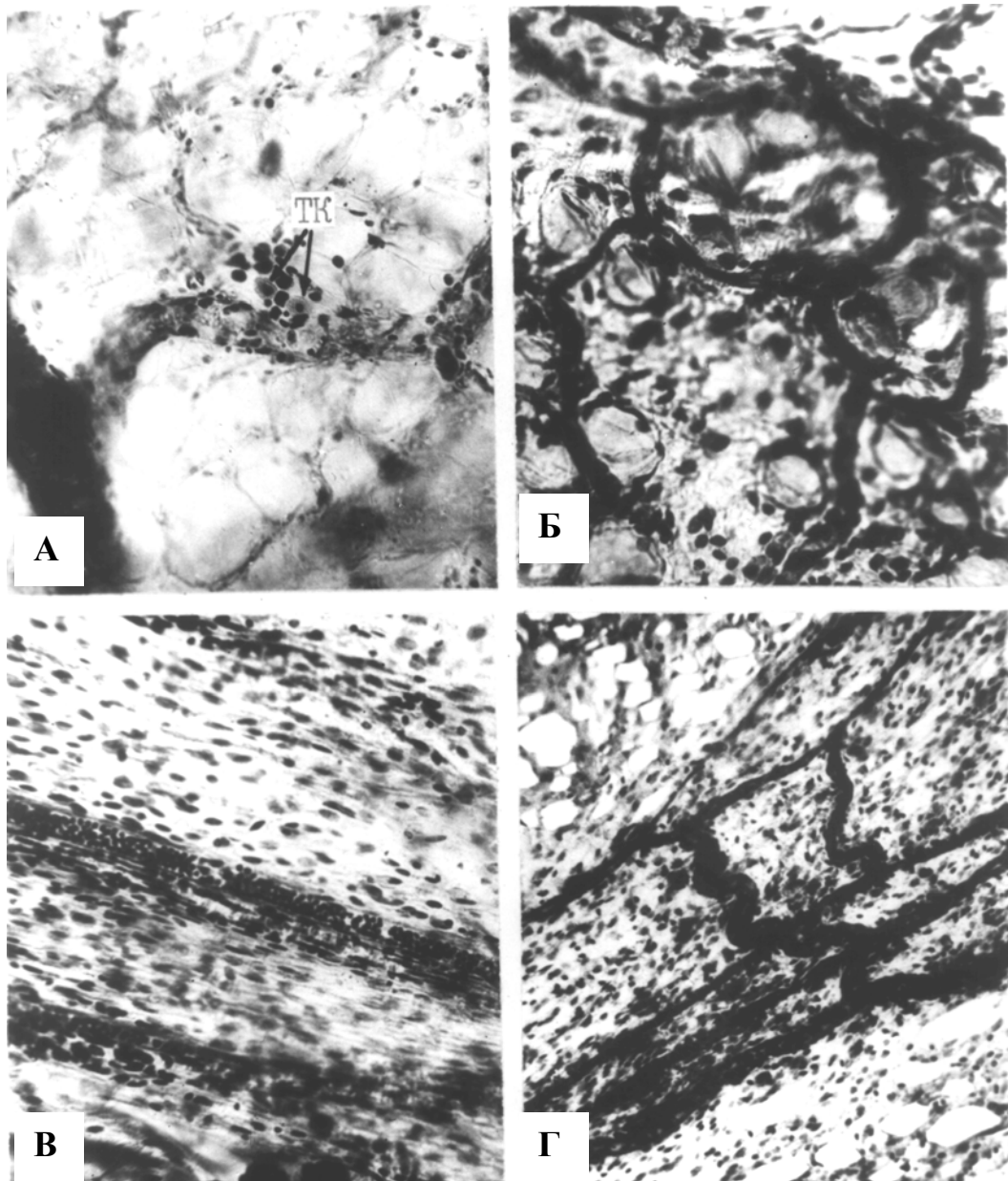


Рис. 5.4. Изменения в сосудистой системе поджелудочной железы крыс при ожирении (импрегнация по В.В.Куприянову)

А – частое появление тучных клеток по ходу прекапилляров (ув. 280); Б – набухание эндотелиальных клеток и утолщение стенок капилляров (ув. 280); В - внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови (ув. 140); Г – артерио-венозное шунтирование (ув. 140).

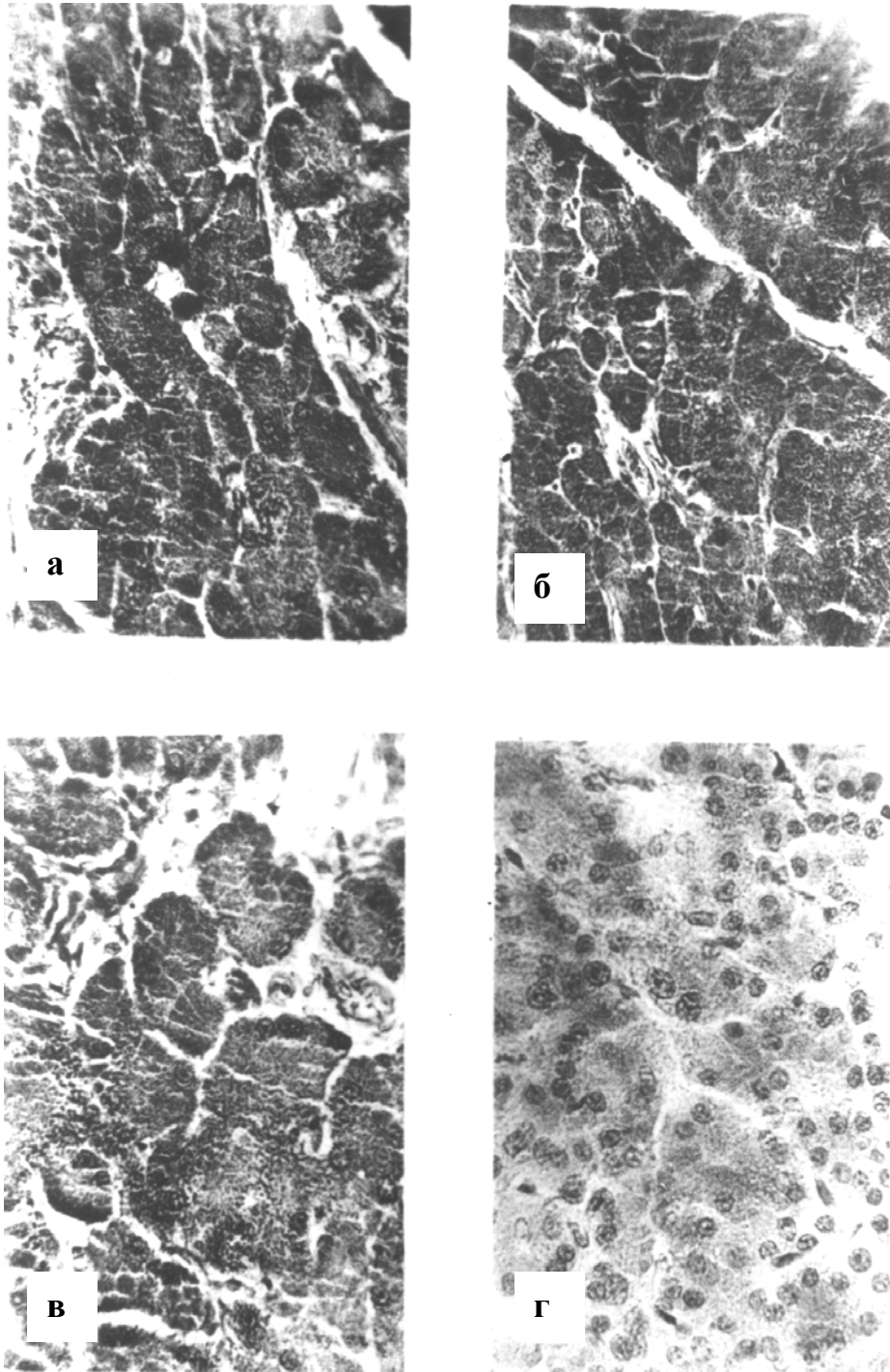


Рис. 5.5. Изменение активности цитохромоксидазы (ЦХО) в ацинарной ткани поджелудочной железы крыс при ожирении (Окраска по Кейлину и Хартри; ув. 140).

Активность ЦХО в ацинарной ткани контрольной (интактной) крысы (а), при I степени (б), при II степени (в), при III степени ожирения (г).

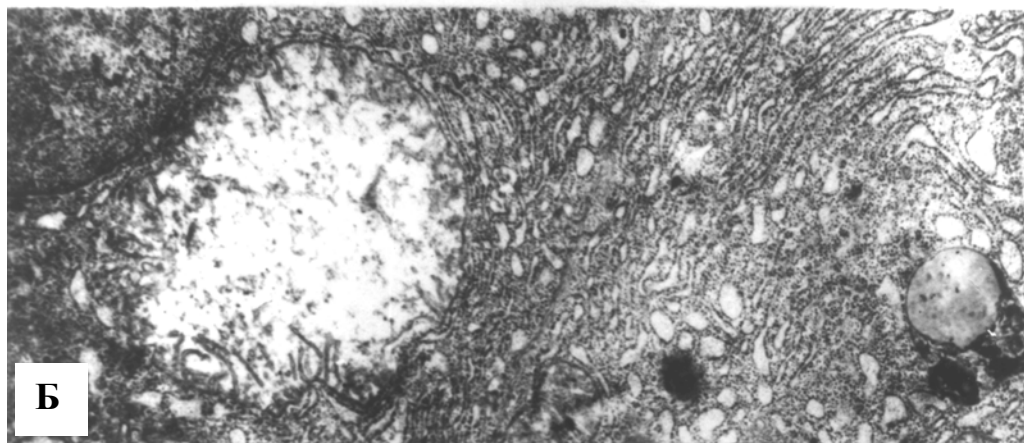


Рис. 5.6. Ультрамикроскопические изменения ацинарных клеток крыс при ожирении

А – фрагментация клеточной мембраны (ув. 42000); Б - редукция крист митохондрий (ув. 21000) при II степени ожирения. В - многочисленные аутофагосомы и фокальный лизис цитоплазмы при III степени ожирения (ув. 12000).

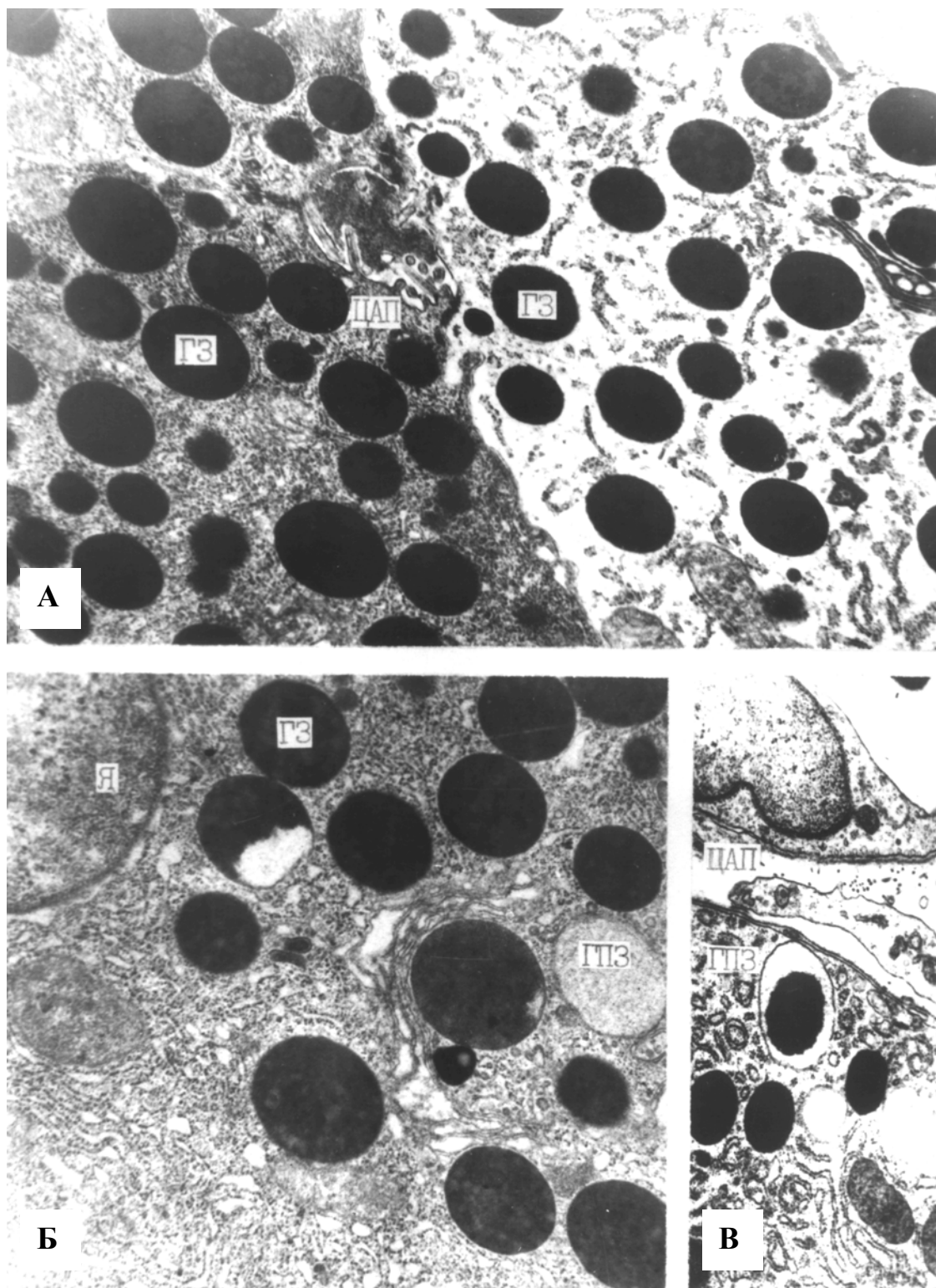


Рис. 5.7. Ориентация гранул зимогена в ацинарных клетках

А – апикальная ориентация гранул зимогена в панкреоците интактной крысы (ув. 25000);
 Б - нарушение апикальной ориентации гранул зимогена при II степени ожирения (ув. 24000);
 В – гранула прозимогена (ГПЗ) в состоянии контакта с апикальной плазмолеммой при II степени ожирения (ув. 18000).

РЕЗУЛЬТАТЫ КАНОНИЧЕСКОЙ КОРРЕЛЯЦИИ СОВОКУПНОСТЕЙ
АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ ЖСКТ

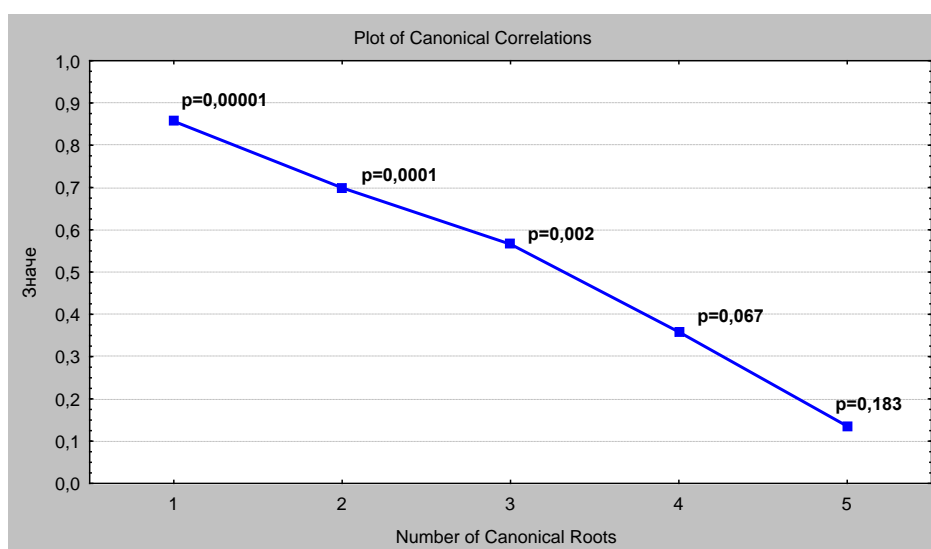


Рис. 6.1. Канонические корреляции характерной совокупности антропометрических и дерматоглифических признаков МС у пациенток с СД 2 типа

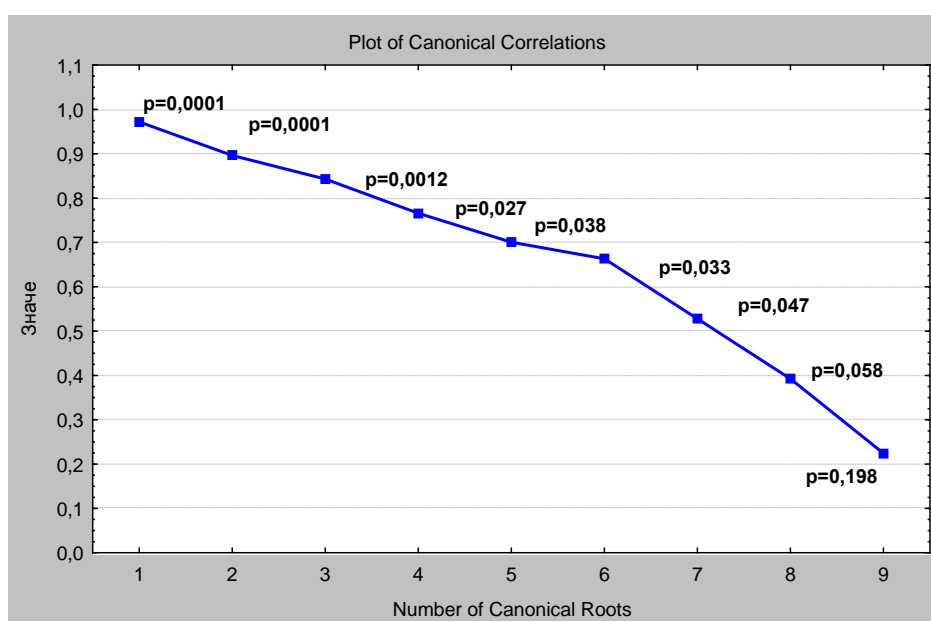


Рис. 6.2. Канонические корреляции характерной совокупности лабораторных и дерматоглифических признаков МС у пациенток с СД 2 типа

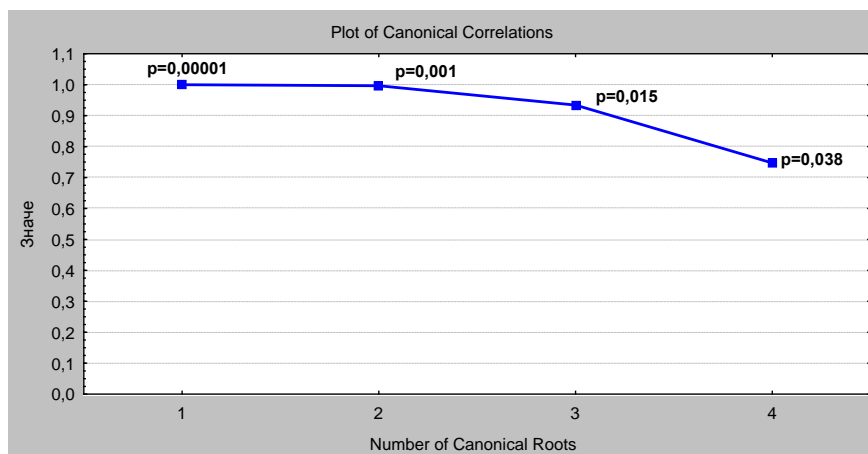


Рис. 6.3. Канонические корреляции антропометрических и дерматоглифических признаков МС у мужчин с СД 2 типа

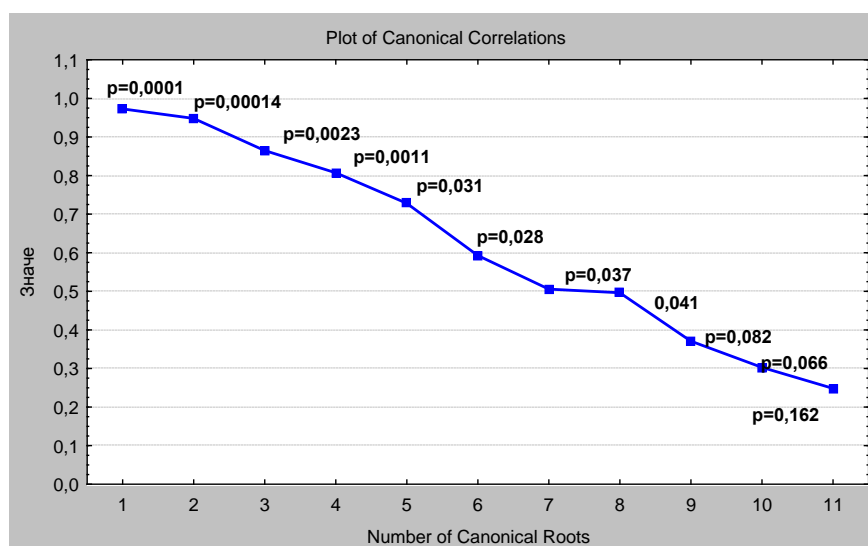


Рис. 6.4. Канонические корреляции лабораторных и дерматоглифических признаков МС у мужчин с СД 2 типа

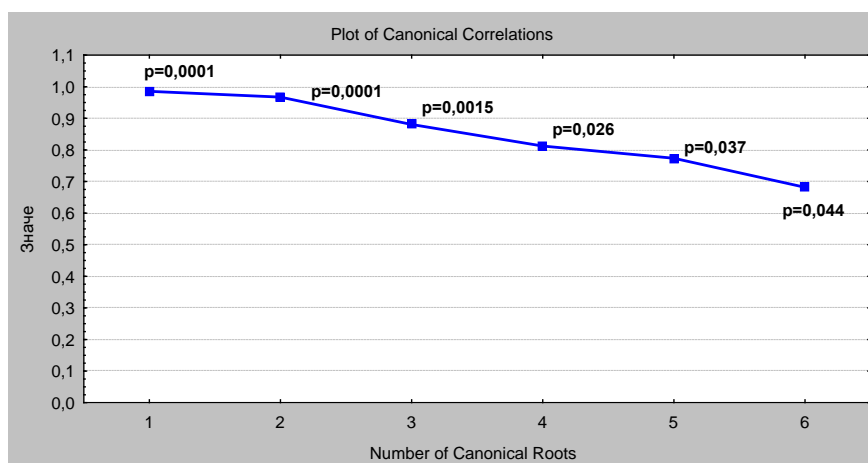


Рис. 6.5. Канонические корреляции антропометрических и дерматоглифических признаков МС у молодых женщин с высокой ЖСКТ

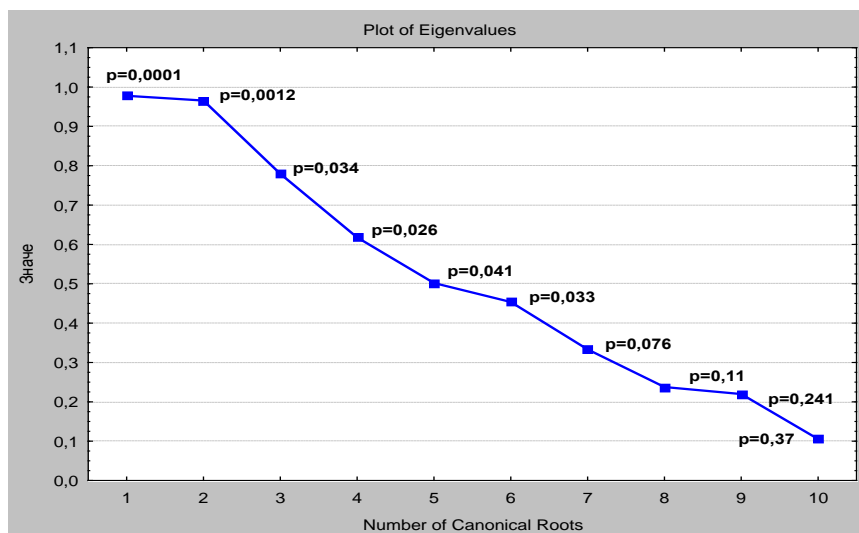


Рис. 6.6. Канонические корреляции лабораторных и дерматоглифических признаков МС у молодых женщин с высокой ЖСКТ

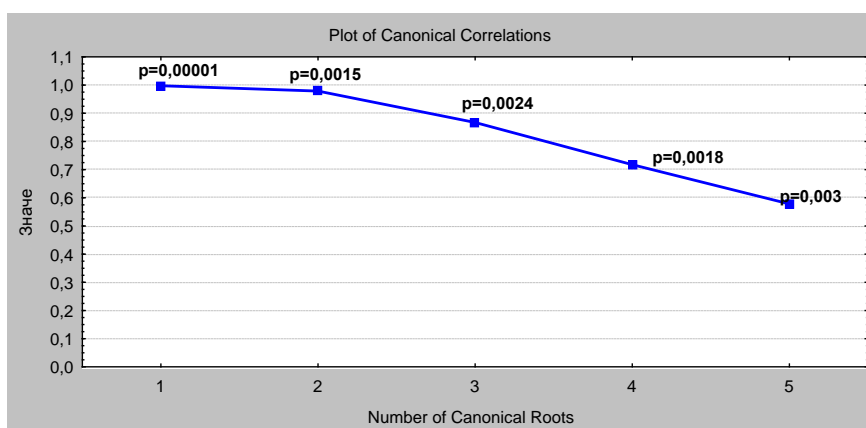


Рис. 6.7. Канонические корреляции антропометрических и дерматоглифических признаков МС у молодых мужчин с высокой ЖСКТ

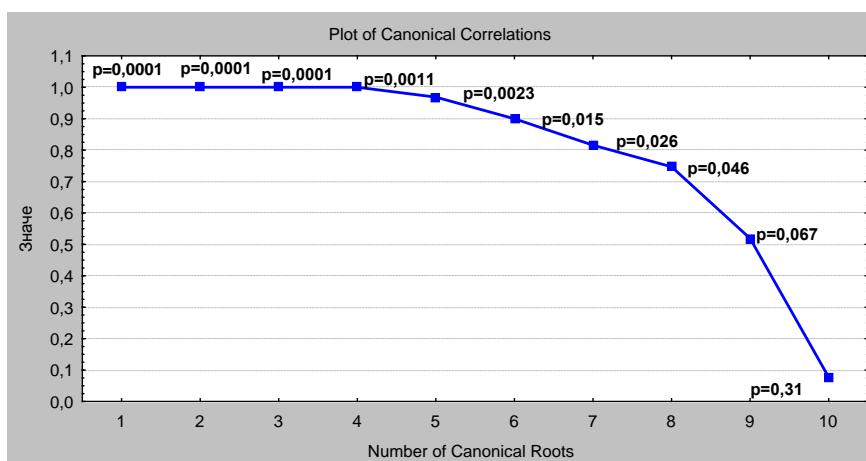


Рис. 6.8. Канонические корреляции лабораторных и дерматоглифических признаков МС у молодых мужчин с высокой ЖСКТ

Приложение 3

ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИЕ КАРТЫ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ЗДОРОВЫХ БЕЗ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЕГО РАЗВИТИЮ