Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3733.
doi:10.15829/1728-8800-2024-3733
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Оценка биомаркеров воспаления и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при избыточной массе тела и ожирении

Муркамилов И. Т.[1,2], Айтбаев К. А.[3], Фомин В. В.[4], Муркамилова Ж. А.[2], Юсупова З. Ф.[5], Юсупова Т. Ф.[5], Юсупов Ф. А.[5]

[1]Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева. Бишкек, Кыргызстан; [2]ГОУ ВПО "Кыргызско-Российский славянский университет". Бишкек, Кыргызстан; [3]НИИ молекулярной биологии и медицины. Бишкек, Кыргызстан; [4]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)". Москва, Россия; [5]Ошский государственный университет. Ош, Кыргызстан

Цель. Изучение биомаркеров воспаления у лиц с избыточной массой тела (ИзбМТ) и ожирением.

Материал и методы. Включены 180 человек с ИзбМТ или ожирением. У всех пациентов определяли антропометрические и биохимические параметры. Исследовали концентрации С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-10, фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α).

Результаты. Установлены значимые корреляционные связи: ИЛ-6 — с уровнями центрального аортального давления, систолического и диастолического артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), глюкозы, мочевой кислоты, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП); ФНО-α — с концентрациями мочевой кислоты, триглицеридов, цистатина С, креатинина и скоростью клубочковой фильтрации; СРБ — с показателями индекса массы тела, диастолического АД, ЧСС, мочевой кислоты, ХС ЛНП, цистатина С. Установлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α со степенью экскреции белка с мочой.

Заключение. У лиц с ИзбМТ или ожирением выявлена прямая корреляция сывороточной концентрации ИЛ-6 с уровнями АД, ЧСС, липидов, углеводов, мочевой кислоты и протеинурии. При наличии ИзбМТ или ожирения имеет прямую корреляцию сывороточный уровень ФНО-α с гиперурикемией, гиперфибриногенемией, гипертриглицеридемией, протеинурией и сниженной фильтрационной функцией почек, а уровень СРБ связан с ростом показателей диастолического АД, ЧСС, мочевой кислоты, фибриногена, ХС ЛНП и цистатина С.

Ключевые слова: биомаркеры воспаления, избыточная масса тела, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/09-2023
Рецензия получена 26/09-2023
Принята к публикации 16/01-2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Юсупова З. Ф., Юсупова Т. Ф., Юсупов Ф. А. Оценка биомаркеров воспаления и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при избыточной массе тела и ожирении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3733. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3733. EDN VGXGTN

Assessment of inflammatory biomarkers and risk factors for cardiovascular diseases in overweight and obesity

Murkamilov I. T.[1,2], Aitbaev K. A.[3], Fomin V. V.[4], Murkamilova Zh. A.[2], Yusupova Z. F.[5], Yusupova T. F.[5], Yusupov F. A.[5]

[1]Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. Bishkek, Kyrgyzstan; [2]Kyrgyz-Russian Slavic University. Bishkek, Kyrgyzstan; [3]Research Institute of Molecular Biology and Medicine. Bishkek, Kyrgyzstan; [4]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; [5]Osh State University. Osh, Kyrgyzstan

Aim. To study biomarkers of inflammation in overweight and obese individuals.

Material and methods. A total of 180 people with overweight or obesity were included. Anthropometric and biochemical parameters were determined in all patients. The concentrations of C-reactive protein (CRP), fibrinogen, interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) were studied.

Results. The following significant correlations have been established: IL-6 — with the levels of central aortic pressure, systolic and diastolic blood pressure (BP), heart rate (HR), levels of glucose, uric acid, low-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: murkamilov.i@mail.ru

[Муркамилов И. Т.* — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, профессор кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8513-9279, Айтбаев К. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологической физиологии, ORCID: 0000-0003-4973-039X, Фомин В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-2682-4417, Муркамилова Ж. А. — заочный аспирант кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0002-7653-0433, Юсупова З. Ф. — студентка 3-го курса медицинского факультета, ORCID: 0000-0001-7621-1128, Юсупова Т. Ф. — студентка 6-го курса медицинского факультета, ORCID: 0000-0002-8502-2203, Юсупов Ф. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ORCID: 0000-0003-0632-6653].

density lipoprotein cholesterol (LDL-C); TNF-α — with concentrations of uric acid, triglycerides, cystatin C, creatinine and glomerular filtration rate; CRP — with body mass index, diastolic BP, heart rate, levels of uric acid, LDL-C, cystatin C. A significant correlation of IL-6, IL-10 and TNF-α with the proteinuria level was established.

Conclusion. In individuals with overweight or obesity, a direct correlation was found between serum concentrations of IL-6 and levels of BP, heart rate, lipids, carbohydrates, uric acid and proteinuria. In overweight or obesity, the serum TNF-α level has a direct correlation with hyperuricemia, hyperfibrinogenemia, hypertriglyceridemia, proteinuria and reduced renal filtration function, and the level of CRP is associated with an increase in diastolic BP, heart rate, uric acid, fibrinogen, LDL-C and cystatin C.

Keywords: inflammatory biomarkers, overweight, obesity, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

Murkamilov I. T.* ORCID: 0000-0001-8513-9279, Aitbaev K. A. ORCID: 0000-0003-4973-039X, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417, Murkamilova Zh. A. ORCID: 0000-0002-7653-0433, Yusupova Z. F. ORCID: 0000-0001-7621-1128, Yusupova T. F. ORCID: 0000-0002-8502-2203, Yusupov F. A. ORCID: 0000-0003-0632-6653.

*Corresponding author: murkamilov.i@mail.ru

Received: 11/09-2023
Revision Received: 26/09-2023
Accepted: 16/01-2024

For citation: Murkamilov I. T., Aitbaev K. A., Fomin V. V., Murkamilova Zh. A., Yusupova Z. F., Yusupova T. F., Yusupov F. A. Assessment of inflammatory biomarkers and risk factors for cardiovascular diseases in overweight and obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3733. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3733. EDN VGXGTN

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИзбМТ — избыточная масса тела, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МК — мочевая кислота, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФНО-α — фактор некроза опухолей альфа, ХС — холестерин, ЦАД — центральное аортальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Избыточная масса тела (ИзбМТ) и ожирение являются ведущими причинами повышенной заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний.
- У лиц с ИзбМТ или ожирением одним из механизмов формирования сердечно-сосудистого риска служит дисбаланс биомаркеров воспаления.

Что добавляют результаты исследования?

- При ИзбМТ и ожирении сывороточная концентрация интерлейкина-6 связана с уровнем артериального давления и частотой сердечных сокращений, концентрацией глюкозы, мочевой кислоты и протеинурией. Между сывороточной концентрацией фактора некроза опухоли-α и уровнем диастолического артериального давления, частотой сердечных сокращений, содержанием мочевой кислоты, триглицеридов, С-реактивного белка, холестерина липопротеинов низкой плотности, цистатина С и протеинурией выявлена положительная взаимосвязь, а со скоростью клубочковой фильтрации — отрицательная связь.

Key messages

What is already known about the subject?

- Overweight and obesity are the leading causes of increased morbidity and cardiovascular mortality in the population.
- In people with overweight or obesity, one of the mechanisms for cardiovascular risk formation is an imbalance of inflammatory biomarkers.

What might this study add?

- In overweight and obesity, serum interleukin-6 concentrations are associated with BP and heart rate, levels of glucose, uric acid and proteinuria. There was a positive relationship between the serum concentration of tumor necrosis factor-α and diastolic BP, heart rate, uric acid, triglycerides, C-reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol, cystatin C and proteinuria, and a negative relationship with glomerular filtration rate.

Введение

В настоящее время в различных странах мира, независимо от экономической ситуации, регистрируется увеличение числа лиц, страдающих избыточной массой тела (ИзбМТ) и ожирением [1]. По данным литературы, в России на конец 2016г зарегистрировано 23,5 млн лиц с ожирением [2]. В мире ИзбМТ имеют ~2,2 млрд человек и свыше 712 млн страдают ожирением [3]. По прогнозам зарубежных исследователей к 2030г количество людей с ожирением может превысить 1,1 млрд [4]. По мере накопления жировой ткани риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается, поэтому ИзбМТ и ожирение рассматриваются в качестве потенциальных факторов риска как формирования инсулинорезистентности и разви-

тия сахарного диабета (СД) 2 типа, так и возникновения и прогрессирования ССЗ [5]. Проведенные исследования показали, что жировую ткань можно рассматривать как эндокринный и паракринный орган [2, 3, 6], из чего следует, что избыточное накопление жировой ткани во внутренних органах может оказывать разностороннее влияние. Об этом свидетельствует тот факт, что показатель индекса массы тела (ИМТ) не всегда полностью прогнозирует риск развития ССЗ. К тому же, не у всех людей с ИзбМТ или ожирением выявляются другие факторы риска развития ССЗ. Эти данные послужили аргументом для формирования в клинической медицине представления о так называемом метаболически здоровом ожирении и типах ожирения в зависимости от локализации жировой ткани. Наряду с этим, клинико-эпидемиологические исследования продемонстрировали потенциальную роль биомаркеров воспаления в формировании сердечно-сосудистого риска (ССР) у лиц с ИзбМТ или ожирением [7]. Настоящее исследование посвящено изучению роли некоторых биомаркеров воспаления у лиц с ИзбМТ или ожирением.

Цель — изучение биомаркеров воспаления у лиц с ИзбМТ или ожирением.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование на базе Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Критерием включения в исследование служили пациенты с ИзбМТ или ожирением. Всего в исследование включено 180 пациентов, из них 89 мужчин и 91 женщина. Средний возраст участников исследования равнялся 55,1±11,2 лет, минимальный возраст 21 год, максимальный — 79 лет. За ИзбМТ принимали показатель ИМТ в пределах 25,00-29,99 кг/м^2. Значение ИМТ ⩾30,00 кг/м^2 рассматривалось как ожирение. По цифре ИМТ определяли следующие степени ожирения. Ожирение I ст. ИМТ =30,00-34,99 кг/м^2; ожирение II ст. ИМТ =35,00-39,99 кг/м^2; ожирение III ст. ИМТ ⩾40,00 кг/м^2. С учетом показателя ИМТ обследованные участники были распределены на две сопоставимые по полу и возрасту подгруппы: 1-я подгруппа — лица с ИзбМТ (при ИМТ =25,00-29,99 кг/м^2, n=87); 2-я подгруппа — лица с ожирением (при ИМТ ⩾30,00 кг/м^2, n=93).

На первом этапе осуществлялось подписание информированного согласия, после которого всем участникам были проведены антропометрические и лабораторное исследования. Общеклиническая часть исследования включала: сбор жалоб, анамнеза (прием глюкокортикоидов, биологически активных добавок, характер питания, пищевое поведение и т.д.), измерение центрального аортального давление (ЦАД, мм рт.ст.) с помощью прибора "АнгиоСкан", Россия, систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД, мм рт.ст.) с помощью аппарата Короткова, частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) в покое, а также роста (см) и веса (кг) каждого участника. Вычисляли показатель ИМТ по формуле Кетле: индекс Кетле (кг/м^2) = вес (кг) : рост (м^2). Различали следующие типы нарушения жирового обмена: ИзбМТ (ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2); ожирение I ст. (ИМТ 30,0-34,9 кг/м^2); ожирение II ст. (ИМТ 35,0-39,9 кг/м^2); ожирение III ст. (ИМТ ⩾40,0 кг/м^2). Лабораторные тесты включали оценку параметров периферической крови (гемоглобин (Hb), эритроциты, тромбоциты) и биохимические исследования (общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицериды (ТГ), глюкоза, мочевая кислота (МК), креатинин, цистатин С). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) с использованием уровня сывороточного креатинина [8]. Исследовали также утреннюю порцию мочи на предмет наличия протеинурии. Оценивали концентрации провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и антивоспалительного цитокина ИЛ-10, а также С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена крови. Согласно данным фирмы-изготовителя соответствующих наборов реактивов, уровень ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-10 считался повышенным при значении 10 пг/мл, 6 пг/мл и 31 пг/мл, соответственно. Концентрации СРБ >5 мг/л, а фибриногена ⩾4,0 г/л рассматривались как высокие. За патологическую экскрецию белка принимали случаи выявления её в общем анализе мочи >100 мг в образце. Стадии хронической болезни почек оценивали в соответствии с классификацией научного общества нефрологов Российской Федерации [8]. Анализировали следующие факторы риска ССЗ: артериальную гипертензию (АГ), диагностируемую при уровне АД ⩾140/90 мм рт.ст. или АД <140/90 на фоне гипотензивной терапии; гиперурикемию — при концентрации МК в крови >0,36 ммоль/л для женщин и >0,42 ммоль/л для мужчин; гиперхолестеринемию при уровне общего ХС ⩾5,0 ммоль/л; ХС ЛНП ⩾3,0 ммоль/л; гипертриглицеридемию при ТГ ⩾1,7 ммоль/л; гипергликемии при уровне глюкозы плазмы крови натощак ⩾6,1 ммоль/л.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью лицензионного пакета программ Statistica 10.0, Statsoft (США). При сравнении показателей учитывали нормальность распределения признака в подгруппах с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описательной статистики количественных показателей использовали среднее, стандартное отклонение; для описания качественных показателей использовали относительные и абсолютные частоты. При непараметрическом распределении рассчитывали медиану и интерквартильный размах [Me (Q25;Q75)]. Оценку корреляции индексов между собой осуществляли с помощью вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия между изучаемыми подгруппами оценивали по параметрическим (t-критерий Стьюдента для независимых выборок) и непараметрическим (U-критерий Манна-Уитни) критериям для количественных величин. При сравнении распределений качественных признаков были использованы критерии Фишера. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости <0,05.

Результаты

В проведенном исследовании анализировались данные 180 пациентов (89 мужчин и 91 женщина) с ИзбМТ или ожирением. Клиническая характери-

стика ассоциированных заболеваний у пациентов в исследуемых группах представлена в таблице 1. В целом, среди всех обследованных лиц с ИзбМТ или ожирением чаще регистрировались АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), коморбидные заболевания и СД 2 типа. Как показал внутригрупповой анализ (таблица 1), численность лиц с СД 2 типа и коморбидными заболеваниями оказалась значимо выше среди пациентов с ожирением, чем у лиц с ИзбМТ. Во 2-й подгруппе частота ожирения I, II и III ст. составила 72,0, 15,0 и 13,0%, соответственно.

Примечательно, что сравниваемые подгруппы по возрасту, ЧСС, уровню ДАД, параметрам периферической крови, концентрации в крови СРБ, фибриногена, цистатина С, общего ХС, ХС ЛВП, ТГ, СКФ и экскреции белка с мочой существенно не различались (таблица 2). Согласно критериям деления, обследованные пациенты по величине ИМТ, площади поверхности тела, уровням центрального аортального давления (ЦАД) и САД различались значимо. У лиц с ожирением содержание глюкозы, МК и креатинина крови были существенно выше по сравнению с пациентами с ИзбМТ. Концентрация ХС ЛНП была значимо выше у лиц с ИзбМТ.

В таблице 3 представлены уровни цитокинов у обследованных пациентов. Уровень ФНО-α в сыворотке оказался значимо выше у пациентов с ожирением по сравнению с лицами ИзбМТ. По содержанию антивоспалительного (ИЛ-10) и воспалительного (ИЛ-6) цитокинов исследуемые подгруппы существенно не различались.

Повышенная ЧСС (⩾80 уд./мин) в покое существенно чаще регистрировалась среди пациентов с ожирением по сравнению с лицами, страдающими ИзбМТ. Частота нарушений липидного обмена у лиц с ИзбМТ и ожирением составила: 44,8 и 33,3% — для уровня общего ХС ⩾5,0 ммоль/л; 37,9 и 45,1% для ХС ЛНП ⩾3,0 ммоль/л; 26,4 и 48,3% ($p<0,05$) для ТГ ⩾1,7 ммоль/л. Частота повышенных уровней СРБ и глюкозы крови, а также протеинурии была несколько выше у лиц с ожирением, однако различия не достигли статистической значимости. Как показано в таблице 4, в подгруппе пациентов с ожирением повышенная концентрация ИЛ-6 выявлена в 30,1% случаев. Доля лиц с повышенными уровнями ФНО-α и ИЛ-10 в изучаемых подгруппах не была высокой. При анализе экскреторной функции почек выяснилось, что численность пациентов со сниженной СКФ <60 мл/мин значимо чаще отмечалась во 2-й подгруппе, т.е. при ожирении. Следовательно, гиперурикемия, как проявление почечной недостаточности, существенно чаще встречалась у лиц с ожирением. Распространенность анемического синдрома у лиц с ИзбМТ и с ожирением составила 20,6 и 23,6%, соответственно.

В таблице 5 представлены результаты анализа корреляционных связей между биомаркерами вос-

Таблица 1

Сравнительная характеристика ассоциированных заболеваний у пациентов с ИзбМТ и ожирением, n (%)

Нозология	ИзбМТ, n=87	Ожирение, n=93
АГ	54 (62,0)	69 (74,1)
СД 2 типа	10 (11,4)	27 (29,0)*
ИБС	28 (32,1)	34 (36,5)
Бронхообструктивные заболевания	9 (10,3)	18 (19,3)
Хроническая ишемия мозга	2 (2,2)	3 (3,2)
Мочекаменная болезнь	3 (3,4)	12 (12,9)
АГ + СД 2 типа + ИБС	19 (21,8)	38 (40,8)*
Ожирение I ст.	–	67 (72,0)
Ожирение II ст.	–	14 (15,0)
Ожирение III ст.	–	12 (13,0)

Примечание: * — $p<0,05$. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИзбМТ — избыточная масса тела, СД — сахарный диабет, n — число участников.

Таблица 2

Клинические и лабораторные показатели обследованных пациентов с ИзбМТ и ожирением

Показатель	ИзбМТ, n=87	Ожирение, n=93
Средний возраст, лет	54,4±11,1	55,8±11,4
Мужчины, n	46	43
Женщины, n	41	50
ИМТ, кг/м^2	27,5±1,4	34,5±4,6*
Площадь поверхности тела, м^2	1,88±0,16	2,03±0,18*
ЧСС, уд./мин	78±14	84±12
ЦАД, мм рт.ст.	136±22	143±24*
САД, мм рт.ст.	138±22	145±23*
ДАД, мм рт.ст.	88±12	91±12
Гемоглобин, г/л	134,4±26,4	135,5±28,3
Эритроциты, ×10^{12}/л	4,49±0,85	4,63±0,75
Тромбоциты, ×10^9/л	263,1±84,3	270,3±71,4
Глюкоза, ммоль/л	5,70±2,09	7,13±2,84*
Мочевая кислота	0,42±0,01	0,49±0,09*
СРБ, мг/л	1,7 (0,6;5,0)	2,8 (1,5;8,2)
Фибриноген, г/л	3,3 (2,9;3,7)	3,6 (2,6;4,3)
Креатинин, мкмоль/л	74,3 (64,3;91,0)	89,0 (66,8;131,0)*
Цистатин С, мг/л	1,1 (0,9;1,4)	1,2 (0,9;2,0)
Общий ХС, ммоль/л	5,09±1,32	4,81±1,17
ХС ЛНП, ммоль/л	3,36±1,11*	2,95±0,95
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,0;2,3)	1,6 (1,1;2,4)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,07±0,27	1,03±0,26
СКФ по CKD-EPI	66,5±23,6	61,2±24,7
Протеинурия, г/л	0,13 (0,3;1,3)	0,50 (0,6;2,3)

Примечание: * — $p<0,05$. ДАД — диастолическое артериальное давление, ИзбМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЦАД — центральное аортальное давление, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Таблица 3

Сравнительная характеристика цитокинового профиля у пациентов с ИзбМТ и ожирением

Показатель	ИзбМТ, n=87	Ожирение, n=93
ИЛ-6, пг/мл	2,43 (1,31;6,45)	2,34 (1,35;5,59)
ИЛ-10, пг/мл	2,47 (0,73;6,47)	3,49 (0,78;8,33)
ФНО-α, пг/мл	0,60 (0,28;1,95)	1,28 (0,45;2,72)*

Примечание: * — p<0,05. ИзбМТ — избыточная масса тела, ИЛ — интерлейкин, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа.

Таблица 4

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика факторов риска ССЗ и почечных заболеваний у пациентов с ИзбМТ и ожирением

Показатель, n (%)	ИзбМТ, n=87	Ожирение, n=93
ЧСС ⩾80 уд./мин в покое	33 (37,9)	49 (52,6)*
Общий ХС ⩾5,0 ммоль/л	39 (44,8)	31 (33,3)
ХС ЛНП ⩾3,0 ммоль/л	33 (37,9)	42 (45,1)
ТГ ⩾1,7 ммоль/л	23 (26,4)	45 (48,3)*
Глюкоза ⩾6,1 ммоль/л	11 (12,6)	19 (20,4)
ИЛ-6 >10 пг/мл	5 (5,7)	28 (30,1)*
ФНО-α >6 пг/мл	7 (8,0)	8 (8,6)
ИЛ-10 >30 пг/мл	5 (5,7)	2 (2,1)
СКФ <60 мл/мин	23 (26,4)	42 (45,1)*
СРБ >5,0 мг/л	11 (12,6)	21 (22,5)
Анемия	18 (20,6)	22 (23,6)
Гиперурикемия	15 (17,2)	42 (45,1)*
Протеинурия	15 (17,2)	25 (26,8)

Примечание: * — p<0,05. ИзбМТ — избыточная масса тела, ИЛ — интерлейкин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРБ — С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 5

Характеристика корреляционных связей между биомаркерами воспаления и факторами ССР у обследованных пациентов (n=180)

Показатель	ИЛ-6	ИЛ-10	ФНО-α	СРБ
	r	r	r	r
ИМТ, кг/м^2	0,00	0,02	0,18	0,23*
ЦАД, мм рт.ст.	0,35*	0,01	0,00	0,13
САД, мм рт.ст.	0,36*	0,02	0,02	0,18
ДАД, мм рт.ст.	0,42*	0,04	0,09	0,31*
ЧСС, уд./мин	0,26*	0,00	0,04	0,02*
Тромбоциты, ×10^9/л	0,15	0,04	0,13	0,19
Глюкоза, ммоль/л	0,26*	0,08	0,17	0,12
Мочевая кислота, ммоль/л	0,45*	0,21	0,38*	0,81*
СРБ, мг/л	0,78*	0,43*	0,02	–
Фибриноген, г/л	0,28	0,41*	0,53*	0,64*
ХС ЛНП, ммоль/л	0,35*	0,04	0,13	0,76*
ТГ, ммоль/л	0,14	0,09	0,28*	0,11
Цистатин С, мг/л	0,15	0,14	0,34*	0,41*
Креатинин, мкмоль/л	0,04	0,08	0,32*	0,02
СКФ, мл/мин	0,11	0,15	-0,48*	0,07
Экскреция белка с мочой, г/л	0,54*	0,47*	0,62*	0,60

Примечание: * — p<0,05. ИзбМТ — избыточная масса тела, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИЛ — интерлейкин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ЦАД — центральное аортальное давление.

паления и клинико-лабораторными параметрами в общей выборке (n=180). Между концентрацией ИЛ-6 и показателями ЦАД, САД, ДАД, ЧСС, глюкозы, МК, СРБ, ХС ЛНП, а также экскреции белка с мочой выявлена статистически значимая положительная взаимосвязь. Кроме того, обнаружена тесная корреляция уровня ИЛ-10 с концентрацией СРБ и фибриногена, а также величиной экскреции белка с мочой. Сывороточная концентрация ФНО-α была положительно и значимо связана с уровнями МК, фибриногена, ТГ, цистатина С, креатинина, экскреции белка с мочой. Отдельно следует подчеркнуть, что между сывороточной концентрацией ФНО-α и расчетной СКФ отмечалась отрицательная взаимосвязь.

Дальнейший анализ взаимосвязи подтвердил наличие значимой корреляции между концентрацией СРБ и величиной ИМТ. Одновременно отмечалась прямая взаимосвязь содержания СРБ в сыворотке крови с уровнями ДАД, ЧСС, МК, фибриногена, ХС ЛНП и цистатина С.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что ИзбМТ и ожирение сопровождаются высокой частотой регистрации АГ, ИБС, коморбидных заболеваний и СД 2 типа. Эти данные согласуются с фактом неуклонного возрастания распространенности ССЗ при ИзбМТ и ожирении [1, 2, 9, 10]. Сниженная продукция оксида азота и накопление в эндотелии сосудов воспалительных цитокинов поддерживают эндотелиальную дисфункцию, способствуя повышению АД [7]. В настоящей работе установлена прямая взаимосвязь сывороточной концентрации ИЛ-6 с показателями ЦАД. Имеются свидетельства того, что высокие концентрации ФНО-α способствуют колебаниям АД, развитию внутрисосудистого тромбоза, нарушению инсулиноопосредованного захвата глюкозы клетками мышечной и печеночной ткани [11]. Данные некоторых исследований позволяют предполагать, что коморбидность при ИзбМТ и ожирении ассо-

циируется с наличием СД 2 типа. Так, в наблюдательном исследовании [12] продемонстрировано, что в 61% случаев СД 2 типа был связан с ИзбМТ и ожирением. Кроме того, по результатам данного исследования даже небольшое увеличение показателя ИМТ влияло на риск развития СД 2 типа. В частности, у лиц женского пола с величиной ИМТ 23-25 кг/м^2 риск развития СД 2 типа был в 3 раза выше по сравнению с женщинами, имеющими ИМТ <23 кг/м^2 [12]. Согласно данным настоящего исследования (таблица 2), средние значения глюкозы венозной крови натощак были значимо выше у лиц с ожирением по сравнению с пациентами, страдающими ИзбМТ; частота гипергликемии составила 12,6% при ИзбМТ и 20,4% при ожирении (таблица 4). У участников исследования с нарушениями жирового обмена регистрировалась прямая взаимосвязь между содержанием глюкозы венозной крови и концентрацией ИЛ-6.

По мере увеличения массы тела параллельно растет масса жировой ткани, что стимулирует синтез воспалительных цитокинов. В рамках настоящего исследования установлено, что в подгруппе пациентов с ожирением "значимо повышенным" оказывается не только уровень МК, но и число лиц с гиперурикемией. Примечательно, что сывороточный уровень МК тесно коррелировал с концентрациями ИЛ-6, ФНО-α и СРБ крови. Ранее сообщалось [13], что уменьшение массы тела сопровождается снижением сывороточного уровня МК за счет увеличения выведения ее почками и частично — за счет угнетения выработки урата. Повышение сывороточного уровня МК на каждый 1 мг/дл сопровождается возрастанием риска смерти от всех причин на 9% и риска развития ССЗ на 20% [14].

Следует помнить, что гиперурикемия часто ассоциируется с другими факторами риска ССЗ. Согласно полученным в настоящей работе данным (таблица 4), увеличение ЧСС ⩾80 уд./мин в покое отмечалось значимо чаще среди лиц с ожирением по сравнению с пациентами с ИзбМТ. В 2018г в европейских рекомендациях по АГ среди факторов, оказывающих негативное влияние на ССР у пациентов с АГ, впервые приводится ЧСС >80 уд./мин в покое [15]. Данные о наличии тесной связи между увеличением ЧСС в покое и известными факторами риска ССЗ, такими как ожирение, АГ, дислипидемия, гиперурикемия и гипергликемия, получены в серии исследований российских авторов [16, 17]. Из таблицы 5 видно, что у лиц с ИзбМТ и с ожирением регистрируется положительная взаимосвязь ЧСС с концентрациями ИЛ-6 и СРБ крови. Стабильное увеличение ЧСС в покое приводит к повреждению эндотелия сосудов и повышает их ригидность. В результате этого эндотелиальные клетки начинают продуцировать провоспалительные соединения, такие как, СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α, которые вызывают миграцию в сосудистую стенку моноцитов/макрофагов [18], осуществляющих захват и окисление ЛНП, что приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции. В результате происходит структурно-функциональная перестройка сосудов и развитие АГ, что может способствовать появлению гиперурикемии через нарушение почечной гемодинамики. Этот факт указывает на один из патогенетических путей формирования дисфункции почек у лиц с ИзбМТ. В настоящей работе среди лиц с ожирением показатели ЦАД, САД, содержания глюкозы, МК и сывороточного креатинина были существенно выше, чем у лиц с ИзбМТ. Следует отметить, что более низкая СКФ у лиц с ожирением статистически значимо не отличалась от таковой при ИзбМТ, хотя доля лиц со сниженной СКФ среди них был значительно выше по сравнению с пациентами с ИзбМТ. Корреляционный анализ (таблица 5) продемонстрировал, что у лиц с ИзбМТ и ожирением степень экскреции белка с мочой тесно связана с концентрациями ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α. Протеинурия — важный лабораторный маркер ренальной дисфункции и предиктор ССЗ, вызывает ускорение структурно-функциональных изменений канальцевого аппарата почек, в результате чего снижается фильтрационная функция почек. Под влиянием нефротической протеинурии в уроэпителиальных клетках канальцев экспрессия ФНО-α усиливается, что сопровождается ускоренным развитием фибротических и склеротических изменений почек. По данным настоящего исследования, у лиц с ИзбМТ и с ожирением сывороточная концентрация ФНО-α была отрицательно связана со СКФ (таблица 5). В ранее проведенных нами исследованиях установлены ассоциации воспалительных цитокинов с традиционными факторами риска развития и прогрессирования дисфункции почек [19, 20].

Жировая ткань синтезирует широкий спектр цитокинов, который обеспечивает межклеточное взаимодействие путем формирования цитокинового "хаба". Воспалительным цитокинам свойственны полифункциональность, в связи с чем они могут участвовать, прямо или косвенно, в развитии практически всех патологических процессов. Цитокины запускают процесс воспаления, изменяют обмен липидов и глюкозы, приводя, тем самым, к развитию метаболических расстройств. Показано, что более существенные изменения в системе цитокинового профиля отмечаются у лиц с ожирением [21]. Экспрессия провоспалительных цитокинов при ИзбМТ и ожирении может быть обусловлена тяжестью липидных нарушений и увеличением концентрации ХС ЛНП, что обусловливает проникновение избыточно присутствующих в кровотоке ЛНП в сосудистую стенку. Частота гиперхолестеринемии была немного выше у лиц с ИзбМТ,

а повышенные уровни ХС ЛНП чаще отмечались во 2-й подгруппе, т.е. при ожирении (таблица 4). Стоит заметить, что частота выявления гипертриглицеридемии оказалась существенно выше среди пациентов с ожирением по сравнению с лицами с ИзбМТ. Примечательно, что в представленной выборке (таблица 5) удалось выявить статистически значимые взаимосвязи уровня ХС ЛНП с концентрациями ИЛ-6 и СРБ. Вместе с тем, обнаружена прямая связь между содержанием ТГ и концентрацией ФНО-α.

В результате проникновения макрофагов и моноцитов в жировую ткань при ИзбМТ или ожирении регистрируется экспрессия ИЛ-6 и ФНО-α. Продуцируемый жировой тканью ИЛ-6 выполняет печеночный глюконеогенез, а ФНО-α индуцирует липолиз и способствует развитию инсулинорезистентности.

С учетом вышесказанного, в проведенном исследовании сделана попытка изучить роль биомаркеров воспаления в когорте пациентов с ИзбМТ и ожирением. В таблице 2 показано, что пациентам, страдающим ожирением, свойственны повышенные уровни ЦАД, САД, глюкозы и МК по сравнению с лицами, имеющими ИзбМТ. Существует четкая взаимосвязь повышенного уровня ИЛ-6 с наличием инсулинорезистентности или СД 2 типа. Следует отметить, что сывороточные уровни ИЛ-6 ассоциированы не с ИМТ, а с характером распределения жира в организме. Например, концентрация ФНО-α резко повышена при ожирении; обнаружена прямая связь между экспрессией ФНО-α и величинами отношения окружности талии к окружности бедер и ИМТ, а также снижение экспрессии ФНО-α и его концентрации в крови при уменьшении ИМТ [21]. В целом, среди обследованных пациентов (n=180) повышение сывороточной концентрации ФНО-α отмечалось 8,0% при ИзбМТ и 8,6% — ожирении. Необходимо отметить, что подавление продукции воспалительных цитокинов в целях влияния на каскадный патологический процесс при ожирении считается весьма привлекательным и перспективным подходом в терапии кардио-рено-метаболических заболеваний.

Ограничения исследования. В проведенном исследовании не учитывался прием лекарственных препаратов в терапии АГ, СД 2 типа и ИБС, что могло повлиять на сывороточные уровни цитокинов. Не были также учтены величины окружности талии и бедер; данный факт усложнил проведение всестороннего анализа биомаркеров воспаления, необходимого для достижения поставленной цели.

Заключение

Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют о том, что у лиц с ИзбМТ и ожирением сывороточная концентрация ИЛ-6 имеет прямую корреляцию с уровнями АД, ЧСС, липидов, углеводов, МК и протеинурией. При наличии ИзбМТ и/или ожирения сывороточный уровень ФНО-α прямо коррелирует с гиперурикемией, гиперфибриногенемией, гипертриглицеридемией, протеинурией и сниженной фильтрационной функции почек, а уровень СРБ связан с ростом показателей ДАД, ЧСС, МК, фибриногена, ХС ЛНП и цистатина С.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV. Place of obesity in medical death certificates. Profilakticheskaya Meditsina. 2023;26(8):46-51. (In Russ.) Драпкина О. М., Саморoдская И. В. Место ожирения в медицинских свидетельствах о смерти. Профилактическая медицина. 2023;26(8):46-51. doi:10.17116/profmed20232608146.
2. Miklishanskaya SV, Mazur NA. Types of obesity and their impact on long-term outcomes in patients with cardiovascular disease. Obesity and metabolism. 2021;18(2):125-31. (In Russ.) Миклишанская С. В., Мазур Н. А. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):125-31. doi:10.14341/omet12367.
3. Wu FY, Yin RX. Recent progress in epigenetics of obesity. Diabetol Metab Syndr. 2022;14(1):171. doi:10.1186/s13098-022-00947-1.
4. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. 2015;8(6):402-24. doi:10.1159/000442721.
5. Jensen JC, Dardari ZA, Blaha MJ, et al. Association of Body Mass Index With Coronary Artery Calcium and Subsequent Cardiovascular Mortality: The Coronary Artery Calcium Consortium. Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13(7):e009495. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009495.
6. Bobkova IN, Gussaova SS, Stavrovskaya EV, Struve AV. Nephrological aspects of surgical weight correction in morbid obesity. Terapevticheskii arkhiv. 2018;90(6):98-104. (In Russ.) Бобкова И. Н., Гуссаова С. С., Ставровская Е. В., Струве А. В. Нефрологические аспекты хирургической коррекции массы тела при морбидном ожирении. Терапевтический архив. 2018;90(6):98-104. doi:10.26442/terarkh201890698-104.
7. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. Indian J Med Res. 2020;151(1):11-21. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1768_17.
8. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology (Saint-Petersburg). 2021;25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25(5):10-82.
9. Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA. Diversity of hypertension in obesity. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4):5360. (In Russ.) Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А. Многоликость артериальной гипертензии

при ожирении. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(4):5360. doi:10.15829/1560-4071-2023-5360.

10. Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA, et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):4-10. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
11. Gusova ZR, Vorobyev SV, Khripun IA, et al. On the role of cytokines in the pathogenesis of metabolic disorders and androgen deficiency in men with obesity and metabolic syndrome. Fundamental research. 2014;(10-6):1227-33. (In Russ.) Гусова З. Р., Воробьев С. В., Хрипун И. А. и др. О роли цитокинов в патогенезе метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом. Фундаментальные исследования. 2014;(10-6):1227-33.
12. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med. 2001;345(11):790-7. doi:10.1056/NEJMoa010492.
13. Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV. The effect of bariatric surgery on purine metabolism and gout. Obesity and metabolism. 2020;17(2):138-46. (In Russ.) Паневин Т. С., Елисеев М. С., Шестакова М. В. Влияние хирургического лечения ожирения на пуриновый обмен и подагру. Ожирение и метаболизм. 2020;17(2):138-46.
14. Eliseeva ME, Eliseev MS. The Role of Hyperuricemia in Human Morbidity, and Treatment Options. Doctor.Ru. 2019;(2):47-54. (In Russ.) Елисеева М. Е., Елисеев М. С. Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции. Доктор.Ру. 2019;(2):47-54. doi:10.31550/1727-2378-2019-157-2-47-54.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
16. Boytsov SA, Karpov YuA, Ostroumova OD, et al. The role of activation of the sympathetic nervous system in the treatment of arterial hypertension. Focus on the patient with an increased heart rate. Expert opinion. Atmosphere. Cardiology news. 2020;(1):20-8. (In Russ.) Бойцов С. А., Карпов Ю. А., Остроумова О. Д. и др. Роль активации симпатической нервной системы в лечении артериальной гипертонии. Фокус на пациента с повышенной частотой сердечных сокращений. Экспертное мнение. Атмосфера. Новости кардиологии. 2020;(1):20-8.
17. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. Pulse rate and cardiovascular mortality of men and women in russia. the results of epidemiological studies. Kardiologiia. 2005;45(10):45-50. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2005;45(10):45-50.
18. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. Circ Res. 2020;126(11):1549-64. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.
19. Murkamilov I, Sabirov I, Aitbaev K, Fomin VV. The role of proinflammatory cytokines in the development of renal dysfunction. Vrach. 2020;31(2):33-7. (In Russ.) Муркамилов И., Сабиров И., Айтбаев К., Фомин В. Роль провоспалительных цитокинов в развитии почечной дисфункции. Врач. 2020;31(2):33-7. doi:10.29296/25877305-2020-02-07.
20. Murkamilov IT. The bi-directional effect of markers of inflammation and a decrease in glomerular filtration rate in chronic kidney disease. Klin Lab Diagn. 2022;67(1):37-42. (In Russ.) Муркамилов И. Т. Двунаправленное влияние маркеров воспаления и снижения скорости клубочковой фильтрации при хронической болезни почек. Клиническая лабораторная диагностика. 2022;67(1):37-42. doi:10.51620/0869-2084-2022-67-1-37-42.
21. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor-α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(5):e0195123. doi:10.1371/journal.pone.0195123.