

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Сухатерина Наталья Александровна

**НУТРИТИВНАЯ И АДИПОЦИТОКИНОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

14.01.04 – внутренние болезни

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Любовь Анатольевна Шпагина

доктор медицинских наук, доцент

Оксана Николаевна Герасименко

Новосибирск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	15
1.1 Нутритивные изменения при кардиоваскулярной патологии и хронических неспецифических заболеваниях легких.	15
1.2 Роль адипоцитокинов в нутритивных нарушениях при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких.	18
1.3 Современные подходы к диагностике и коррекции нутритивных нарушений при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких.	24
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	37
2.1 Общая характеристика исследования.	37
2.2 Дизайн исследования.	38
2.3 Общая характеристика больных.	39
2.4 Методы исследования.	40
2.4.1 Методы клинического осмотра.	41
2.4.2 Общеклинические методы исследования.	42
2.4.2.1 Лабораторные общеклинические методы исследования.	42
2.4.2.2 Инструментальные общеклинические методы исследования.	43
2.4.3 Специальные методы исследования.	45
2.4.3.1 Лабораторные специальные методы исследования.	45
2.4.3.2 Инструментальные специальные методы исследования.	50
2.5 Статистические методы анализа результатов.	52
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ.	55
3.1 Клинико-функциональная характеристика больных артериальной	

гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. . .	55
3.2 Оценка фактического питания при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.	64
3.3 Компонентный состав тела и антропометрические показатели при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.	66
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА УГЛЕВОДНОГО, БЕЛКОВОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, НУТРИТИВНЫХ ГОРМОНОВ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ.	79
4.1 Показатели углеводного, белкового и липидного обмена при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.	79
4.2 Показатели адипокинов у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.	83
4.3 Показатели цитокинов у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.	85
ГЛАВА 5 МЕЖСИСТЕМНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТАВА ТЕЛА, ЛИПИДНОГО, БЕЛКОВОГО, УГЛЕВОДНОГО И АДИПОЦИТОКИНОВОГО СПЕКТРА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ.	88
5.1 Корреляционные взаимосвязи показателей нутритивного, адипоцитокинового статуса и клинико-функциональных параметров при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.	88
5.2 Межсистемный регрессионный анализ показателей нутритивного статуса с интегральным показателем окружность талии/окружность бедер у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной	

болезнью легких.	95
5.3 Дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.	102
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	115
ВЫВОДЫ.	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	125
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Согласно данным ESH/ESC артериальная гипертензия (АГ) имеется у 30–45 % всего населения мира с резким увеличением у пожилых людей, в российской популяции распространённость АГ составляет около 40 % [158]. Распространённость хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в некоторых странах мира достигает 20 % по данным GOLD 2015 года [24], по данным Российского респираторного общества от 2014 года однозначных эпидемиологических данных о распространенности ХОБЛ в России нет.

Сочетание АГ и ХОБЛ является одним из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней, оно способствует утяжелению клинической симптоматики, что определяет необходимость поддержания контроля сочетанных форм патологии, предотвращения обострений, снижения риска развития осложнений и смерти от них, предупреждения прогрессирования заболеваний, улучшения статуса здоровья и качества жизни пациентов [117; 153; 210].

По литературным данным, частота обнаружения системной АГ у лиц, страдающих ХОБЛ, варьирует в широком диапазоне – от 6,8 до 76,3 % и составляет, в среднем, 34,3 % [66]. E. Schnabel и соавт. (2011) выявлена ассоциация высокого артериального давления и снижения функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1). Сочетание АГ и ХОБЛ негативно влияет на частоту госпитализаций и риск смерти больных [156; 200]. Ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого или среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые заболевания – артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца [114]. Предметом согласительного документа Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества стала ассоциация патологических вариантов артериальной гипертензии «non-dippers», «night-peakers» и фенотипа ХОБЛ с ночными приступами [115; 241].

Наличие взаимоотношения влияния АГ и ХОБЛ активно обсуждается в

свете нового перспективного направления в изучении ХОБЛ, касающегося вопросов фенотипирования, а сочетание ХОБЛ и АГ рассматривается как отдельный фенотип с особенностями симптоматики, течения и подходов к терапии [5; 6].

Взаимное отягощение и прогрессирование при сочетании бронхолегочных заболеваний и сердечно-сосудистой патологии основано на наличии персистирующего системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [35; 39; 73; 79], что приводит к раннему развитию кардиореспираторных осложнений [23] и способствует формированию у пациентов системных проявлений – аномалии композиции тела, гипо- и атрофии скелетных мышц [10]. Наиболее заметное воздействие на клинико-функциональные показатели пациентов ХОБЛ оказывает питательная недостаточность, ведущим признаком которой является дефицит безжировой массы тела [72]. Трофологическая недостаточность приводит к гипотрофии дыхательной и скелетной мускулатуры, нарушению дыхательной функции, прогрессированию сердечно-сосудистой патологии [104; 111]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2014 года, ожирение вносит большой вклад в развитие артериальной гипертензии, а риск сердечно-сосудистой смерти возрастает при отклонении индекса массы тела от нормы. В то же время не доказано, что избыточный индекс массы тела 25–35 кг/м² без учета этнических особенностей, метаболических изменений, окружности талии, соотношения жира и безжировой ткани является фактором риска более высокой кардио-васкулярной смертности [176]. Американской ассоциацией эндокринологов AACE/ACE в 2014 году, наряду с оценкой индекса массы тела, предложен алгоритм определения метаболического фенотипа ожирения, учитывающий количество жировой ткани, наличие и тяжесть осложнений, связанных с ожирением [127; 128].

Результаты исследований последних лет позволяют рассматривать жировую ткань не только как хранилище энергетического материала и питательных

веществ, но и как активный эндокринный и иммунный орган [271]. Адипоциты вырабатывают большое количество адипокинов и медиаторов воспаления, обладающих широким спектром нейроэндокринных и метаболических эффектов [98; 164], включая влияние на активность системного воспаления, гипоксию, развитие инсулинорезистентности и др. [55; 125; 141; 144]. Избыточная жировая масса рассматривается как фактор риска кардиоваскулярных осложнений и ухудшения функции легких у больных АГ и ХОБЛ [97; 181].

К современным методам оценки пищевого статуса пациентов относятся исследование компонентного состава тела методом биоимпедансометрии с оценкой жировой и тощей массы тела, так как при нормальном индексе массы тела у пациента может наблюдаться снижение костной и мышечной составляющих на фоне избытка жировой ткани [17; 69; 78; 90; 140] и определение уровня адипоцитокинов сыворотки крови [41; 101].

В литературе недостаточно освещены вопросы комплексной оценки пищевого статуса, профиля гормонов жировой ткани и маркёров воспаления, а также взаимосвязь этих факторов с клинико-функциональными параметрами при наличии сочетанной патологии АГ и ХОБЛ. Важной проблемой остается выявление дополнительных маркёров диагностики нутритивных и адипоцитокиновых нарушений при коморбидном варианте АГ в сочетании с ХОБЛ, так как индекс массы тела не в полной мере отражает состояние нутритивного статуса, что представляет актуальность при разработке вопросов ранней диагностики нутритивных нарушений. Вышеперечисленные положения определили цель и задачи исследования.

Степень разработанности темы диссертации

В современной литературе широко освещены вопросы нутритивных нарушений у пациентов как с артериальной гипертензией, так и с хронической обструктивной болезнью лёгких [152; 183; 201; 210; 256]. В российских и зарубежных научных исследованиях последних лет описаны особенности композитного состава тела, метаболические изменения и нарушения

адипоцитокинового статуса, характерные для больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью лёгких [122; 164; 220; 255]. Малоизученными остаются особенности нутритивного и адипоцитокинового статуса у больных в условиях сочетания артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. Ранее не проводилась комплексная оценка нутритивного статуса пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, включающая изучение клинико-функциональных и антропометрических параметров, структуры нутритивных нарушений, композитного состава тела, фактического питания, показателей липидного, углеводного и белкового спектра, адипокинов и медиаторов воспаления. Также нет работ, в которых были разработаны дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений у пациентов с коморбидным вариантом артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью охвата вышеперечисленных аспектов.

Цель исследования

На основе изучения показателей нутритивного и адипоцитокинового статуса у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких разработать дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-функциональные и антропометрические показатели, структуру нутритивных нарушений, композитный состав тела, фактическое питание, показатели липидного, углеводного и белкового спектра у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

2. Определить уровни цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- α) и адипокинов (лептина, резистина, адипонектина и лептин-связывающего

рецептора) в сыворотке крови при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

3. На основе изучения межсистемных ассоциаций соотношения ОТ/ОБ с клинико-функциональными, антропометрическими параметрами, показателями компонентного состава тела, липидного, углеводного и белкового обмена, адипоцитокинового статуса разработать дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка нутритивного статуса пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в виде изучения клинико-функциональных параметров, компонентного состава тела, показателей липидного, углеводного, белкового, адипокинового и цитокинового спектра, в зависимости от структуры нутритивных нарушений, что позволило выявить в коморбидной группе артериальной гипертензии и ХОБЛ преобладание частоты избыточной массы тела с висцеральным типом распределения жировой ткани, нарушения компонентного состава тела в виде повышения нормированной по росту жировой массы и внеклеточной жидкости на фоне дефицита активно-клеточной массы и уменьшения фазового угла.

Выявлено, что артериальная гипертензия в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких характеризуется выраженными метаболическими изменениями в виде нарушения показателей липидного спектра (повышения ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, триглицеридов и индекса атерогенности на фоне снижения ХС ЛПВП), увеличения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и снижения белковой фракции преальбумина.

При сочетанном варианте артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких определены наиболее значимые нарушения адипокинового статуса в виде повышения концентрации лептина и резистина на фоне снижения лептин-связывающего рецептора и адипонектина. У пациентов с

АГ, в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, выявлено повышение в крови концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α).

Определено, что наиболее значимым диагностическим показателем нарушений нутритивного статуса у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, является соотношение окружности талии к окружности бёдер, в связи с выявленными его тесными корреляциями индекса ОТ/ОБ с частотой «non-dippers», ОФВ1, показателем нормированной по росту жировой массы и активно-клеточной массы, значением фазового угла, концентрацией преальбумина, индексом атерогенности, индексом НОМА-IR, уровнем лептина, лептин-связывающего рецептора, резистина и адипонектина, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α .

На основе межсистемного регрессионного анализа с построением математической модели разработаны дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений при артериальной гипертензии в сочетании с ХОБЛ в виде: нормализованной по росту жировой массы, активно-клеточной массы, индекса атерогенности, концентрации лептин-связывающего рецептора и ИЛ-18.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обоснована необходимость комплексного подхода к оценке нутритивного статуса у пациентов с коморбидным вариантом артериальной гипертензии и ХОБЛ, включающего антропометрическое обследование с расчётом индекса ОТ/ОБ, определение композитного состава тела, показателей липидного, углеводного, белкового спектра, уровня адипокинов (лептина и лептин-связывающего рецептора, резистина, адипонектина) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α).

На основе изучения показателей нутритивного и адипоцитокинового статуса алгоритм диагностики нутритивных нарушений у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких дополнен критериями: нормализованная по росту жировая масса тела, активно-клеточная масса,

индекс атерогенности, концентрация лептин-связывающего рецептора и ИЛ-18.

Методология и методы диссертационного исследования

Настоящая работа выполнена согласно принципам доказательной медицины. Основой методологии диссертационной работы стали данные ранее проведённых российских и зарубежных исследований и последовательное применение методов научного познания. В ходе работы были применены клинические методы исследования (осмотр, антропометрия, биоимпедансометрия, функциональные исследования), лабораторные (оценка показателей липидного, углеводного, белкового обмена, концентрации адипокинов и провоспалительных цитокинов) и стандартные статистические методы.

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику терапевтического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», ГБУЗ НСО «Государственный областной клинический диагностический центр», ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер»; в учебный процесс кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

По материалам диссертации оформлено учебное пособие «Оценка нутритивного статуса и модифицирующая диетотерапия в клинике внутренних болезней» (Новосибирск, 2016), рекомендованное Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» (№ 13/05.05-21 от 07.09.2015).

Положения, выносимые на защиту

1. Для больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких характерно преобладание избыточной массы тела

с висцеральным типом распределения жировой ткани, нарушение композитного состава тела в виде повышения нормированной по росту жировой массы тела, избытка внеклеточной жидкости в условиях дефицита активной клеточной массы, снижения фазового угла с метаболическими нарушениями в виде дислипидемии (увеличения концентрации в крови ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, триглицеридов, индекса атерогенности на фоне уменьшения ХС ЛПВП), повышения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и снижения белковой фракции преальбумина.

2. Сочетание артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких характеризуется повышением концентрации в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- α) и нарушением гормональной активности жировой ткани в виде повышения уровня лептина и резистина на фоне снижения лептин-связывающего рецептора и адипонектина.

3. В группе артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких определяются наиболее тесные межсистемные ассоциации индекса ОТ/ОБ с показателями ОФВ1, частотой типа суточного профиля артериального давления (СПАД) «non-dippers», нормированной по росту жировой массой, активной клеточной массой, фазовым углом, индексом атерогенности и индексом НОМА-IR, концентрацией преальбумина, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , лептина, лептин-связывающего рецептора, резистина и адипонектина, что позволяет разработать дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений.

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным количеством пациентов и формированием групп сравнения (188 мужчин, из которых 27 человек – группа контроля, 54 пациента с артериальной гипертензией, 52 пациента с хронической обструктивной болезнью легких и 55 пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ХОБЛ), использованием апробированных лабораторных и инструментальных методов, сертифицированных наборов реагентов,

применением современной компьютерной программы для статистической обработки полученных данных.

Апробация материалов диссертационной работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: 8-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации и клинического питания» (Новосибирск, 2015); ежегодном международном Форуме «Питание и здоровье» (Москва, 2014); 8-ом Всероссийском конгрессе с международным участием «Профессия и Здоровье» (Новосибирск, 2015); 5-ом Всероссийском симпозиуме с международным участием «Питание и здоровье» (Екатеринбург, 2015); научно-практической конференции «Лечебное питание: актуальные вопросы» (Казань, 2015); 7-ом Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра» (Москва, 2016); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации: инновационные технологии, диетология, традиционные аспекты» (Новосибирск, 2016); 16-ом Всероссийском конгрессе нутрициологов и диетологов с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи» (Москва, 2016).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201463369.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 статей в

научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 273 источниками, из которых 107 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 28 таблиц и 7 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал исследований собран, обработан и проанализирован лично автором. Автором лично проведен анализ литературы по теме диссертационной работы, осуществлялся осмотр пациентов, объективное и антропометрическое обследование. Сбор клинических материалов, статистическая обработка данных и анализ полученных результатов, а также написание работы выполнено лично автором. Выполнение биоимпедансометрии и определение лабораторных показателей осуществлялось автором совместно с сотрудниками функционального кабинета и лаборатории ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2».

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий кафедрой – д. м. н., профессор Л. А. Шпагина).

*Автор выражает искренние слова благодарности научным руководителям:
д. м. н., профессору Л. А. Шпагиной и д. м. н., доценту О. Н. Герасименко.*

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Нутритивные изменения при кардиоваскулярной патологии и хронических неспецифических заболеваниях легких

К наиболее часто встречающимся нутритивным нарушениям при АГ относятся: избыточная масса тела, нарушения липидного обмена, инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена [43; 142; 256].

Материалы проспективных наблюдений подтверждают существование нелинейных связей между индексом массы тела и сердечно-сосудистой смертностью, имеющих форму буквы U, так в многочисленных исследованиях показана связь ожирения с развитием АГ [105; 250], в то же время ряд работ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе АГ и риске её осложнений при низком индексе массы тела [130].

С. В. Недогода, А. А. Ледяева, Е. В. Чумачок (2011) показали положительную корреляцию избытка массы тела с дисфункцией эндотелия, активизацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadреналовой системы (САС), усилением реабсорбции натрия в канальцах нефрона, задержкой жидкости и гиперволемии, ночным апноэ. Во многих исследованиях выявлена взаимосвязь избытка массы тела с гиподинамией и риском тромбообразования [25; 80; 205].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов пересмотра 2012 г., риск сердечно-сосудистых событий зависит, как от индекса массы тела (ИМТ), так и от типа ожирения. В проспективных исследованиях показана высокая взаимосвязь соотношения окружности талии и окружности бёдер (ОТ/ОБ) с риском сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной патологии, а также сахарного диабета [233; 235]. В тоже время, имеются работы, показавшие положительное влияние небольшого повышения ИМТ на прогноз заболевания при АГ [183; 197].

У пациентов с АГ часто встречаются нарушения в липидограмме

(гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, повышение индекса атерогенности), что является дополнительным фактором риска ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни [142; 201]. Ожирение представляет компонент кластера атерогенных факторов, включающего инсулинорезистентность и дислипидемию [250].

В условиях эндотелиальной дисфункции в интиме сосудов происходит накопление и модификация ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП [57; 133], активизируется пролиферация моноцитов и эндотелиоцитов, увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов [126; 129; 261]. Модифицированный в результате перекисного окисления ХС ЛПНП обладает высокой проатерогенной активностью, его фагоцитируют макрофаги, преобразовываясь в пенистые клетки, что способствует атеросклеротическому процессу [61; 102; 219]. Также для пациентов в условиях персистирующей воспалительной реакции и избытка жировой ткани характерно снижение ХС ЛПВП, который транспортирует холестерин из стенки эндотелия для экскреции из организма [48; 89; 179].

Наличие у пациентов с АГ избыточной жировой ткани часто сочетается с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [256]. В исследованиях показана взаимосвязь между формированием инсулинорезистентности, нарушением липидного спектра и хроническим системным воспалением [145]. Катехоламины САС у пациентов с АГ стимулируют гликогенолиз и глюконеогенез в печени и ингибируют высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы и нарушают утилизацию глюкозы миоцитами [187; 203]. Определяющую роль в развитии инсулинорезистентности играет дисфункция жировой ткани [21; 60; 231]. Длительная гиперинсулинемия через стимуляцию тонуса САС, за счет интенсификации реабсорбции натрия и задержки воды, способствует вазоконстрикции и активации РААС, увеличению объема циркулирующей крови [55; 105; 144]. В то же время, РААС регулирует системное артериальное давление, повышает активность остеобластов и подавляет активность остеокластов, что способствует изменению компонентного состава тела. Компоненты РААС, в частности, ангиотензин II, стимулируют пролиферацию,

апоптоз клеток, образование активных форм кислорода, воспаление, фиброгенез и структурное ремоделирование тканей [22; 42]. Активно изучается вопрос роли оксидативного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности [74; 120; 121].

Пациенты с ХОБЛ имеют многочисленные внелегочные проявления заболевания, обусловленные системным эффектом хронического воспаления. В первую очередь это касается дисфункции скелетных мышц, что вносит вклад в снижение толерантности к физическим нагрузкам и развитию остеопороза [152].

Для пациентов с ХОБЛ характерно развитие белково-энергетического дефицита, снижение скелетно-мышечной и костной массы тела, причем данные изменения имеют прямую корреляцию со стадией заболевания и степенью дыхательной недостаточности [1; 202; 216]. При эмфизематозном фенотипе ХОБЛ у пациентов чаще встречается питательная недостаточность, оказывающая наиболее заметное негативное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов с ХОБЛ [1]. Потеря тощей массы тела происходит преимущественно за счёт мышечного компонента уже при I стадии ХОБЛ, наиболее значимое снижение тощей массы тела установлено при III стадии заболевания [17]. Трофологическая недостаточность приводит к гипотрофии дыхательной и скелетной мускулатуры, нарушению дыхательной функции, прогрессированию сердечно-сосудистой патологии [104]. Для ХОБЛ характерно развитие белковой недостаточности с дефицитом общего белка и белковых фракций, что оказывает значительное влияние на характер течения заболевания, частоту обострений и клинический прогноз [202; 216].

У больных ХОБЛ подтверждено участие провоспалительного фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в развитии кахексии. Увеличение уровня ФНО- α коррелирует с тяжестью течения ХОБЛ и степенью снижения тощей массы тела, оно также активизирует липолиз и приводит к уменьшению жировой ткани [180]. Высокое содержание в сыворотке крови ФНО- α способствует увеличению степени питательной недостаточности в период ремиссии ХОБЛ, а в период обострения основную роль в развитии кахексии играет интерлейкин-6 [141].

Помимо персистирующего системного воспаления к причинам развития дефицита мышечной массы при ХОБЛ относят повышение расхода дыхательной мускулатурой энергии [18].

По некоторым данным, для пациентов с ХОБЛ также характерна умеренная дислипидемия, выражающаяся в повышении концентрации проатерогенных липопротеидов [108]. Согласно данным различных авторов, ХОБЛ у 2–16 % больных сочетается с инсулинорезистентностью [124; 236], что также рассматривается, как фактор риска быстрого прогрессирования и тяжелого течения ХОБЛ и развития сахарного диабета [91; 146; 175].

Взаимное отягощение при сочетании бронхолегочных заболеваний и кардиоваскулярной патологии приводит к ускоренному прогрессированию дыхательной, коронарной и сердечной недостаточности, развитию системных осложнений, включающих нутритивные нарушения [23; 53; 93].

1.2 Роль адипоцитокинов в нутритивных нарушениях при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких

Жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, синтезирующий и депонирующий большое количество провоспалительных цитокинов, гормонов и нейромедиаторов [13; 105]. Особое внимание уделяется «дисфункции жировой ткани», ответственной за развитие метаболических нарушений и различных заболеваний [271]. Адипоциты секретируют гормоны жировой ткани [95], а стромоваскулярная часть жировой ткани образует: интерлейкины-6 и -18, ингибитор активатора плазминогена-1, ФНО- α [4; 236].

Висцеральная жировая ткань, за счет своей гормональной активности, оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, участвует в формировании эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса [247], инсулинорезистентности, тромбообразовании, атерогенезе за счет адипокинов [59; 63].

Адипоцитокины обладают широким спектром нейроэндокринных и

метаболических эффектов [164]. Некоторые из адипоцитокинов усугубляют системное воспаление, гипоксию, способствуют нарушению чувствительности периферических тканей к инсулину [141], оказывают влияние на аппетит, энергетический обмен, обмен глюкозы и липидов, воспаление, ангиогенез, пролиферацию клеток, атеросклеротические процессы.

Молекулы адипоцитокинов рассматриваются как маркёры риска развития заболеваний, ассоциированных с избытком жировой массы тела [3; 21]. В настоящее время особое внимание уделяется лептину, адипонектину и резистину [260; 269]. В исследованиях показана прямая корреляционная связь между концентрацией адипонектина и чувствительностью тканей к инсулину [7; 256], в то время, как повышение уровня резистина и лептина способствует развитию инсулинорезистентности [187; 203; 260].

Важная роль в развитие метаболических нарушений при АГ и ХОБЛ отводится лептину, участвующему в регуляции ряда гормональных процессов и секретируемому клетками жировой ткани, поперечнополосатой скелетной и гладкомышечной мускулатурой желудка [96; 213].

У лиц с избытком жировой ткани усиливается синтез лептина, снижается функция лептиновых рецепторов в гипоталамусе, что приводит к блокаде чувства насыщения при потреблении пищи [18]. К гиперлептинемии приводят повышение уровня инсулина и медиаторов воспаления [23]. Лептин стимулирует образование таких провоспалительных маркёров, как ФНО- α , ИЛ-18 и ИЛ-6, усиливает образование свободных радикалов, стимулирует синтез СРБ в клетках печени [2; 3].

Лептин оказывает влияние на периферическую и центральную регуляцию энергетического баланса и метаболизма, влияет на атерогенез, неоангиогенез и тромбообразование, активирует воспаление в сосудах, оксидативный стресс, гипертрофию мышечного слоя сосудов [3; 269], принимает участие в формировании инсулинорезистентности, стимулирует высвобождение цитокинов из макрофагов, подавляет активность Т-клеточного иммунитета [2]. В тоже время, лептин выступает как медиатор дифференцировки липофибробластов в нормальные фибробласты и синтеза фосфолипидов легочного сурфактанта,

выполняет иммуномодуляторную функцию [82]. Лептин подаёт сигнал в гипоталамус посредством активизации лептиновых Ob-Rc, Ob-Rd и Ob-Rf рецепторов периферических тканей [265]. Воздействуя на центры гипоталамуса, лептин усиливает термогенез в адипоцитах, подавляет синтез инсулина, повышает тонус симпатической нервной системы, замедляет транспорт глюкозы в клетку [118]. В настоящее время активно изучается влияние лептина на процессы воспаления [221; 222; 269]. Лептин активизирует липопротеинлипазы, способствует накоплению ЛПНП в пенистых клетках и ускоряет формирование атеросклеротических бляшек [41].

При ожирении возникает компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, что, по механизму обратной связи, приводит к лептинорезистентности и гиперлептинемии [221]. В норме лептин увеличивает чувствительность тканей к инсулину, но у лиц с избыточной массой тела формируется лептинорезистентность в гипоталамусе и на периферии, и в β -клетках поджелудочной железы, что приводит к гиперинсулинемии [54].

В условиях гиперлептинемии происходит активация агрегации тромбоцитов, выявляется прямая взаимосвязь уровня лептина с уровнем фибриногена, фактором Виллебранда, поэтому повышенный уровень лептина увеличивает риск тромбообразования [213]. Согласно данным Knudson J. D., Dincer U. D., Zang C. et al. (2005), избыток лептина в крови уменьшает NO-зависимую вазодилатацию.

Гиперлептинемия приводит к активации симпатической нервной системы [2]. Повышенная симпатическая активность у тучных пациентов способствует реализации эффектов РААС и гиперсекреции ренина, также повышается выработка адипоцитами ангиотензиногена, что способствует стойкому повышению АД [13]. Под действием лептина усиливается пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, стимулируется синтез вазоконстриктора эндотелина-1, идет образование гидроксиапатита, вызывающего кальцификацию сосудистой стенки [3; 269].

У пациентов с ХОБЛ в связи с гиперактивацией САС, наличием

гиперкапнии, большой концентрацией провоспалительных цитокинов количество лептина снижено [18]. При ХОБЛ формируется уменьшение рецепторов к лептину в подкожной жировой клетчатке и их исчезновение в миоцитах, а чувствительность клеток кожи и скелетной мускулатуры к адипонектину повышается [72; 143].

Развитие ХОБЛ сопровождается изменением локализации рецепторов к адипокинам в виде их исчезновения в клетках поперечно-полосатой мускулатуры, а также в уменьшении экспрессии к лептину и повышении к адипонектину 1 типа в тканях кожи [72].

Резистин («гормон инсулинорезистентности») синтезируется преадипоцитами, а также адипоцитами и макрофагами [171]. В настоящее время резистин рассматривается как маркер ожирения, системного воспаления, атеросклероза, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [4; 82].

Резистин является антагонистом инсулина, в результате его действия уменьшается захват глюкозы тканями [251; 273]. В экспериментальных исследованиях показано, что введение рекомбинантного резистина приводит к нарушениям углеводного обмена [172]. Концентрация резистина повышается при дифференцировке адипоцитов, но, в то же время резистин угнетает адипогенез [234].

Резистин стимулирует механизмы воспаления, активацию эндотелия и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, является маркером и этиологическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии [264]. В исследованиях М. А. Ермаковой, Л. А. Шпагиной (2014), Л. В. Журавлевой, Н. В. Сокольниковой (2014) выявлено повышение концентрации резистина у пациентов с АГ и прямой корреляцией его уровня с показателями инсулинорезистентности.

Адипонектин синтезируется бурой жировой тканью, обладает противовоспалительными, антиатерогенными, антипролиферативными свойствами, повышает чувствительность тканей к инсулину [2]. Концентрация адипонектина снижается у лиц с избыточно массой тела, особенно при

абдоминальном ожирении [194].

Адипонектин ингибирует дифференцировку преадипоцитов, регулирует образование жировой массы, принимает участие в энергетическом обмене, воспалении, клеточной пролиферации, ремоделировании тканей [173]. Адипонектин обладает противовоспалительной активностью и замедляет атерогенез [3], участвует в процессе глюконеогенеза, утилизации глюкозы, стимулирует окисление жирных кислот в скелетных мышцах, катаболизм жиров, замедляет развитие эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности и повышения массы тела [194].

Адипонектин циркулирует в сосудистом русле, взаимодействует с периферическими рецепторами типа Adipo 1 (мышцы и эндотелиоциты) и типа Adipo 2 (печень), что приводит к повышению утилизации глюкозы, усилению перекисного окисления жирных кислот и угнетению глюконеогенеза в гепатоцитах [179; 194]. При снижении количества рецепторов Adipo 1 в эндотелиоцитах снижается продукция NO, что приводит к вазодилатации и нарушению сосудистого тонуса. Адипонектин подавляет экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками, замедляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, блокирует синтез металлопротеиназ, замедляя атерогенез и неоангиогенез [3].

Адипонектин уменьшает накопление липидов в макрофагах, подавляя их трансформацию в пенистые клетки, снижает уровень ЛПНП крови [270]. Он также оказывает влияние на периферические рецепторы, расположенные на мембране тромбоцитов, уменьшая их агрегацию, и оказывает антитромботический эффект. Адипонектин, стимулируя периферические рецепторы в гепатоцитах, скелетных мышцах, усиливает их чувствительность к инсулину, уменьшая инсулинорезистентность [2; 3]. Провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-6, ИЛ-18 уменьшают секрецию адипонектина [163]. У лиц с избытком жировой массы тела выявляется дисбаланс в адипоцитокиновом статусе, что усугубляет нутритивные нарушения у пациентов с кардиоваскулярной и бронхолегочной патологией [164; 207].

Гипоадипонектинемия приводит к активизации РААС, уровень адипонектина снижен у людей с артериальной гипертензией [202; 214; 216].

В последние годы большое внимание уделяется вопросу о роли оксидативного стресса при АГ и ХОБЛ, изучаются вопросы липопероксидации и окислительной модификации белков у данной категории больных [122; 223]. Основная роль отводится свободным радикалам и активным формам кислорода, которые осуществляют окислительное повреждение белков, липидов, нуклеиновых кислот, плазматических мембран клеток и органелл, вызывают агрегацию белков, способствуют активации макрофагов и нейтрофилов и выделению ими медиаторов воспаления [37; 50; 92; 126].

При хроническом субклиническом системном воспалении отмечается повышение в крови концентрации провоспалительных цитокинов [96]. Одним из источников продукции провоспалительных цитокинов является жировая ткань, которая синтезирует интерлейкины, С-реактивный белок, ФНО- α , фибриноген, лептин с одновременным подавлением выработки адипонектина [214]. Цитокины вызывают локальную воспалительную реакцию в артериальной стенке, способствуя ремоделированию сосудистой стенки, нестабильности атеросклеротических бляшек, активации тромбообразования, что приводит к усугублению сердечно-сосудистой патологии и повышению кардиоваскулярного риска [190].

В многочисленных исследованиях показаны достоверные ассоциации провоспалительных цитокинов с вероятностью сердечно-сосудистых событий [64; 162], а также – с гипергликемией [227]. Выявлена положительная корреляция между экспрессией ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и ИМТ, систолическим АД, развитием инсулинорезистентности [96]. ФНО- α активизирует продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, окиси азота, реактивных форм кислорода, простагландинов и лейкотриенов, молекул адгезии. При ХОБЛ, в условиях хронического воспаления, медиаторы воспаления синтезируются альвеолярными макрофагами и способствуют формированию эмфиземы. Под воздействием медиаторов воспаления (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) происходит

активация нейтрофилов и макрофагов с последующим образованием активных форм кислорода и протеаз, что усугубляет воспаление [255].

К основным медиаторам воспаления относятся интерлейкины-1, 2, 6, 8, 9, 12, 18, матриксные металлопротеиназы, С-реактивный белок, гомоцистеин, фактор некроза опухоли- α и другие [23; 211; 245]. Медиаторы воспаления вызывают генерализованную активацию эндотелиальных клеток, которые синтезируют биологически активные вещества, оказывающие системные эффекты [80; 84; 126], так, в исследованиях Nussbaumer-Ochsner Y. и соавторов (2011), доказана значительная роль хронического системного воспаления в формировании нарушений нутритивного статуса у пациентов с кардиоваскулярной и бронхолегочной патологией.

Медиаторы воспаления и продукты оксидативного стресса вызывают изменения в скелетной мускулатуре, ведущие к дистрофии миоцитов и потере мышечной массы [94; 117; 122; 152]. Окисленные ЛПНП, участвующие в развитии атеросклеротического изменения сосудов, активизируют минерализацию костными остеобластами и остеобластоподобными клетками сосудистой стенки [67; 74; 192; 249]. Оксидативный стресс опосредует также нарушение углеводного обмена [83; 220].

1.3 Современные подходы к диагностике и коррекции нутритивных нарушений при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких

Нутритивный статус описывается через две составляющие: тощую массу тела, включающую в себя мышечный, костный и другие компоненты, а также жировую ткань [17; 81].

Современная диагностика нарушений нутритивного статуса основана на антропометрии, определении состава тела и лабораторной диагностике [229]. Методы оценки нутритивного статуса включают: сбор клинико-анамнестических данных (анкетно-опросный метод); антропометрические методы оценки;

лабораторные методы оценки; оценку фактического питания; комплексные методы [12; 103; 131].

Нутритивный статус человека можно представить при помощи следующей формулы [90]

$$MT = ЖМТ + БМТ,$$

где МТ – масса тела;

ЖМТ – жировая масса тела;

БМТ – безжировая (тощая) масса тела.

Жировая масса (масса всех липидов) состоит из существенного жира, входящего в белково-липидный комплекс большинства клеток организма, и несущественного жира (триглицериды) [77].

Нормировка значений ЖМТ и БМТ на квадрат длины тела даёт индексы жировой (иЖМТ) и безжировой массы тела (иБМТ) [90]:

$$\text{иБМТ} = \text{безжировая (тощая) масса тела} / \text{длина тела (см)}^2$$

$$\text{иЖМТ} = \text{жировая масса тела} / \text{длина тела (см)}^2$$

Slinde F. et al. в 2005 году опубликовали данные, в которых была выявлена обратная зависимость выживаемости больных ХОБЛ от иБМТ, показано, что ИМТ и иБМТ являются независимыми предикторами летальности.

Тощая масса тела в своей структуре имеет два компонента: скелетно-мышечная масса (СММ) и активная клеточная масса (АКМ). СММ характеризует физическое развитие индивида, величина его индекса является предиктором летальности у больных ХОБЛ [226]. АКМ представлена клетками, потребляющими основную часть кислорода и энергии и производящими метаболическую работу. Процентная доля АКМ в тощей массе дает оценку функционального состояния тощей массы [254].

Клинико-анамнестические методики исследования нутритивного статуса включают в себя сбор анамнеза и физикальный осмотр больного. Для быстрого выяснения данных о характере изменения массы тела, пищевом поведении, тяжести заболевания предложены различные опросники и анкеты [36]. По данным

диетanamнеза выявляется характер питания, адекватность потребления пищевых веществ, оценивается динамика массы тела [131].

Адекватность питания может быть оценена скрининговыми инструментами: Malnutrition Screening Tool; Malnutrition Universal Screening Tool; Subjective Global Assessment; MINI Nutritional Assessment; Nutritional Risk Index; опросник DETERMINE; опросник Short Nutritional Assessment Questionnaire – SNAQ и т. д. [148].

К наиболее распространенным антропометрическим индексам оценки нутритивного статуса относятся индекс Кетле, окружность талии, окружность бедер и их соотношение.

1. Индекс массы тела (ИМТ, индекс Кетле, $\text{кг}/\text{м}^2$) = $\text{вес}/\text{рост}^2$.

Для взрослых людей используется Международная классификация значений ИМТ ВОЗ 2007 года [15; 107; 144].

Низкие значения ИМТ ассоциированы с повышенной смертностью от хронических болезней лёгких, а высокие значения с избытком жирового компонента тела, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями [167].

Также рассчитывается процент отклонения массы тела больного от рекомендуемой массы тела (РМТ) [147].

РМТ вычисляется по формулам:

Для женщин – 45 кг на первые 152 см роста и по 0,9 кг на каждый сантиметр сверх 152 см;

Для мужчин – 48 кг на первые 152 см роста и по 1,1 кг на каждый сантиметр сверх 152 см.

Показатель отклонения фактической массы тела (ПОМТ) от рекомендуемой массы тела, выраженный в % определяется по формуле

$$\text{ПОМТ} = \text{ФМТ (кг)}/\text{РМТ (кг)} \times 100 \%,$$

где ПОМТ – показатель отклонения фактической массы тела;

ФМТ – фактическая масса тела;

РМТ – расчетная масса тела.

Нормальными значениями ПОМТ принимаются 90–110 %.

2. Измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), определение отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

Согласно ВОЗ 2008, нормальными считаются значения ОТ, не превышающие 80 см у женщин и 94 см у мужчин. При оценке риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний имеет значение распределение жировой ткани. Наиболее значимым считается центральный (висцеральный, абдоминальный) тип отложения жировой массы. Для определения типа распределения жировой массы используется ОТ/ОБ [67]. Критерием абдоминального ожирения по ВОЗ 2008 являются значения ОТ/ОБ выше 0,90 у мужчин и 0,85 у женщин.

3. Измерение компонентного состава тела (калиперометрия, биоимпедансометрия).

При калиперометрии с помощью калипера (адипометра) измеряются кожно-жировые складки в четырех стандартных точках: на уровне средней трети плеча над бицепсом, над трицепсом, на уровне нижнего угла лопатки, в правой паховой области на 2 см выше средней пупартовой связки. Затем высчитывается сумма всех 4 складок и определяется жировая масса тела по расчетным формулам. Тощая масса тела определяется путем вычитания из общей массы тела массы жировой ткани [77]

$$D = d \times S \times K,$$

где D – жировая масса (в кг);

d – средняя толщина подкожно жирового слоя вместе с кожей (в см) = $(d1 + d2 + d3 + d4)/8$,

где d1 – над трицепсом;

d2 – над бицепсом;

d3 – над лопаткой;

d4 – на животе;

S – поверхность тела = $M^{0,425} \times P^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4}$,

где M – масса (в кг),

P – рост (в см);

K – полученная экспериментальным путем константа, равная 1,3 [28].

Наиболее распространенным методом оценки компонентного состава тела в клинической практике является неинвазивный биоимпедансный анализ, основанный на измерении электрического сопротивления тела. Программное обеспечение биоимпедансного анализатора рассчитывает абсолютные и относительные значения жировой и тощей массы, объем и распределение жидкости в организме [106].

Метод биоэлектрического импеданса основан на оценке распределения водных объемов, определение состава тела основано на большей проводимости тощей массы тела в сравнении с жировой массой тела, биоимпедансный анализ состава тела позволяет оценить состояние белкового, жирового и водного обмена, интенсивность метаболических процессов, сопоставить их с интервалами нормальных значений признаков, оценить резервные возможности организма и риски заболеваний [90].

Электрический импеданс Z биологических тканей имеет два компонента – активное R и реактивное X_c сопротивления, модули которых связаны соотношением $Z^2 = R^2 + X_c^2$. Субстратом активного сопротивления являются клеточная и внеклеточная жидкости, обладающие ионным механизмом проводимости, а реактивного сопротивления – клеточные мембраны. Биоимпедансный анализ состава тела основан на различиях удельного электрического сопротивления биологических тканей ввиду разного содержания в них жидкости и электролитов. Для оценки функционального состояния организма, интенсивности обменных процессов и нарушений нутритивного статуса в биоимпедансном анализе используется величина фазового угла импеданса, определяемая как арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений. По величине реактивной составляющей импеданса рассчитывают основной обмен (ОО) и активную клеточную массу [90].

Параметры компонентного состава тела, определяемые методом биоимпедансометрии:

- жировая масса тела (ЖМТ) – выявление избытка или недостатка абсолютного количества жира в теле;
- тощая масса (ТМ) – характеристика развития безжировой (тощей) массы, выявление катаболических сдвигов;
- активно-клеточная масса (АКМ) – классификация достаточности белковой компоненты питания;
- скелетно-мышечная масса (СММ) – характеристика развития скелетно-мышечной ткани;
- общая жидкость (ОЖ), внутриклеточная и внеклеточная жидкость – характеристика состояния гидратации тела, выявление избытка и дефицита жидкости в организме.

Для оценки нутритивного статуса также используется определение концентрации показателей белкового, липидного и углеводного обмена, иммунологические показатели, показатели функции жировой ткани, обеспеченность витаминами, макро- и микроэлементами, антиоксидантный статус, микробиоценоз кишечника и генетическое исследование [30; 106].

В оценке нутритивного статуса большое значение придаётся показателям функции жировой ткани, особое уделяется адипокинам, которые рассматриваются как звенья в цепи патогенеза нарушений углеводного и липидного обменов, развитию кардиоваскулярных заболеваний, инсулинорезистентности, ожирения [4].

К методам оценки фактического питания относятся методы: 24-часового воспроизведения питания; непосредственной регистрации потребляемой пищи (взвешивания); анализа частоты потребления пищи [85].

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.08.2003 № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» оценка пищевого статуса производится по следующим показателям: антропометрические данные: рост, масса тела, ИМТ, окружность плеча, измерение кожно-жировой складки трицепса; биохимические показатели: общий

белок, альбумин, трансферрин; иммунологические показатели: общее количество лимфоцитов.

В настоящее время наиболее часто пищевой статус оценивается при помощи системы многоуровневой диагностики нарушений пищевого статуса «Нутритест ИП-3», разработанной НИИ питания РАМН, включающей в себя: оценку фактического питания с помощью компьютерной программы-опросника «Анализ состояния питания человека» НИИ питания РАМН, 2003–2005; антропометрическое исследование, определение масса тела, окружность талии, окружность бедер, индекс ОТ/ОБ, индекс массы тела; исследование компонентного состава тела методом биоимпедансометрии; исследование энергозатрат покоя методом непрямой респираторной калориметрии [103; 131].

Методы коррекции нутритивных нарушений включают широкий блок мероприятий, первым из которых является изменение образа жизни: уменьшение калорийности пищи за счет увеличения продуктов с высоким содержанием растительных волокон; применение продуктов питания, обладающих противовоспалительным действием; регулярная умеренная физическая активность.

В 2009 году опубликованы данные Diabetes Prevention Study, в котором принимали участие 406 пациентов с ожирением, в течение года получающие комбинацию гипокалорийной диеты с умеренными физическими нагрузками. Это привело к достоверному снижению ИМТ, кардиоваскулярного риска и уровня СРБ и ИЛ-6, ИЛ-18. Уменьшение количества жировой ткани, особенно висцерального, приводит к снижению уровня медиаторов воспаления, как в крови, так и в жировой ткани [109; 136; 164].

Ограничение калорийности пищи уменьшает воспаление в жировой ткани и снижает уровень маркеров воспаления в крови [123]. Снижение калорийности пищи на 20 % от исходной в течение 12 месяцев у лиц без ожирения привело к уменьшению висцерального жира и уровня воспалительных цитокинов крови, уменьшению инсулинорезистентности и секреции адипонектина [169].

По данным обзора более 280 клинических исследований, проведенных с 1950 по 2008 г., показано, что высокое потребление растительной пищи, мононенасыщенных жиров, преимущественно не рафинированных растительных масел, рыбы, при низком потреблении продуктов животного происхождения и насыщенных жиров, уменьшает заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [169].

Употребление продуктов, содержащих длинноцепочные полиненасыщенные омега-3-жирные кислоты, снижает уровень ХС ЛПОНП, адгезию тромбоцитов, частоту сердечных сокращений, артериальное давление, вазоконстрикторное действие ангиотензина, улучшает метаболический статус и оказывает противовоспалительное действие, уменьшает инфильтрацию жировой ткани макрофагами [163].

Противовоспалительными свойствами обладают также биофлавоноиды и полифенолы (нарингенин и гесперидин), которые угнетают образование свободных радикалов кислорода, предупреждают окислительный и воспалительный стресс, подавляют активность внутриклеточных киназ, повышая чувствительность периферических тканей к инсулину [26].

Гиподинамия сопровождается субклиническим системным воспалением, повышением уровня СРБ и ФНО- α , в то время, как регулярная физическая активность снижает уровень воспалительных цитокинов [199]. Адекватная физическая активность повышает уровень адипонектина, угнетающего воспалительный процесс в жировой ткани [162; 163].

Многие исследования подтверждают эффективность физических тренировок не только в уменьшении массы жировой ткани и коррекции дефицита тощей массы тела, но и в уменьшении одышки при ХОБЛ и увеличении толерантности к физическим нагрузкам [266]. Рекомендованы как индивидуальные, так и групповые тренировки, причем, для занятий в группах, характерны большая удовлетворенность пациентов от тренировок и более длительная приверженность пациентов к активному образу жизни [267].

Комбинация силовых и аэробных нагрузок приводит к более выраженному

увеличению силы и переносимости физических нагрузок, а также более длительному сохранению полученных результатов [198].

Для коррекции нутритивных нарушений используются различные классы медикаментозных средств [163]: противовоспалительные препараты (салицилаты, ингибиторы провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6); препараты, используемые для лечения ожирения (орлистат, сибутрамин, ингибиторы каннабиноид-1 рецепторов эндоканнабиноидной системы); препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину (метформин, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4); антигиперлипидемические препараты (статины, фибраты, омега-3-жирные кислоты); антигипертензивные препараты (антагонисты альдостерона, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы).

Прием ацетилсалициловой кислоты улучшает функциональное состояние жировой ткани, уменьшает инсулинорезистентность, снижает уровень свободных жирных кислот, повышает секрецию адипонектина [262].

Салицилаты угнетают ингибирования циклооксигеназы 2, подавляют Inhibitor of kappa kinase β , угнетают фосфорилирование ингибитора нуклеарного фактора транскрипции, тем самым препятствуя продукции провоспалительных цитокинов. Также салицилаты повышают продукцию PPAR- γ , что уменьшает активность воспалительного процесса. Ингибиторы ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, также оказывают позитивное влияние на функционирование жировой ткани [268].

Орлистат угнетает активность кишечной липазы, снижая, таким образом, всасывания экзогенных жиров. По данным мета-анализа, 16 исследований, включавших более 10 600 человек, прием препарата орлистат приводит к снижению массы тела в среднем на 2,9 кг; 5 % массы тела потеряли 21 % больных, 10–12 % больных; частота развития сахарного диабета уменьшилась с 9 до 6,2 % [70; 224]. Показано, что орлистат не оказывает влияния на уровень адипонектина и лептина, но уровень резистина снижался на 36 %, спустя

6 месяцев лечения, а также уменьшались концентрации СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α [31; 71].

Сибутрамин является ингибитором обратного захвата нервными окончаниями серотонина и норадреналина. На фоне его приёма у пациентов отмечается снижение концентрации ФНО- α , ИЛ-6, СРБ, резистина и лептина, а также повышение уровня адипонектина [235]. Однако, доказано влияние сибутрамина на повышение риска развития инфаркта миокарда и инсульта, что привело к запрещению его использования [252].

Противодиабетические препараты уменьшают инсулинорезистентность, обладают противовоспалительными свойствами, способствуют снижению избыточной массы тела. Так, метформин угнетает оксидативный стресс, уменьшает эндотелиальную дисфункцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [40]. Тиазолидиндионы, посредством активизации рецепторов PPAR- γ ядра клетки, повышают экспрессию рецепторов инсулина на клеточной мембране. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 активизируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и уменьшают воспаление жировой ткани и жировой гепатоз, блокируют негативное действие липополисахаридов на иммунные клетки [196], не оказывая влияние на адипонектин [195]. На фоне приёма производных сульфонилмочевины отмечено некоторое снижение уровня ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ [253].

Статины не только уменьшают гиперхолестеринемию, но и обладают противовоспалительным эффектом, снижают уровень ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α и уменьшают оксидативный стресс. Препараты данной группы угнетают экспрессию интерферона- γ в макрофагах, увеличивают экспрессию PPAR- γ , стимулируют синтез адипонектина [150; 198]. Некоторыми авторами было отмечено, что плеiotропные эффекты статинов не только оказывают воздействие на состояние сосудистой стенки, но и влияют на течение заболеваний бронхолегочной системы. Имеются данные о положительном влиянии статинов на легочную функцию [108; 272].

Фибраты являются антагонистами PPAR- α , угнетают активность макрофагов [246], тормозят экспрессию PAI-1 в адипоцитах и преадипоцитах,

снижают концентрацию ФНО- α , ИЛ-6, РАІ-1, МСР-1, повышают синтез адипонектина у пациентов [32].

Многие лекарственные средства, используемые для лечения артериальной гипертензии, оказывают положительное влияние на нутритивный статус пациентов. Ингибиторы АПФ обладают антигипергликемическим действием, уменьшают инсулинорезистентность, снижают активность ангиотензина II, уменьшая продукцию провоспалительных маркёров в адипоцитах, снижают уровень лептина крови, увеличивают уровень адипонектина [75; 239]. Антагонисты рецепторов ангиотензина II также снижают инсулинорезистентность, уменьшают массу висцерального жира, улучшают показатели адипоцитокинового статуса, обладают противовоспалительным действием, угнетая продукцию ИЛ-6 и ФНО- α [150].

Современные селективные β -адреноблокаторы оказывают благоприятное влияние на адипоциты, уменьшают инсулинорезистентность, повышают уровень адипонектина крови и снижают концентрацию лептина крови [14; 99].

Антагонисты альдостерона снижают продукцию ФНО- α , ИЛ-6 и интерферона- γ , уменьшают гипертрофию адипоцитов и их макрофагальную инфильтрацию [186].

Примерно у 25 % пациентов, начиная со среднетяжелой степени ХОБЛ, отмечается снижение индекса массы тела ($\text{ИМТ} < 21 \text{ кг/м}^2$) и тощей массы [91]. Эти нарушения наиболее характерны для больных на поздних стадиях ХОБЛ [103]. Такие пациенты нуждаются в приёме высокобелковой диеты в сочетании с дозированными физическими тренировками, что доказано многочисленными исследованиями [230]. Для коррекции нутритивного дефицита в настоящее время используются такие вещества, как L-карнитин, аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, креатин и их сочетание [].

Лечение белково-энергетической недостаточности заключается в коррекции водно-электролитного дефицита, назначении высокобелковых сбалансированных смесей для энтерального или парентерального питания. Системной воспалительной реакции активизирует метаболизм, белковый катаболизм,

резистентность к экзогенному введению натуральных питательных веществ – макро- и микронутриентов [137].

Убедительно доказана связь между потреблением соли и артериальным давлением, избыточное потребление соли может также играть роль в развитии резистентной артериальной гипертензии. Около 80 % потребляемой соли приходится на, так называемую, «скрытую соль», уменьшение ее потребления до 5 г/сутки у больных ведет к снижению САД на 4–5 мм рт. ст. Влияние ограничения натрия более выражено у лиц в пожилом и старческом возрасте и у пациентов с сочетанной патологией [158].

РЕЗЮМЕ

Таким образом, в литературе описаны наиболее характерные нутритивные нарушения при АГ, такие, как избыточная масса тела, нарушения липидного обмена, инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена, дисфункция жировой ткани. У пациентов с ХОБЛ, согласно приведённым данным, чаще определяется развитие белково-энергетического дефицита, снижение скелетно-мышечной и костной массы тела и увеличение концентрации провоспалительных цитокинов.

Известно, что жировая ткань, вследствие своей гормональной активности, участвует в развитии проатерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности, тромбообразования, эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и процессах атерогенеза. Описано, что у лиц с АГ и избытком жировой ткани усилен синтез лептина и снижена функция лептиновых рецепторов в гипоталамусе, что приводит к лептинорезистентности и блокаде чувства насыщения при потреблении пищи. При ХОБЛ в исследованиях определено уменьшение числа рецепторов к лептину в подкожной жировой клетчатке и их исчезновение в миоцитах, повышение чувствительности клеток кожи и скелетной мускулатуры к адипонектину. Также большое значение в настоящее время отводится изучению вопросов эндокринной функции и «воспаления» жировой ткани.

Современная оценка нутритивного статуса включает в себя изучение компонентного состава тела, метаболических показателей и адипоцитокиновой активности жировой ткани. В настоящее время для коррекции нутритивных и метаболических нарушений разработан широкий ряд немедикаментозных мероприятий и лекарственных препаратов.

В литературе недостаточно освещены вопросы комплексной оценки пищевого статуса при АГ в сочетании с ХОБЛ, отсутствуют данные о характерных для коморбидного варианта АГ и ХОБЛ особенностях нутритивных нарушений, компонентного состава тела, профиля гормонов жировой ткани и маркёров воспаления, а также взаимосвязи этих факторов с клинико-функциональными параметрами. Важным представляется определение дополнительных маркёров диагностики нутритивных нарушений при сочетанном варианте АГ в сочетании с ХОБЛ, что определило цель и задачи исследования.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Выполнение работы было одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 61 от 23.01.2014). Все пациенты дали согласие на участие в исследовании, в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Обследование проводили с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Форма добровольного информированного согласия рассмотрена и одобрена на заседании комитета по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В условиях ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска (главный врач – д. м. н., профессор Шпагина Л. А.), клинической базе кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, было проведено обследование 161 мужчины в возрасте 18–60 лет с верифицированными диагнозами артериальной гипертензии (АГ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и АГ в сочетании с ХОБЛ, в качестве группы контроля обследовано 27 мужчин в возрасте 18–60 лет без АГ и ХОБЛ.

2.2 Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

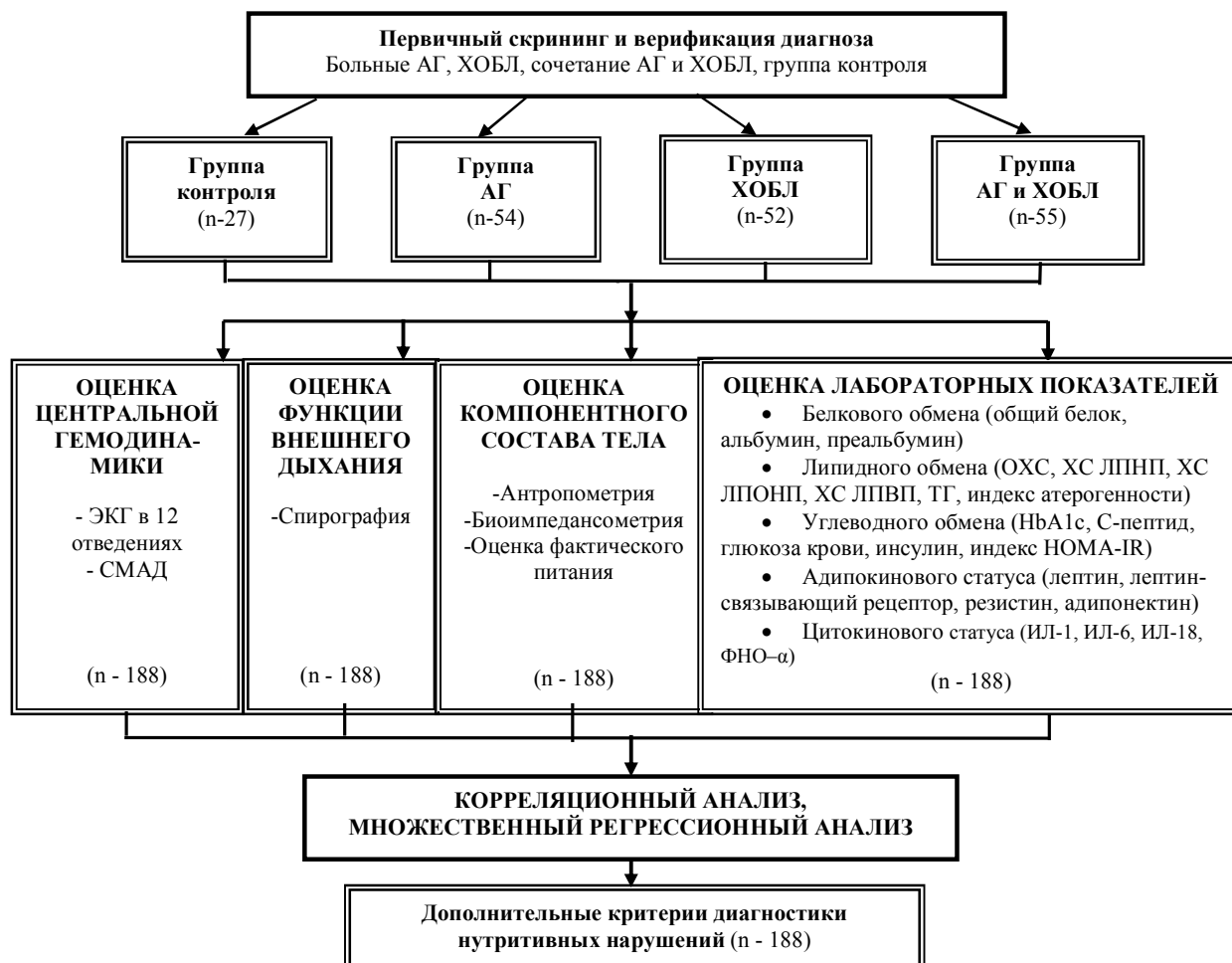


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всем пациентам было выполнено клиническое, функциональное и лабораторное обследование. Сбор анамнеза и жалоб проводился с использованием опросников-шкал COPD assessmenttest (CAT) и Modified British Medical Research Council (mMRC) (GOLD, 2014). Индивидуальный профиль питания пациентов оценивался компьютерной программой «Оценка фактического питания от НИИ Питания РАМН».

Применялись методы оценки функции внешнего дыхания (спирометрия) и

суточного профиля артериального давления (суточное мониторирование АД). Проводилось измерение антропометрических данных (включая изучение компонентного состава тела методом биоимпедансометрии).

Для оценки обмена углеводов оценивался уровень глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина, С-пептида и инсулина, рассчитывался индекс НОМА-IR. К исследуемым показателям белкового обмена относились общий белок, альбумин, трансферрин, преальбумин. Для оценки липидного спектра оценивалась концентрация общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, триглицериды и индекс атерогенности.

Всем пациентам определялся уровень гормонов жировой ткани адипоцитокинов (лептина, резистина, адипонектина, лептин-связывающего рецептора) и цитокинов (IL-1, IL-6, IL-18 и ФНО- α).

Диагноз артериальной гипертензии, её стадия, степень и риск установлены в соответствии с рекомендациями [115; 158].

Диагноз хронической обструктивной болезни легких, её степень, риск обострений, тяжесть течения, категория, фенотип установлены в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества (2013) и Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (2013).

2.3 Общая характеристика больных

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты мужского пола, возраст ≥ 18 лет и ≤ 60 лет; наличие артериальной гипертензии 1–2 степени по критериям ЕОК (2013); наличие ХОБЛ категории А, В по критериям GOLD (2013); ИМТ от 18,5 до 39,9 кг/м²; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании в двух экземплярах, один из которых выдан пациенту на руки.

Критерии невключения: острые и хронические заболевания в стадии декомпенсации; клинически выраженные формы ишемической болезни сердца и пороки развития; сердечная недостаточность ФК II стадии и выше по NYHA;

сахарный диабет 1 и 2 типа, тиреотоксикоз и эндокринные формы ожирения; заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции; голодание, низкобелковая диета; заболевания почек, сопровождающиеся нефротическим синдромом; заболевания печени, приводящие к нарушению белок-синтезирующей функции; ревматические заболевания; бронхиальная астма; туберкулез и онкологические заболевания; дыхательная недостаточность II–III ст.

Все больные были разделены на группы:

- группа контроля – пациенты без АГ и ХОБЛ (группа 1), n – 27;
- группа пациентов с АГ (группа АГ, группа 2), n – 54;
- группа пациентов с ХОБЛ (группа ХОБЛ, группа 3), n – 52;
- группа пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ (группа АГ + ХОБЛ, группа 4), n – 55.

2.4 Методы исследования

Обследование включало сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, комплекс обязательных и специальных лабораторных и инструментальных обследований, проведение анкетирования пациентов с ХОБЛ при помощи вопросников mMRC и CAT. Индивидуальный профиль питания пациентов оценивался при помощи компьютерной программы «Оценка фактического питания», разработанной НИИ Питания РАМН.

При сборе анамнеза фиксировались данные о частоте обострений основного заболевания, оценивался профессиональный анамнез, наличие сопутствующих заболеваний, наследственный анамнез. Также, анализировались факторы риска АГ и ХОБЛ, включая статус курения с расчётом интегрального показателя статуса курения – индекс курящего человека (ИКЧ).

$$\text{ИКЧ} = \frac{\text{Число выкуриваемых сигарет в день (шт)} \times \text{Стаж курения (лет)}}{20}$$

2.4.1 Методы клинического осмотра

Клинический осмотр пациентов включал оценку соматического статуса с помощью методов физикальной диагностики: измерение антропометрических данных: рост (см), вес (кг), окружность талии (см), окружность бедер (см); пальпация, перкуссия, аускультация; тонометрия.

Определение массы тела проводилось в первой половине дня, натощак, без верхней одежды и обуви. Рост определялся с использованием механического вертикального ростомера в положении больного стоя, касаясь стойки пятками, ягодицами, лопатками и затылком, с положением головы, при котором верхние края наружных слуховых проходов и углы глаз находятся на одном горизонтальном уровне. Окружность талии и бедер измерялись с помощью сантиметровой ленты.

Рассчитывались такие показатели, как:

- индекс массы тела (индекс Кетле, ИМТ), вычисляемый по формуле

$$\text{Индекс кетле или ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}$$

Индекс массы тела оценивался по критериям ВОЗ (2007). Для пациентов всех исследуемых групп определялась категория по ИМТ, согласно классификации ВОЗ: при $\text{ИМТ} \leq 18,4 \text{ кг/м}^2$ пациент относился к категории недостаточной массы тела, при $\text{ИМТ } 18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ к категории нормальной массы тела, при $\text{ИМТ } 25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ к категории избыточной массы тела, а при $\text{ИМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ к категории ожирение ($30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ – ожирение 1 степени, $35,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$ – ожирение 2 степени, $\geq 40,0 \text{ кг/м}^2$ – ожирение 3 степени;

- отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ)

$$\text{ОТ/ОБ} = \frac{\text{окружность талии (см)}}{\text{окружность бедер (см)}}$$

У мужчин значение отношения ОТ/ОБ в норме находится в пределах 0,8–0,9.

Пациентам определялся тип распределения жировой массы: абдоминальный

(андроидный, висцеральный, верхний), характеризующийся избыточным отложением жировой ткани в области живота и верхней части туловища, ОТ/ОБ соотношение у мужчин превышает 0,90; бедренно-ягодичный (гиноидный, нижний), характеризующийся избыточным отложением жировой ткани преимущественно в области ягодиц и бедер, ОТ/ОБ соотношение у мужчин менее 0,8; смешанный (промежуточный), характеризующийся равномерным распределением жира по всему телу, соотношение ОТ/ОБ находится в пределах нормы.

Для объективной оценки симптомов ХОБЛ в исследовании использовались валидизированный вопросник mMRC (Modified British Medical Research Council) и оценочный тест по ХОБЛ – CAT (COPD Assessment Test) [209; 210].

Для оценки индивидуального профиля питания пациентов использовалась программа «Оценка фактического питания», разработанная НИИ Питания РАМН, при этом учитывали возраст, антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии, окружность бёдер), сведения о физической активности (интенсивность, продолжительность) и пищевых привычках (объём порции и частота потребления). В итоговом протоколе были отражены рассчитанный уровень величины основного обмена, рекомендации по калорийности, структура показателей пищевой ценности по продуктовым группам, а также график характеристик пищевой ценности в отношении к нормам.

2.4.2 Общеклинические методы исследования

2.4.2.1 Лабораторные общеклинические методы исследования

Комплекс обязательных обследований включал:

- лабораторные методы исследования: общий анализ крови, мочи, анализ мочи на МАУ, биохимическое исследование крови, включая оценку функции печени (АлТ, АсТ, общего билирубина, прямого билирубина) и почек (мочевина, креатинин, расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле

MDRD).

Определение СКФ проводилось расчетным методом по формуле MDRD с использованием калькулятора Charlie's Clinical Calculators (<http://www.medcalc.com/>).

Все лабораторные методы исследования проводили в клинико-биохимической лаборатории ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2».

Общий анализ крови выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе Nihon Kohden MEK 6410 (Япония) реактивами для гематологического анализатора, производитель «Diagon» (Венгрия). Измерялись 18 параметров: лейкоциты, лимфоциты (абс и %), моноциты (абс и %), гранулоциты (абс и %), гемоглобин, гематокрит, эритроциты, средний объем эритроцита, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, анизатропия эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в крови, тромбоциты, средний объем тромбоцита, тромбоцитокрит, анизатропия тромбоцитов.

Биохимическое исследование крови проводили по стандартным методикам на биохимическом анализаторе ERBA (Чехия) при помощи адаптированных реагентов ERBA Lachema (Чехия). Измерялся уровень трансаминаз, мочевины, креатинина, общего, прямого и непрямого билирубина, щелочной фосфатазы. Забор крови для биохимического анализа проводился из локтевой вены утром натощак на фоне свободного питьевого режима.

Общий анализ мочи исследуемых пациентов проводился при помощи анализатора мочи Clinitek Satus Bayer (Германия) и тест-полосок Durui (Китай).

2.4.2.2 Инструментальные общеклинические методы исследования

В ходе исследования применялись следующие методы: электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, суточное мониторирование артериального давления.

Электрокардиография регистрировалась в 12 отведениях, а также

отведениях по Слопаку и Небу в положении больного лежа на спине по стандартной методике на 12 канальном электрокардиографе Shiller Cardiovit AT-2 (Швейцария).

Для проведения спирометрии пациентам с ХОБЛ использовался портативный прибор Schiller SP-1 (Швейцария). Для расчета должных показателей в компьютерную программу вводились данные пациентов: пол, возраст, рост и масса тела. Обследование проводилось утром, натощак, не менее чем через 6 часов после последней ингаляции коротко действующих бронходилататоров и 12 часов – длительно действующих, после 15 минут отдыха, в положении сидя, с использованием зажима для носа. Выполнялось 3 дыхательных маневра (после максимально полного вдоха производился максимально резкий и полный продолжительный выдох). Микропроцессором проводился выбор наилучшего результата.

В результате спирометрии оценивались следующие показатели ФВД: форсированная жизненная емкость вдоха (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), модифицированный индекс Тиффно (отношение ОФВ1/ФЖЕЛ), максимальные объемные скорости выдоха на уровне 25 % ФЖЕЛ (МОС25), максимальные объемные скорости выдоха на уровне 50 % ФЖЕЛ (МОС50) и максимальные объемные скорости выдоха на уровне 75 % ФЖЕЛ (МОС75). Функциональным критерием диагноза ХОБЛ служит снижение величины отношения $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} < 0,7$ после пробы с бронходилататором и прирост $\text{ОФВ1} < 12 \%$ исходного значения.

Стадия и степень тяжести ХОБЛ определялись по ОФВ1: GOLD I (легкая) при $\text{ОФВ1} \geq 80 \%$, GOLD II (средней тяжести) при $50 \% \leq \text{ОФВ1} < 80 \%$, GOLD III (тяжелая) при $30 \% \leq \text{ОФВ1} < 50 \%$, GOLD IV (крайне тяжелая) при $\text{ОФВ1} < 30 \%$.

Суточное мониторирование артериального давления проводилось с использованием портативных мониторов системы АВРМ-02 (Венгрия). Оценивались следующие показатели: суточные индексы времени АД; среднее систолическое (САД) и среднее диастолическое АД (ДАД); вариабельность САД; вариабельность ДАД; индекс времени САД и индекс времени ДАД; суточный

индекс САД и ДАД; величина и скорость утреннего подъема САД и ДАД.

При наличии показаний также проводились эхокардиография в двухмерном и М-модальном на универсальном эхокардиографе Vivid 3 Expert фирмы GE Medical Systems, ультразвуковое исследование внутренних органов и почек, консультация кардиолога, пульмонолога, эндокринолога, диетолога.

2.4.3 Специальные методы исследования

2.4.3.1 Лабораторные специальные методы исследования

Специальные лабораторные исследования включали в себя определение:

- показателей белкового обмена (общего белка, альбумина, преальбумина);
- показателей липидного обмена (общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности);
- показателей углеводного обмена (уровень глюкозы, С-пептида, гликозилированного гемоглобина и инсулина в сыворотке крови, рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR);
- концентрации цитокинов (ИЛ-1 β , 6, 18 и ФНО- α);
- уровня адипокинов крови (резистина, адипонектина, свободного лептина, лептин-связывающего рецептора).

Биохимические исследования выполняли по стандартным методикам на биохимическом анализаторе ERBA (Чехия) при помощи адаптированных реагентов ERBA Lachema (Чехия). Изучение показателей гормонального статуса: содержание инсулина, С-пептида проводилось иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов «Insulin ELISA» и «C-Peptide ELISA» («DRG Instruments GmbH», Германия).

Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (HOMA-IR – Homeostasis Model

Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле

$$\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкМЕд/мл)} / 22,5$$

Уровень адипокинов крови определялся методом иммуноферментного анализа на анализаторе (фотометре) Model 680 Microplate Reader в комплекте с инкубатором IPS и устройством для промывки планшет PW 40 (Bio-Rad Laboratories Inc. США) с использованием реактивов фирмы Human (Германия). Уровень лептина сыворотки крови определялся при помощи набора для иммуносорбентного анализа DRG Leptin (Sandwich) ELISA методом иммуноферментного анализа. Концентрацию адипонектина крови оценивали при помощи набора Human Adiponectin (HNV) ELISA, резистина Human Resistin ELISA, лептин-связывающего рецептора Human Leptin Receptor ELISA.

Определение уровня свободного лептина осуществляли при помощи набора DRG Leptin (Sandwich) ELISA (США) для иммуносорбентного анализа с меткой ELISA, основанного на принципе «сэндвич». Были использованы микротитровальные лунки, покрытые моноклональными антителами, специфичными к лептину. На первом этапе образец пациента, содержащий эндогенный лептин, инкубировался в лунке со специфическими кроличьими антителами к лептину для формирования «сэндвич-комплекс». Избыток и несвязавшиеся биотинилированные антитела удаляли на этапе промывки. На втором этапе добавлялся конъюгат стрептавидин-пероксидаза, который связывался с биотинилированными антителами. После добавления субстрата, определяли интенсивность цвета, которая была пропорциональна концентрации лептина в образце. Затем несвязавшийся конъюгат удаляли при промывке. На третьем этапе вносили субстрат ТМБ, который в результате ферментативной реакции образовывал продукт голубого цвета, при этом окраска была прямо пропорциональна количеству присутствующего лептина. Ферментативную реакцию останавливали добавлением стоп-реагента, в результате чего голубая окраска превращалась в желтую.

Для считывания результатов использовали ридер для микротитровальных панелей, определяющий абсорбцию при (450 ± 10) нм. Абсорбцию измеряли с

помощью микропланшетного спектрофотометра. Для построения калибровочной кривой использовали набор стандартов. Данные рассчитывали следующим образом: была построена стандартная кривая, поместив абсорбцию (Y) для каждого референс-стандарта против соответствующей концентрации (X) в нг/мл, затем, используя значения абсорбции для каждого образца, определялась соответствующая концентрация путем простой интерполяции по стандартной кривой. Референсные значения: 2,0–5,6 нг/мл у мужчин; 3,7–11,1 нг/мл у женщин.

Определение уровня рецептора лептина осуществляли при помощи набора «BioVendor Human Leptin Receptor ELISA» (США). Исследование было основано на «сэндвич»-методе иммуноферментного анализа и предназначалось для количественного определения рецептора лептина человека.

Стандарты, контроли и образцы инкубировали в лунках микропланшета, покрытых моноклональными антителами к рецептору лептина человека. После инкубации в течение 60 минут и промывки, в лунки добавляли конъюгат HRP с моноклональными антителами к рецептору лептина, и лунки инкубировались 60 минут с захваченным рецептором лептина.

После второй инкубации и промывки в лунки добавили раствор субстрата (H_2O_2 и TMB). Энзиматическая реакция привела к образованию голубого продукта. Окрашивание изменилось на жёлтый цвет при добавлении кислого стоп-раствора. Абсорбцию полученного желтого раствора измеряли при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации рецептора лептина человека. Калибровочная кривая была построена по значениям, полученным для стандартов рецептора лептина. Концентрации в образцах определяли с помощью построенной калибровочной кривой.

Калибровочную кривую строили, откладывая полученные значения абсорбции для стандартов по оси Y и соответствующие им значения $\log$ концентраций стандартов по оси X, используя четырехпараметрическую регрессию. Результаты выдавали как концентрацию рецептора лептина в образце, в нг/мл.

Концентрацию резистина в сыворотке крови определяли при помощи тест-системы «Bio Vendor Human Resistin ELISA» (США) с использованием биотинилированных антител, основанной на «сэндвич»-методе иммуноферментного анализа и предназначенной для количественного определения резистина в человеческой сыворотке.

Стандарты и исследуемые образцы инкубировали в лунках микропланшета, покрытых козьими поликлональными антителами к резистину человека. После одночасовой инкубации и тщательной промывки в лунки с иммобилизованным комплексом антитела-резистин добавляли биотинилированные поликлональные антитела к резистину человека. После второй инкубации и процедуры промывки в лунки добавляли конъюгат стрептавидина с ферментом пероксидазой хрена. После одночасовой инкубации и тщательной промывки в лунки добавляли субстрат тетраметилбензидин, с которым HRP связавшегося конъюгата вступал в реакцию. Реакцию останавливали добавлением раствора кислоты и абсорбция получившегося желтого раствора определялась спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Абсорбция была пропорциональна концентрации резистина в исследуемом образце. Калибровочную кривую строили с использованием значений ОП, полученных для стандартов резистина, поставляемых с набором. Концентрация резистина в исследуемых образцах и контролях определялась непосредственно из калибровочной кривой. Референсные значения: 7,2–8,13 нг/мл.

Количественное определение адипонектина в сыворотке крови было основано на конкурентном методе иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Bio Vendor Human Adiponectin ELISA» (США). В процессе анализа методом Bio Vendor Human Adiponectin ELISA, стандарты, образцы и контроли инкубировали в лунках микропланшета, покрытых мечеными пероксидазой хрена человеческими анти-адипонектин поликлональными антителами. После тщательной промывки в лунки с иммобилизованным комплексом антитела-адипонектин добавляли другие моноклональные антитела к адипонектину человека, меченые ферментом пероксидазой хрена

(анти-адипонектин). После второй инкубации и процедуры промывки в лунки добавляли субстрат тетраметилбензидин и H_2O_2 , с которым связавшиеся конъюгированные с HRP антитела вступают в реакцию. Реакцию останавливали добавлением раствора кислоты, и абсорбция получившегося желтого раствора определялась спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Абсорбция была пропорциональна концентрации адипонектина в исследуемом образце. Калибровочную кривую строили с использованием значений, полученных для стандартов, содержащих адипонектин, поставляемых с набором. Концентрацию адипонектина в исследуемых образцах и контролях определяли непосредственно из калибровочной кривой. Референсные значения: 8–30 мкг/мл у мужчин, 12–30 мкг/мл у женщин.

Показатели цитокинового статуса оценивали электрохемилюминесцентным методом в сыворотке крови цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18 на анализаторе фирмы IGEN Inc. ORIGEN Analyzer[®](США). Метод основан на реакции электронного переноса, в которой молекула прекурсор-трипропиламин и рутений трисбипиридин хелат (TAG), теряя по одному электрону на поверхности электрода, активируются, в результате чего ТПА и рутений приобретают способность в момент восстановления Ru^{3+} до Ru^{2+} испускать фотон специфичной длины волны 620 нм. Свойство рутения образовывать N-гидроксисукцинимидэфир (NHS) рутения (II) трис-бипиридина хелат или TAG-NHS Ester позволяет использовать реакцию электронного переноса с последующим освобождением фотона для количественной оценки TAG меченых молекул в растворе. Пары антител, имеющие различные эпитопы связывания с антигеном метятся на выбор в зависимости от задач, одни TAG меткой, другие биотином. Меченые TAG и биотином антитела добавляли к пробе (1–4 мкг/мл) и проба инкубировалась в течение 90–120 мин при комнатной температуре и постоянном перемешивании для образования комплекса меченых антител с рекомбинантным цитокином.

После этого к пробе добавляли парамагнитные стрептавидиновые бусы и продолжали инкубацию 10–30 мин для образования конъюгата бусы/комплекс. В

таком виде конъюгат бусы/комплекс поступал в камеру люминометра. Подвижный магнит притягивал конъюгат к электроду, на поверхности которого протекала реакция электрохемилюминесценции, в результате которой освобождался фотон длиной волны 620 нм, регистрируемый люминометром. Вычисление концентрации производили относительно калибровочной кривой, полученной со стандартных разведений молекулы-аналога определяемого белка. Полученные данные обрабатывали на компьютере. Стандарты готовили путем разведения рекомбинантных человеческих цитокинов до необходимых концентраций. При подготовке стандартных разведений учитывался матрикс для предстоящей работы. Определение цитокинов производилось в сыворотке крови доноров, для чего готовились стандартные разведения в нормальной человеческой сыворотке. Против рекомбинантного человеческого ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18 использовались моноклональные и поликлональные антитела MAB201 и AB-201-NA («R&D System» (UK), против rhФНО- α -поликлональные антитела AB-210-NA («R&D System» (UK) и моноклональные антитела 18631D («Pharmingen» USA).

2.4.3.2 Инструментальные специальные методы исследования

Также всем пациентам проводилась оценка компонентного состава тела методом биоимпедансометрии аппаратом МЕДАСС ABC-01 (Россия). Оценивались следующие показатели (абсолютные и относительные величины): жировая масса (кг), нормированная по росту, тощая масса (кг), активная клеточная масса (кг), доля активной клеточной массы (%), скелетно-мышечная масса (кг), доля скелетно-мышечной массы (%), основной обмен (ккал/сут), удельный основной обмен (ккал/м²/сут), фазовый угол, общая жидкость (кг), внеклеточная жидкость (кг), классификация по проценту жировой массы.

В протоколе биоимпедансного обследования состава тела отражались параметры: основной обмен (ОО), фазовый угол, индекс массы тела (ИМТ), жировая масса тела (ЖМТ), безжировая (тощая) масса (БМТ), активная клеточная

масса (АКМ), процентное содержание АКМ в безжировой массе (% АКМ), скелетно-мышечная масса (СММ), процентное содержание скелетно-мышечной массы в безжировой массе (% СММ), удельный основной обмен (УО), общая вода организма (ОВО), объём внеклеточной жидкости (ВКЖ), индекс талия-бедро (ИТБ), а также процентное содержание жира в массе тела (% ЖМТ).

Перед проведением биоимпедансометрии пациентам рекомендовалось: за двое суток воздержаться от употребления алкоголя, чая и кофе; последний прием воды и пищи должен был быть не позднее, чем за 3–4 часа до обследования; за полчаса до процедуры пациенту следовало опорожнить мочевой пузырь.

Перед обследованием производились измерения: рост, вес, обхваты талии и бедер. В ходе биоимпедансных измерений пациенты лежали лицом вверх на непроводящей поверхности с конечностями, разведенными в стороны под углом 30°. При стандартной схеме измерений электроды крепились на запястье и голеностопе доминантной стороны тела. Во время процедуры пациенты были изолированы от окружающих электропроводящих предметов. Исключались соприкосновения между внутренними поверхностями бедер и внутренними поверхностями рук и туловищем.

Измерения выполнялись с использованием одноразовых датчиков-стикеров. Черные электроды служат для подключения к пациенту измерительной цепи анализатора, а красные – цепи пропускания зондирующего тока. Участки кожи перед прикреплением электродов обрабатывались спиртом. Расположение электродов на верхней конечности: середина красного электрода находилась над сочленением пястных костей и основания фаланг между указательным и средним пальцами. Середина черного электрода располагалась над сочленением костей кисти и предплечья.

Расположение электродов на нижней конечности: середина красного электрода находилась над сочленением костей плюсны и основания фаланг между II и III пальцами. Середина черного электрода располагалась над сочленением костей стопы и голени.

Анализатор подключался с помощью интерфейсного кабеля к порту USB

персонального компьютера. Измеренные значения сопротивлений вводились в компьютер и обрабатывались с помощью специального программного обеспечения BIAform.

2.5 Статистические методы анализа результатов

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0, 2011, SPSS Statistic версии 19 (США).

Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. С помощью метода вариационной статистики определялась средняя арифметическая (M), ее ошибка ($\pm m$). Абсолютные значения показателей представляли в виде средних величин и стандартного (среднеквадратичного) отклонения ($M \pm \sigma$). Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (σ), ошибка среднего (m), медиана (Me). При наличии нормального распределения признака данные были представлены в виде «среднее значение $\pm$ ошибка среднего» ($M \pm m$). Если распределение признаков было отличным от нормального, данные представляли в виде «медиана $\pm$ стандартное отклонение» ($M \pm \sigma$). Достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95 %-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99 %-й уровень значимости).

Статистическое сравнение средних значений между двумя параллельными группами при нормальном распределении признака проводилось с помощью двустороннего критерия Стьюдента при различных уровнях значимости (p). Достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального, применяли Т-критерий Манна – Уитни – Вилкоксона. При сравнении более двух групп при нормальном распределении использован односторонний дисперсионный анализ с последующим множественным сравнением при помощи критерия Стьюдента с

поправкой Бонферрони. При несоответствии данных нормальному распределению для сравнения более двух групп применяли метод Краскела – Уоллиса с последующим множественным сравнением при помощи критерия Данна. Описание качественных переменных проводилось с помощью критерия χ^2 . (проверка на соответствие равновесию Харди – Вайнберга) и точного критерия Фишера (определение статистической значимости различий).

Корреляционный анализ был проведен с помощью определения коэффициента корреляции по Пирсону. Для анализа взаимосвязи двух и более признаков применялся корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена: рассчитывался коэффициент линейной корреляции (r) и его достоверность, приняты коэффициенты корреляции выше табличных при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки силы связи в теории корреляции применяется шкала английского статистика Чеддока: слабая – от 0,1 до 0,3; умеренная – от 0,3 до 0,5; заметная – от 0,5 до 0,7; высокая – от 0,7 до 0,9; сильная – от 0,9 до 1,0. Наличие высокой и средней корреляционной взаимосвязи считали при r от 0,3 до 1,0.

Для оценки влияния нескольких независимых переменных на переменную отклика использовали метод множественной линейной регрессии. Построенная в данной работе математическая модель основана на применении нелинейного регрессионного анализа. При разработке этой модели первый шаг заключался в преобразовании всех рассматриваемых параметров таким образом, чтобы связи между преобразованными параметрами были близки к линейным. При этом функции распределения преобразованных переменных соответствовали нормальному закону. Далее в преобразованных переменных проводился линейный регрессионный анализ, причем отбор значимых факторов и исключение из окончательной модели, зависящих от них переменных, проводился методом пошаговой регрессии. Построено уравнение регрессии

$$Y = a + b_1X_1 + \dots + b_nX_n,$$

где X_1, X_n – прогностические признаки;

Y – объясняемый признак;

a – константа;

b (beta) – коэффициенты регрессии, показывающие насколько сильно среднее значение зависимого признака варьирует с каждой единицей измерения независимого признака [134].

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

3.1 Клинико-функциональная характеристика больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

В таблице 1 представлена общая характеристика пациентов.

Таблица 1 – Общая характеристика больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Длительность ХОБЛ (лет)	—	—	6,74 ± 3,6	7,11 ± 5,67
Длительность АГ (лет)	—	6,91 ± 5,71	—	7,12 ± 6,18
Индекс курения (пачка-лет)	12,11 ± 9,76	13,24 ± 9,89	13,35 ± 10,22	12,45 ± 10,64
Примечание. Данные представлены как $M \pm \sigma$.				

Все исследуемые группы больных были сопоставимы по длительности заболевания, сравнимы по индексу курения. Так, в группе сочетанного варианта АГ и ХОБЛ, среднее значение длительности ХОБЛ недостоверно превышало показатель группы ХОБЛ в 1,05 раза, в то время, как длительность АГ в группе сочетания АГ и ХОБЛ была в 1,03 раза выше, чем в группе изолированной АГ ($p > 0,05$). Показатель индекса курения во всех исследуемых группах также достоверных отличий не имел ($p > 0,05$). Во всех группах отсутствовали пациенты, контактирующие с профессиональными вредностями.

В рамках исследования во всех группах были оценены жалобы пациентов, представленные в таблице 2.

Таблица 2 – Частота выявления жалоб у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Общая слабость	4 (14,8 %)	14 (25,9 %)*	10 (19,2 %)	18 (32,7 %)*^°
Периодические головные боли	15 (55,6 %)	35 (64,8 %) [°]	21 (40,4 %)	36 (65,5 %)* [°]
Шум в голове, ушах	7 (25,9 %)	23 (42,6 %)*	19 (36,5 %)	26 (47,3 %)* [°]
Головокружение	5 (18,5 %)	18 (33,3 %)* [°]	10 (19,2 %)	21 (38,2 %)* [°]
Нарушение сна	4 (14,8 %)	10 (18,5 %)	12 (23,1 %)*	16 (29,1 %)*
Кашель	5 (18,5 %)	6 (11,1 %) [°]	52 (100 %)*^	55 (100 %)*^
Выделение мокроты	2 (7,4 %)	3 (5,6 %) [°]	38 (73,1 %)*^	42 (76,4 %)*^
Одышка	4 (14,8 %)	9 (16,7 %) [°]	42 (80,8 %)*^	46 (83,6 %)*^
Хрипы	3 (11,1 %)	6 (11,1 %) [°]	36 (69,2 %)*^	38 (69,1 %)*^
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

При изучении жалоб было обнаружено, что в группе больных с АГ отмечалось достоверное, в сравнении с группой контроля, преобладание жалоб на периодические головные боли, шум в голове и головокружение ($p < 0,05$). Также у пациентов присутствовали жалобы на общую слабость (25,9 %), нарушение сна (18,5 %), кашель сухой и продуктивный (11,1 %).

У опрошенных в группе ХОБЛ достоверно чаще, чем в группе контроля и группе АГ, встречались жалобы на кашель, выделение мокроты, хрипы и одышку. Наряду со специфическими жалобами, у пациентов присутствовали жалобы неспецифического характера: общая слабость (19,2 %), периодические головные боли (40,4 %), шум в голове, ушах (36,5 %), головокружение (19,2 %) и нарушение сна (23,1 %), что достоверно отличалось от группы контроля ($p < 0,05$).

В группе больных АГ в сочетании с ХОБЛ была выявлена и более высокая встречаемость как специфических, так и неспецифических жалоб: общей

слабости (32,7 %), головных болей (65,5 %), шума в голове и головокружения (47,3 и 38,2 %), нарушения сна (29,1 %), кашля (100 %), выделения мокроты (76,4 %), одышки (83,6 %) и хрипов (69,1 %), что достоверно превышало средние значения всех других исследуемых групп.

Во всех исследуемых группах была оценена структура сопутствующей патологии, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Структура сопутствующей патологии у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Заболевания опорно-двигательного аппарата, чел	11 (40,74 %)	28 (51,85 %)	29* (55,77 %)	34* (61,82 %)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, чел	7 (25,93 %)	13 (24,07 %)	11 (21,15 %)	14 (25,45 %)
Заболевания нервной системы, чел	3 (11,11 %)	14* (25,92 %)*	10 (19,23 %)	17* (30,91 %)
Заболевания мочеполовой системы, чел	1 (3,70 %)	3 (5,56 %)	2 (3,84 %)	3 (5,45 %)
Заболевания ЛОР-органов, чел	4 (14,81 %)	9 (16,67 %)	7 (13,46 %)	8 (14,55 %)
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

Заболевания нервной системы преобладали в группах АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ, превышая идентичные значения группы контроля в 2,3 и 2,8 раза соответственно. В структуре сопутствующей патологии в группе больных ХОБЛ и в группе АГ в сочетании с ХОБЛ преобладали заболевания опорно-двигательного аппарата, что достоверно превышало показатель группы

контроля в 1,4 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,05$).

В таблице 4 представлены модифицируемые факторы кардиоваскулярного риска.

Таблица 4 – Модифицируемые факторы кардиоваскулярного риска у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Курение, чел. (%)	12 (44,4 %)	23 (42,6 %)	24 (46,2 %)	22 (40 %)
Общий холестерин > 4,9 ммоль/л, чел. (%)	5 (18,5 %)	26 (48,1 %)*°	18 (34,6 %)*	31 (56,4 %)*°
ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, чел. (%)	3 (11,1 %)	19 (35,2 %)*°	9 (17,3 %)	24 (43,6 %)*°
ХС ЛПВП (у мужчин < 1,0 ммоль/л), чел. (%)	—	8 (14,8 %)*	7 (13,5 %)*	12 (21,8 %)*^°
Триглицериды > 1,7 ммоль/л, чел. (%)	1 (3,7 %)	12 (22,2 %)*°	6 (11,5 %)*	17 (30,9 %)*°
Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л, чел. (%)	—	3 (5,6 %)*°	1 (1,9 %)*	5 (9,1 %)*^°
Абдоминальное ожирение (ОТ: ≥ 102 см у мужчин), чел. (%)	2 (7,4 %)	31 (57,4 %)*°	8 (15,4 %)	40 (72,7 %)*^°
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

В группе АГ преобладали такие модифицируемые факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии, как дислипидемия, абдоминальное ожирение, гипергликемия, частота которых достоверно отличалась от значений контроля и группы ХОБЛ ($p < 0,05$).

В группе ХОБЛ отмечалась высокая частота дислипидемии в виде

повышения общего холестерина, триглицеридов на фоне снижения ХС ЛПВП, отличающиеся достоверно от группы контроля ($p < 0,05$).

В группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ выявлено достоверное преобладание частоты дислипидемии, гипергликемии и абдоминального ожирения, в сравнении со всеми другими исследуемыми группами ($p < 0,05$).

Не модифицируемые факторы кардиоваскулярного риска представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Не модифицируемые факторы кардиоваскулярного риска у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБ Л (n = 55)
Мужской пол, чел.(%)	27 (100 %)	54 (100 %)	52 (100 %)	55 (100 %)
Возраст (≥ 55 лет у мужчин), чел. (%)	7 (25,9 %)	16 (29,2 %)	18 (34,6 %)*	20 (33,4 %)
Семейный анамнез ранних ССЗ < 55 лет у мужчин, < 65 лет у женщин, чел. (%)	13 (48,1 %)	38 (70,4 %)* [°]	29 (55,76 %)	42 (76,4 %)* [°]
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

При оценке не модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска в исследуемых группах обращает на себя внимание, что наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым событиям достоверно чаще встречалась в группах АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ, что в 1,5 и 1,6 раза соответственно превышало аналогичные показатели в группе контроля ($p < 0,05$).

Результаты изучения симптомов ХОБЛ при помощи вопросников mMRC и САТ представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели опросников mMRC и CAT у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
mMRC, балл	0,26 ± 0,45	0,31 ± 0,37	2,11 ± 1,23*^	3,42 ± 1,01*^°
CAT, балл	2,04 ± 1,58	2,12 ± 1,34	14,44 ± 4,33*^	21,54 ± 4,87*^°
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

Достоверных различий результатов опросников mMRC и CAT между группами изолированного варианта АГ и контроля не выявлено ($p > 0,05$). Выявлены достоверно более высокие средние баллы по обоим вопросам в группах ХОБЛ и АГ в сочетании с ХОБЛ ($p < 0,05$) в сравнении с группами контроля и АГ с наиболее значимыми изменениями в группе коморбидного варианта.

В группе ХОБЛ средние значения результатов опросника mMRC в 8,1 раз превышало значение группы контроля и в 6,8 – группу АГ ($p < 0,05$). Еще большие изменения были зафиксированы у больных АГ и ХОБЛ, где значения опросника превышали показатели группы АГ и контроля в 11,0 и 17,1 раз соответственно ($p < 0,05$).

Средние значения результатов опросников mMRC и CAT в группе АГ в сочетании с ХОБЛ превышали значения группы ХОБЛ в 1,6 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, одышка и симптомы ХОБЛ в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ были достоверно более выражены, чем в других группах, в том числе и группе изолированного варианта ХОБЛ.

Результаты изучения показателей системной гемодинамики и типы СПАД по результатам суточного мониторинга АД представлены на таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Показатели системной гемодинамики у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
ЧСС	65,3 ± 9,5	71,3 ± 9,3	75,7 ± 9,1*	83,4 ± 9,4*
САД, мм. рт. ст.	114,4 ± 8,5	146,8 ± 8,8*°	119,2 ± 8,2	148,5 ± 9,1*°
ДАД, мм. рт. ст.	77,5 ± 7,4	101,8 ± 8,2*°	75,5 ± 8,5	102,5 ± 9,4*°
Среднее гемодинамическое давление, мм рт. ст.	94,2 ± 4,3	113,7 ± 4,3*°	91,2 ± 5,4	111,6 ± 5,6*°
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

При изучении показателей ЧСС установлено достоверное повышение цифр в группах ХОБЛ и АГ в сочетании с ХОБЛ в сравнении с группой контроля в 1,3 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$).

Кроме того, в группах АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ было зафиксировано достоверное повышение САД, ДАД и среднего гемодинамического давления в сравнении со средними значениями группы контроля и изолированной ХОБЛ, причём наибольшие значения выявлены в группе комбинированного варианта АГ и ХОБЛ. Так, САД в группе АГ в 1,3 раза превышало контрольные значения и в 1,2 раза показатель группы ХОБЛ. У пациентов с изолированным вариантом ДАД превышало значения группы контроля и ХОБЛ соответственно в 1,3 и 1,4 раза. Среднее гемодинамическое давление в группе АГ было в 1,2 и 1,3 раза выше, чем в группах контроля и ХОБЛ ($p < 0,05$).

Среднее значение САД и ДАД в группе АГ в сочетании с ХОБЛ превышало показатели группы контроля в 1,3 раза, а среднего гемодинамического давления – в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Таблица 8 – Распределение типов СПАД у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
«dippers», чел (%)	28 (51,85 %)°	34 (65,38 %) ^	19 (34,55 %) ^°
«non-dippers», чел (%)	18 (33,33 %)	18 (34,62 %)	25 (45,45 %) ^°
«night-pickers», чел (%)	5 (9,26 %)	—	9 (16,36 %) ^°
«over-dippers», чел (%)	3 (5,56 %)	—	2 (3,64 %) ^°
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).			

При анализе данных суточного профиля артериального давления оказалось, что в группе изолированной АГ встречались, преимущественно, пациенты с физиологическим типом «dippers» (51,9 %), в то время как «non-dippers», «night-pickers» и «over-dippers» встречались в 33,3 %, 9,3 % и 5,6 % случаев соответственно.

У больных ХОБЛ гемодинамический вариант СПАД «dippers» регистрировался у 65,4 % больных, в то же время у 34,6 % пациентов – тип «non-dippers».

Наибольшие изменения имели место в группе АГ в сочетании с ХОБЛ, в которой у 45,5 % больных преобладал неблагоприятный вариант СПАД «non-dippers», тогда как физиологический тип «dippers» – только у 34,6 %, а тип СПАД АД «night-pickers» и «over-dippers» – у 16,4 % и 3,6 % больных соответственно. Частота типов СПАД «non-dippers» и «night-pickers» в группе АГ в сочетании с ХОБЛ регистрировался в 1,4 и 1,8 раза чаще, чем в группе АГ ($p < 0,05$), в то время как тип «dippers», напротив, реже, чем в группе АГ и группе ХОБЛ в 1,5 и 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, во всех исследуемых группах, регистрировались патологические типы суточного профиля АД, что свидетельствует об увеличении

степени сердечно-сосудистого риска среди обследованных групп пациентов.

Результаты изучения функционального состояния органов дыхания у больных в таблице 9.

Таблица 9 – Показатели функции внешнего дыхания у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
ФЖЕЛ, % от должного	95,5 ± 7,6	93,1 ± 5,8	66,4 ± 1,6*^	63,4 ± 1,7*^
ОФВ1, % от должного	87,4 ± 7,5	81,3 ± 6,4	60,4 ± 2,1*^	59,9 ± 2,3*^
МОС25, % от должного	63,4 ± 4,8	51,9 ± 4,7	48,3 ± 3,4*^	49,3 ± 3,3*^
МОС50, % от должного	62,2 ± 4,2	50,2 ± 4,0	46,2 ± 3,2*^	42,5 ± 3,4*^
МОС75, % от должного	60,1 ± 3,8	50,1 ± 4,3	46,8 ± 4,0*^	44,9 ± 3,1*^
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	86,7 ± 8,1	79,8 ± 5,6	67,7 ± 2,5*^	65,5 ± 1,8*^
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

Достоверных различий показателей функции внешнего дыхания пациентов группы АГ и контроля не обнаружено ($p > 0,05$). Так среднее значение ОФВ1 в группе АГ в 1,4 раза и 1,5 раза соответственно было выше, чем в группах ХОБЛ и сочетанного варианта АГ и ХОБЛ ($p < 0,05$). Индекс ОФВ1/ФЖЕЛ при изолированном варианте АГ в 1,2 раза превышал показатели группы ХОБЛ и группы АГ в сочетании с ХОБЛ ($p < 0,05$).

Выявлены статистически достоверные снижения показателей функции внешнего дыхания в группах ХОБЛ и АГ в сочетании с ХОБЛ. Достоверных различий показателей функции внешнего дыхания пациентов группы ХОБЛ и АГ в сочетании с ХОБЛ не выявлено. В группе ХОБЛ показатели ФЖЕЛ оказались в 1,4 раза ниже контрольных цифр, ОФВ1 – в 1,5 раза, ОФВ1/ФЖЕЛ – в 1,3 раза, МОС25 – в 1,3 раза, МОС50 – в 1,4 раза и МОС75 – в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Однако, наибольшее снижение показателей функции внешнего дыхания выявлено у больных при сочетанном варианте АГ и ХОБЛ: величина ОФВ₁ оказалась в 1,5 раза, а ОФВ₁/ФЖЕЛ – в 1,3 раза ниже значений группы контроля. У этих же пациентов были обнаружены признаки нарушения дыхания по обструктивному типу, отмечено достоверное, относительно контроля, снижение максимальных объемных скоростей на уровне сегментарных и мелких бронхов МОС₂₅ – в 1,3 раза, МОС₅₀ – в 1,5 раза и МОС₇₅ – в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, в группе АГ в сочетании ХОБЛ выявлены достоверно более выраженные клинические проявления заболеваний, высокие значения модифицируемых и не модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска.

3.2 Оценка фактического питания при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Для оценки индивидуального профиля питания использовалась программа, разработанная НИИ Питания РАМН «Оценка фактического питания от НИИ Питания РАМН», которая на основании антропометрических (пол, возраст, вес, рост, ИМТ, ОТ, ОБ) и анамнестических данных (сведения о потреблении продуктов и блюд, физической активности) рассчитывала показатели пищевой ценности по продуктовым группам, а также характеристику пищевой ценности в отношении к рекомендуемому уровню потребления (таблица 10).

Согласно результатам исследования, во всех группах больных было выявлено недостаточное потребление пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот, микроэлементов и витаминов, увеличение в рационе продуктов богатых холестерином, общим жиром, насыщенными жирными кислотами, натрием, добавленным сахаром и общими углеводами, тогда как потребление белка, витамина С и железа оказалось адекватным.

Таблица 10 – Отклонения фактического питания по нутриентам от адекватного у больных в исследуемых группах, %

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Белок	+ 2,42^	+ 2,31^	+ 2,50^	+ 2,49^
Холестерин	+ 3,04	+ 8,27	+ 7,15	+ 8,34
Пищевые волокна	– 64,43	– 61,15	– 63,05	– 65,35
Натрий	+ 2,98^	+ 4,21	+ 2,65^	+ 4,65
Кальций	– 14,82	– 15,02	– 14,12	– 14,02
Магний	– 12,47	– 18,43	– 16,58	– 17,43
Железо	– 2,54^	– 2,72^	– 2,33^	– 2,89^
Витамин А	– 27,65	– 32,52	– 29,54	– 30,11
Витамин В1	– 10,43	– 14,21	– 11,58	– 12,45
Витамин В2	– 9,32	– 11,53	– 12,22	– 11,78
Ниацин	– 7,43	– 8,84	– 8,06	– 7,73
Витамин С	– 2,34^	– 2,95^	– 2,72^	– 2,98^
Общий жир	+ 14,34	+ 29,26	+ 19,43	+ 31,12
НЖК	+ 7,56	+ 22,34	+ 9,56	+ 24,49
ПНЖК	– 6,43	– 13,36	– 9,35	– 14,43
n 3 – ПНЖК	– 6,13	– 14,32	– 13,23	– 15,54
n 6 – ПНЖК	– 3,06	– 7,43	– 8,33	– 10,21
Добавленный сахар	+ 13,43	+ 17,34	+ 14,23	+ 18,34
Общие углеводы	+ 4,53	+ 6,65	+ 5,02	+ 7,07
Примечания: 1. «+» – риск избытка нутриента в питании; 2. «–» – риск недостатка нутриента в питании; 3. ^ – низкий риск избытка или недостатка нутриента в питании (< 3 %).				

У пациентов группы АГ в сочетании с ХОБЛ определены признаки несбалансированного рациона питания по макро- и микронутриентам, в основном за счёт избытка общего жира на 31,1 %, натрия на 4,7 %, холестерина на 8,3 %, общих углеводов на 7,1 %, добавленного сахара на 18,3 % и насыщенных жирных

кислот на 24,5 % от рекомендуемого потребления на фоне дефицита в рационе пищевых волокон на 65,4 %, полиненасыщенных жирных кислот на 14,4 %, микроэлементов (кальция, магния) и витаминов (витамина А, витаминов группы В, ниацина) оптимального потребления.

Достоверные отличия при оценке фактического питания по нутриентам в исследуемых группах не выявлены.

3.3 Компонентный состав тела и антропометрические показатели при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Всем пациентам было проведено антропометрическое исследование, а также определение компонентного состава тела методом биоимпедансометрии. Антропометрическая характеристика больных представлена в таблице 11.

Согласно полученных данных, в группе АГ отмечены наибольшие значения индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ), достоверно отличавшиеся от контрольных значений – в 1,2 ($p = 0,0475$) и 1,3 раза ($p = 0,0027$) соответственно.

В группе ХОБЛ достоверных отличий параметров антропометрии в сравнении с группой контроля, группой АГ и группой АГ в сочетании с ХОБЛ не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 11 – Антропометрическая характеристика у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Возраст, лет	49,89 ± 6,39	57,63 ± 11,87	53,56 ± 11,70	55,59 ± 9,77
Вес, кг	78,00 ± 23,55	86,14 ± 18,57*°	80,38 ± 18,54	82,85 ± 15,49
Рост, см	167,11 ± 8,74	162,58 ± 9,17	170,31 ± 8,54	165,46 ± 6,94
ИМТ, кг/м ²	27,28 ± 6,15	32,61 ± 2,57*°	29,31 ± 2,85	30,35 ± 2,88

Продолжение таблицы 11

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Окружность талии (ОТ), см	83,00 ± 18,76	101,67 ± 15,63*°	91,50 ± 17,04^	100,23 ± 14,21*
Окружность бедер (ОБ), см	105,56 ± 11,71	110,74 ± 11,33°	103,31 ± 10,59^	106,77 ± 7,83
ОТ/ОБ, у. ед.	0,78 ± 0,11	0,92 ± 0,09*	0,88 ± 0,12	0,96 ± 0,17*
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

При анализе средних антропометрических величин в группе АГ в сочетании с ХОБЛ выявлены достоверные различия по индексу соотношения окружности талии к окружности бёдер. В данной группе был зафиксирован наиболее высокий индекс ОТ/ОБ ($0,96 \pm 0,17$) у. е., достоверно превышающий значения группы контроля в 1,2 раза ($p = 0,0331$), что свидетельствует о преобладании висцерального типа распределения жировой компоненты в условиях сочетания АГ и ХОБЛ. При этом не выявлено достоверных различий между значением ИМТ основной группы АГ в сочетании с ХОБЛ в сравнении с другими группами ($p > 0,05$).

Полученные данные позволяют рассматривать тип распределения жира и отношение ОТ/ОБ, как более важный антропометрический параметр нутритивных нарушений у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ, чем ИМТ.

Представлялось интересным изучение структуры распределения пациентов в исследуемых группах по основным антропометрическим параметрам – ИМТ и соотношению ОТ/ОБ.

Распределение пациентов исследуемых групп по значению ИМТ, согласно классификации ВОЗ от 1997, 2004 гг., представлено в таблице 12.

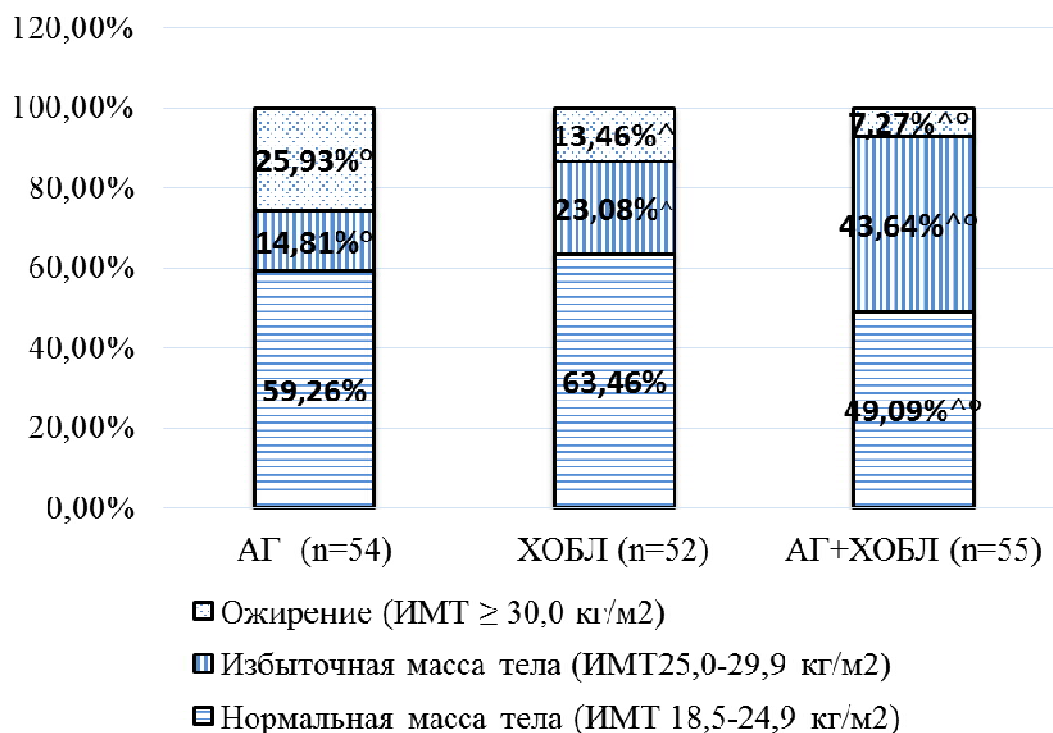
Таблица 12 – Частота и структура распределения пациентов исследуемых групп по ИМТ

Показатель	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Нормальная масса тела, чел. (%)	32 (59,26 %)*	33 (63,46 %)*	27 (49,09 %)*^°
Избыточная масса тела, чел. (%)	8 (14,81 %) *°	12 (23,08 %)*^	24 (43,64 %)*^°
Ожирение, чел. (%)	14 (25,93 %)*°	7 (13,46 %)*^	4 (7,27 %)*^°
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).			

Анализ антропометрических данных по индексу Кетле позволил выявить нарушения в нутритивном статусе пациентов исследуемых групп, определить снижение частоты встречаемости нормальных значений ИМТ в сочетании с высокими показателями избыточной массы тела и ожирения.

При оценке распределения пациентов по ИМТ в группах изолированного варианта АГ, ХОБЛ, а также коморбидного варианта АГ и ХОБЛ отмечены отклонения ИМТ от нормы в виде достоверного ($p < 0,05$) увеличения частоты встречаемости избытка массы тела и ожирения (рисунок 2). Пациенты с дефицитом ИМТ в настоящем исследовании отсутствовали.

Структура распределения пациентов исследуемых групп по ИМТ, %



Примечания:

1. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$);
2. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).

Рисунок 2 – Структура распределения пациентов исследуемых групп по индексу массы тела

В группе АГ отмечено достоверное, в сравнении с группой контроля, снижение частоты встречаемости нормальной массы тела ($p = 0,0406$) на фоне увеличения избытка массы тела у 40,7 % пациентов. При этом преобладало наличие ожирения в данной группе у 25,9 % пациентов, в то время, как избыточная масса тела встречалась у 14,8 % пациентов.

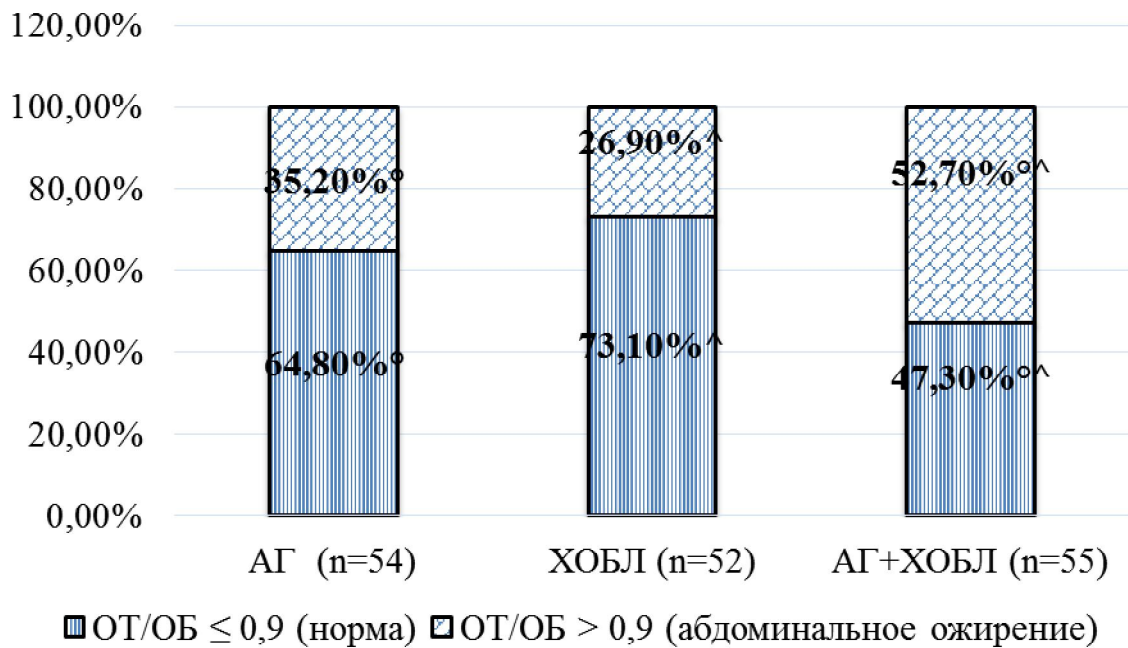
При изолированном варианте ХОБЛ также отмечено достоверное, в сравнении с контролем, снижение встречаемости нормальной массы тела ($p = 0,0427$) у 63,5 % пациентов, повышенный ИМТ имели 36,5 % пациентов с преобладанием избытка массы тела над ожирением, 23,1 % и 13,5 % соответственно.

Достоверных различий в частоте встречаемости нормального ИМТ у пациентов групп АГ и ХОБЛ не наблюдалось ($p > 0,05$), в то время как в группе АГ достоверно было больше пациентов с ожирением в сравнении в группой ХОБЛ ($p = 0,0352$), а в группе ХОБЛ чаще, чем в группе АГ встречался избыток массы тела ($p = 0,0381$).

В группе сочетанного варианта АГ и ХОБЛ отмечено наименьшее количество пациентов с нормальной массой тела – 49,1 %, достоверно отличающееся от группы АГ в 1,2 раза ($p = 0,0415$) и ХОБЛ в 1,3 раза ($p = 0,0338$). Повышенный ИМТ в данной группе имели 50,9 % пациентов, при этом преобладало нарушение по типу избыточной массы тела у 43,6 % пациентов, а ожирение имели только 7,3 % исследуемых. Частота избыточной массы тела в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ достоверно превышала значения группы контроля ($p < 0,01$), группы АГ ($p = 0,0271$) и группы ХОБЛ ($p = 0,0347$).

При оценке структуры распределения пациентов по индексу ОТ/ОБ в исследуемых группах также определены достоверные ($p < 0,05$) различия (рисунок 3).

**Структура распределения пациентов
исследуемых групп по индексу ОТ/ОБ, %**



Примечания:

1. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$);
2. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).

Рисунок 3 – Структура распределения пациентов исследуемых групп
по индексу ОТ/ОБ

В структуре нутритивных нарушений по соотношению ОТ/ОБ в группе изолированного варианта АГ 64,8 % пациентов имели нормальное значение индекса $ОТ/ОБ \leq 0,9$, в то время, как повышение ОТ/ОБ отмечено у 35,2 % исследуемых. В группе ХОБЛ также преобладали пациенты с нормальным соотношением ОТ/ОБ, которое определялось у 73,1 %, когда повышенный индекс ОТ/ОБ имели 26,9 % пациентов.

При сочетании АГ и ХОБЛ выявлены принципиальные отличия в структуре распределения пациентов по индексу ОТ/ОБ. Так в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ преобладали пациенты с повышенным индексом $ОТ/ОБ > 0,9$ в 52,7 % случаев, что в 1,5 ($p = 0,0274$) и 1,9 раза ($p = 0,0178$) превышало показатели группы АГ и группы ХОБЛ соответственно ($p < 0,05$).

Нормальное соотношение ОТ/ОБ $< 0,9$ имели только 47,3 % больных при сочетанном варианте АГ и ХОБЛ, что свидетельствует о превалировании висцерального типа распределения жировой массы в данной группе.

Исследование компонентного состава тела методом биоимпедансометрии позволило оценить показатели жировой и тощей массы тела, общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкости, фазового угла, основного обмена и удельного основного обмена (таблица 13).

В группе АГ зарегистрировано наиболее высокое среднее значение нормированной по росту жировой массы, без достоверного отличия от группы АГ в сочетании с ХОБЛ ($p > 0,05$), но в 1,2 раза ($p = 0,0466$ и $p = 0,0425$ соответственно) превышающее показатели группы контроля и группы ХОБЛ.

Достоверных отличий показателей жировой компоненты группы ХОБЛ, в сравнении с контролем, не выявлено ($p > 0,05$), при этом выявлено, что значение нормированной по росту жировой массы в группе ХОБЛ в 1,2 раза ($p = 0,4821$ и $p = 0,0495$ соответственно) ниже, чем в группе АГ и группе АГ в сочетании с ХОБЛ.

В группе АГ в сочетании с ХОБЛ было отмечено повышение нормированной по росту жировой массы в сравнении с группами контроля и ХОБЛ в 1,2 раза ($p = 0,0446$ и $p = 0,0464$) соответственно, незначительно уступавшее значениям группы изолированной АГ – в 1,04 раза ($p > 0,05$).

Таблица 13 – Показатели жировой массы по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Жировая масса, нормированная по росту, кг	$27,37 \pm 11,17$	$34,15 \pm 12,00^{*}$	$28,02 \pm 11,71^{\wedge}$	$32,92 \pm 8,57^{*o}$
% фактической ЖМНПР от среднего значения границ нормы	$220,00 \pm 55,59$	$295,51 \pm 63,34^{*o}$	$221,93 \pm 59,09^{\wedge}$	$266,18 \pm 58,71$

Продолжение таблицы 13

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Жировая масса, %	33,99 ± 6,10	38,76 ± 8,76°	31,04 ± 8,99^	36,36 ± 8,46
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

Для оценки состава тела большое значение имеет расчет тощей (безжировой) массы тела пациентов по данным биоимпедансометрии. Согласно представленным в таблице 14 данным, достоверных различий показателя тощей массы у пациентов исследуемых групп нет ($p > 0,05$).

Достоверное снижение активно-клеточной массы в сравнении с группой контроля выявлено только в группе АГ в сочетании с ХОБЛ в 1,2 раза ($p = 0,0489$), статистически значимых отличий между группами АГ, ХОБЛ и АГ в сочетании с ХОБЛ не обнаружено ($p > 0,05$).

Среднее значение тощей массы в группе больных АГ в сочетании с ХОБЛ оказалось в 1,1 раза меньше, чем в группе контроля ($p > 0,05$). В группе ХОБЛ также отмечено снижение средних значений тощей и активно-клеточной массы с $p > 0,05$ в сравнении с остальными исследуемыми группами.

Таблица 14 – Показатели тощей массы по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
ТМ, кг	54,62 ± 12,93	52,00 ± 10,79	51,23 ± 10,98	48,99 ± 9,23*
% фактической ТМ от среднего значения границ нормы	118,67 ± 15,54	117,81 ± 15,47°	106,79 ± 14,24*^	100,36 ± 14,93*

Продолжение таблицы 14

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
АКМ, кг	30,48 ± 7,98	29,42 ± 7,51	28,18 ± 7,16	26,94 ± 6,60*
% фактической АКМ от среднего значения границ нормы	123,67 ± 17,26	121,12 ± 20,79	112,79 ± 19,51	109,27 ± 13,56*
ДАКМ, %	56,03 ± 3,35	54,36 ± 6,46	54,24 ± 4,67	52,54 ± 4,47
% фактической ДАКМ от среднего значения границ нормы	105,00 ± 5,92	101,72 ± 12,19	100,07 ± 8,68	96,36 ± 9,22*
СММ, кг	24,24 ± 6,77	22,25 ± 6,48	24,50 ± 5,94	22,95 ± 7,46
% фактической СММ от среднего значения границ нормы	105,67 ± 16,23	103,35 ± 16,43	101,62 ± 12,47	101,01 ± 18,37
ДСММ, %	47,71 ± 1,91	45,25 ± 4,15	44,73 ± 2,95	44,13 ± 3,44*
% фактической ДСММ от среднего значения границ нормы	99,56 ± 5,34	96,12 ± 6,74	94,36 ± 5,96*	93,82 ± 5,51*^
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

При помощи определения компонентного состава тела методом биоимпедансометрии оценены показатели общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкости, что представлено в таблице 15.

Таблица 15 – Показатели общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкости по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Общая жидкость, кг	37,06 ± 9,45	38,98 ± 7,90	37,97 ± 8,04	42,17 ± 8,97
% фактической ОЖ от среднего значения границ нормы	106,67 ± 15,54	109,72 ± 15,57	106,86 ± 14,44	118,64 ± 18,29*
Внеклеточная жидкость, кг	15,46 ± 3,87	15,94 ± 3,11	15,66 ± 2,77	17,23 ± 3,14*
Внутриклеточная жидкость, кг	21,30 ± 5,68	23,75 ± 5,41	23,43 ± 5,36	24,96 ± 5,89
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

В группах изолированного варианта АГ и ХОБЛ значимых изменений показателей общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкости, в сравнении с контролем и АГ в сочетании с ХОБЛ, не выявлено ($p > 0,05$).

Достоверное повышение внеклеточной жидкости, в сравнении с группой контроля, была обнаружена только у больных в группе сочетанного варианта АГ и ХОБЛ ($p < 0,05$).

Оценка среднего значения фазового угла выявила минимальное значение этого показателя у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, что оказалось ниже контрольных значений в 1,2 раза ($p = 0,0481$), в группах изолированных АГ и ХОБЛ снижение фазового угла было не достоверным (таблица 16).

Таблица 16 – Показатели фазового угла, основного обмена и удельного основного обмена по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Фазовый угол (50 кГц), град.	6,51 ± 0,73	6,22 ± 0,95	6,16 ± 0,77	5,53 ± 0,85*
Удельный основной обмен, ккал/м ² /сут	819,67 ± 42,33	802,87 ± 79,28	819,41 ± 49,97	801,86 ± 51,82
% фактической УОО от среднего значения границ нормы	95,22 ± 4,74	95,67 ± 8,66	94,21 ± 4,42	96,91 ± 3,48
Основной обмен, ккал/сут	1 515,33 ± 252,2	1 513,35 ± 237,6	1 538,0 ± 226,30	1 593,6 ± 208,74
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

При оценке показателей основного и удельного основного обмена достоверных различий в исследуемых группах отмечено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, наиболее значимые отклонения в компонентном составе тела отмечены в группе сочетанного варианта АГ и ХОБЛ в виде увеличения нормированной по росту жировой массы и внеклеточной жидкости на фоне уменьшения фазового угла и активно-клеточной массы.

Для комплексной оценки нутритивных нарушений важным представляется изучение показателей углеводного, белкового и липидного обмена, а также гормонов жировой ткани и медиаторов воспаления.

РЕЗЮМЕ

У больных АГ в сочетании с ХОБЛ выявлена наиболее высокая частота специфических и неспецифических жалоб, характерных для кардиоваскулярных и бронхолегочных заболеваний, таких, как общая слабость, головная боль, шум в голове и головокружение, нарушение сна, кашель с выделением мокроты, одышка и хрипы в легких.

Показатели системной гемодинамики у больных АГ в сочетании с ХОБЛ достоверно превышают контрольные цифры и значения группы ХОБЛ, с умеренным ухудшением относительно данных группы изолированной АГ. Анализ данных СПАД в группе АГ в сочетании с ХОБЛ определил преобладание патологического варианта «non-dippers» у 45,5 %, тип «night-pickers» выявлен у 16,4 %, в то время как физиологический тип «dippers» только у 34,5 % пациентов. В группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ типы СПАД «non-dippers» и «night-pickers» выявлялись соответственно в 1,4 и 1,8 раза чаще, а тип «dippers» в 1,5 раза реже, чем в группе АГ.

У больных АГ в сочетании с ХОБЛ отмечается наибольшее снижение показателей функции внешнего дыхания по обструктивному типу в сравнении с контрольными показателями: ОФВ1 – в 1,5 раза, соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ – в 1,3 раза, МОС 25 – в 1,3 раза, МОС 50 – в 1,5 раза и МОС 75 – в 1,3 раза.

При оценке фактического питания в группе АГ в сочетании с ХОБЛ определена несбалансированность рациона питания по микро- и макронутриентам в основном за счёт избыточного потребления общего жира на 31,1 %, натрия на 4,7 %, холестерина на 8,3 %, общих углеводов на 7,1 %, добавленного сахара на 18,3 % и насыщенных жирных кислот на 24,5 % от рекомендуемого потребления на фоне дефицита в рационе пищевых волокон на 65,4 %, полиненасыщенных жирных кислот на 14,4 %, микроэлементов (кальция, магния) и витаминов (витамина А, витаминов группы В, ниацина) от должного.

В структуре нутритивных нарушений по индексу массы тела при сочетанном варианте АГ и ХОБЛ выявлена самая низкая частота нормального значения ИМТ в 49,1 %, что достоверно отличалось от показателя группы АГ и

группы ХОБЛ в 1,2 и 1,3 раза соответственно. При АГ в сочетании с ХОБЛ повышенный ИМТ имели 50,9 % пациентов, причем преобладала частота избыточной массы тела у 43,6 %, в то время как ожирение имели 7,3 % исследуемых. Частота избыточной массы тела в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ достоверно превышала значения группы АГ в 2,9 раза и группы ХОБЛ в 1,9 раза.

При оценке структуры распределения пациентов по индексу ОТ/ОБ в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ выявлены принципиальные отличия от других исследуемых групп. Нормальное соотношение $ОТ/ОБ < 0,9$ имели только 47,3 % больных группы АГ в сочетании с ХОБЛ, тогда как в 52,7 % преобладали пациенты с повышением индекса $ОТ/ОБ > 0,9$, что в 1,9 и 1,5 раза превышало показатели группы АГ и группы ХОБЛ соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном висцеральном распределении жировой компоненты в условиях сочетанной патологии АГ и ХОБЛ.

Таким образом, особенностью структуры нутритивных нарушений у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ является преобладание избыточной массы тела с ИМТ 25,0–29,9 кг/м² и повышение индекса $ОТ/ОБ > 0,9$, что характеризует наиболее неблагоприятный висцеральный тип распределения жировой массы.

При помощи биоимпедансометрии выявлены особенности композитного состава тела пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ в виде повышения нормированной по росту жировой массы в сравнении с группами контроля и ХОБЛ в 1,2 раза и достоверное повышение внеклеточной жидкости в 1,2 раза в сравнении с контролем. Обращает на себя внимание наиболее низкий показатель активно-клеточной массы и фазового угла в группе сочетания АГ и ХОБЛ, которые были в 1,2 раза ниже, чем в группе контроля.

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА УГЛЕВОДНОГО, БЕЛКОВОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, НУТРИТИВНЫХ ГОРМОНОВ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

4.1 Показатели углеводного, белкового и липидного обмена при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

При оценке показателей белкового обмена у больных исследуемых групп наиболее значимые отклонения были выявлены среди пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ (таблица 17).

Таблица 17 – Показатели белкового обмена у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Общий белок, г/л	77,90 ± 4,22	75,72 ± 5,05	75,53 ± 4,24	69,50 ± 5,64
Альбумин, г/л	48,41 ± 4,21	44,47 ± 6,30	43,98 ± 4,34*	43,01 ± 6,81*
Преальбумин, мг/дл	27,23 ± 5,24	24,73 ± 7,41	21,47 ± 7,36*	20,11 ± 5,22*
Относительное количество лимфоцитов, %	36,53 ± 8,97	35,38 ± 8,56	34,82 ± 7,56	31,12 ± 7,46
Трансферрин, мг/дл	266,44 ± 9,73	262,67 ± 9,55	248,50 ± 10,44	246,90 ± 9,41
Примечание: * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$).				

Достоверные отличия показателей белкового спектра в группе изолированного варианта АГ от значений группы контроля, ХОБЛ и АГ в сочетании с ХОБЛ не выявлены ($p > 0,05$).

В группе ХОБЛ отмечено снижение концентрации преальбумина в 1,3 раза в сравнении с контролем ($p = 0,0377$), без достоверных отличий в сравнении со значениями группы АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ ($p > 0,05$).

Наиболее выраженное снижение белковой фракции преальбумина ($20,11 \pm 5,22$) мг/дл имели пациенты группы коморбидного варианта АГ и ХОБЛ, что было в 1,4 раза ($p = 0,0254$) ниже, чем в группе контроля.

Также в группе АГ в сочетании с ХОБЛ отмечено недостоверное ($p > 0,05$) снижение уровня лимфоцитов в 1,17 раза в сравнении в группой контроля, в 1,14 раза в сравнении с группой АГ и 1,12 раза в сравнении с группой ХОБЛ. В группе сочетанного варианта АГ и ХОБЛ, а также изолированного варианта ХОБЛ была выявлена тенденция к снижению от контрольных величин средних значений трансферрина ($p > 0,05$).

Снижение концентрации преальбумина в группе АГ в сочетании с ХОБЛ, относительно контрольных значений, позволяет предполагать развитие белково-энергетического дефицита у пациентов.

Во всех группах были определены нарушения показателей липидного спектра, с более выраженными изменениями в группе АГ в сочетании с ХОБЛ (таблица 18).

Таблица 18 – Показатели липидного профиля у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
ОХ, ммоль/л	$4,01 \pm 1,84$	$5,67 \pm 2,30^*$	$4,98 \pm 0,43^*$	$5,88 \pm 1,41^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,95 \pm 0,28$	$1,50 \pm 0,39^*$	$1,69 \pm 0,35$	$1,01 \pm 0,57^{*\circ\wedge}$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,89 \pm 1,09$	$3,24 \pm 1,14^*$	$2,99 \pm 0,33$	$3,32 \pm 0,29^*$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,56 \pm 0,28$	$1,07 \pm 0,31^*$	$0,76 \pm 0,26^*$	$1,09 \pm 0,30^{*\circ}$
ТГ, ммоль/л	$1,55 \pm 0,22$	$2,27 \pm 0,41^{*\circ}$	$1,66 \pm 0,55^\wedge$	$2,38 \pm 0,76^{*\circ}$
Индекс атерогенности, у.е.	$2,13 \pm 0,94$	$3,03 \pm 0,80^*$	$2,88 \pm 0,69^*$	$3,46 \pm 0,87^{*\circ}$
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

В группе АГ отмечалось повышение проатерогенных фракций липидного

спектра: среднее значение ХС ЛПНП в группе АГ превышало показатель контроля в 1,12 раза, а группы ХОБЛ в 1,08 раза ($p > 0,05$). Концентрация ХС ЛПОНП была выше значений контроля и группы ХОБЛ в 1,9 раза ($p = 0,0201$) и 1,4 раза ($p = 0,0339$) соответственно. При АГ триглицериды превышали показатель контроля в 1,5 раза ($p = 0,0372$) и группы ХОБЛ в 1,4 раза ($p = 0,0291$). Индекс атерогенности в группе АГ был в 1,4 раза ($p = 0,0403$) выше в сравнении с контролем на фоне снижения ХС ЛПВП в сравнении с контролем в 1,3 раза ($p = 0,0476$).

При ХОБЛ выявлена умеренная дислипидемия в виде повышения общего холестерина в 1,2 раза ($p = 0,0448$), ХС ЛПОНП в 1,4 раза ($p = 0,0387$) и индекса атерогенности в 1,4 раза ($p = 0,0309$) в сравнении с контролем.

У больных группы АГ в сочетании с ХОБЛ имело место наиболее выраженное нарушение липидного спектра, так показатель ХС ЛПНП был в 1,2 раза выше контрольных ($p = 0,0408$), уровни ХС ЛПОНП и триглицеридов превышали значения группы контроля в 2,0 раза ($p = 0,0171$) и 1,5 раза ($p = 0,0266$) соответственно. Также при сочетанном варианте АГ и ХОБЛ выявлено сниженное значение ХС ЛПВП в 1,9 раза в сравнении с контролем и в 1,7 раза, относительно группы ХОБЛ ($p < 0,05$).

В связи с этим, в группе АГ в сочетании с ХОБЛ отмечался наиболее высокий индекс атерогенности, который в 1,6 раза превышал значение контроля и в 1,2 раза группы ХОБЛ ($p < 0,05$).

Среди достоверных различий между показателями липидограммы у больных АГ в сочетании с ХОБЛ и изолированной АГ обнаружено, что среднее значение ХСЛПВП в группе АГ в сочетании с ХОБЛ в 1,5 раза ниже, чем в группе АГ ($p < 0,05$).

Таким образом, в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ выявлены достоверные изменения липидного обмена в сравнении с другими исследуемыми группами, что может рассматриваться как фактор, повышающий риск сердечно-сосудистых осложнений.

В таблице 19 представлены данные показателей углеводного обмена у

пациентов в исследуемых группах.

Таблица 19 – Показатели углеводного обмена у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Глюкоза крови, ммоль/л	4,80 ± 0,49	5,47 ± 0,51	5,37 ± 0,47	5,59 ± 0,58
Инсулин, мкМЕд/мл	8,57 ± 2,43	9,47 ± 2,87	8,76 ± 2,54	12,02 ± 3,71 ^{*^°}
С-пептид, нг/мл	1,51 ± 0,31	1,79 ± 0,41	1,67 ± 0,36	1,89 ± 0,43
Гликозилированный гемоглобин, %	4,21 ± 1,27	5,08 ± 1,32	4,48 ± 1,09	5,26 ± 1,22
Индекс НОМА-IR	2,02 ± 0,22	2,42 ± 0,21	2,34 ± 0,19	2,66 ± 0,26 [*]
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

Достоверных различий показателей углеводного обмена в группах контроля, АГ и ХОБЛ не выявлено ($p > 0,05$).

В группе АГ в сочетании с ХОБЛ определено наиболее высокое значение инсулина, которое превышало значения группы контроля в 1,4 раза ($p = 0,0374$), а также достоверно превышало аналогичные параметры в группах изолированных форм АГ и ХОБЛ в 1,3 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$).

Идентичная направленность выявлялась в отношении индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, значения которого у больных АГ в сочетании ХОБЛ превышали данные группы контроля в 1,3 раза ($p = 0,0434$).

Таким образом, в группе сочетанного варианта АГ и ХОБЛ выявлены отклонения в белковом, липидном и углеводном профилях.

Для оценки гормональной и цитокиновой активности жировой ткани представляется важной оценка концентрации наиболее значимых адипокинов и медиаторов воспаления.

4.2 Показатели адипокинов у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Для характеристики нутритивного статуса важна не только оценка массы и распределения жировой ткани, но и её секреторная активность. Показатели наиболее значимых адипоцитокинов представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Показатели адипоцитокинов крови у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
Свободный лептин, нг/мл	3,62 ± 2,43	7,32 ± 2,80*°	5,23 ± 2,73*^	8,98 ± 3,22*°^
Лептин-связывающий рецептор, нг/мл	16,82 ± 7,02	13,47 ± 6,06*°	16,78 ± 5,90^	10,25 ± 5,37*°^
Резистин, нг/мл	7,11 ± 1,88	9,31 ± 1,62*	8,51 ± 2,69	10,47 ± 2,13*°
Адипонектин, нг/мл	13,85 ± 0,98	9,67 ± 1,06*	10,98 ± 2,78*	8,55 ± 2,88*°
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

В группе АГ выявлено повышение уровня свободного лептина в сравнении с контролем в 2,0 раза, а в сравнении с показателем группы ХОБЛ в 1,4 раза. Среднее значение лептин-связывающего рецептора при АГ было в 1,2 раза ниже, чем в группах контроля и ХОБЛ ($p < 0,05$). Концентрация резистина в группе АГ была в 1,3 раза выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$) и недостоверно превышала значение группы ХОБЛ ($p > 0,05$). Группа АГ также характеризовалась снижением адипонектина в 1,4 раза в сравнении с контролем ($p < 0,05$) без достоверного отличия от группы ХОБЛ ($p > 0,05$).

В группе изолированного варианта ХОБЛ выявлено достоверное повышение концентрации свободного лептина в сравнении с контролем в 1,4 раза

($p = 0,0395$), которое было менее выражено, чем в группах АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ, а также снижение адипонектина в 1,3 раза в сравнении с контролем, которое в 1,3 раза превышало значение группы АГ в сочетании с ХОБЛ ($p < 0,05$).

При оценке показателей гормонов жировой ткани наиболее выраженные нарушения адипокинового статуса выявлены в группе АГ в сочетании с ХОБЛ.

При коморбидном варианте АГ и ХОБЛ было обнаружено значимое повышение лептина в сравнении с группой контроля в 2,5 раза ($p = 0,0173$), группой ХОБЛ в 1,7 раза ($p = 0,0297$) и группой АГ в 1,2 раза ($p = 0,0475$).

Вместе с тем, в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ было зафиксировано наиболее низкое значение лептин-связывающего рецептора, которое оказалось в 1,6 раза ниже, чем в группе контроля ($p = 0,0128$), в 1,3 раза, чем в группе АГ ($p = 0,0385$) и в 1,6 раза группы ХОБЛ ($p = 0,0118$).

Полученные данные свидетельствовали не только о наличии гиперлептинемии, но и о лептинорезистентности у пациентов с АГ и сочетанием АГ и ХОБЛ, способствующих углублению нутритивных нарушений.

Кроме того, в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ обращает на себя внимание наиболее высокая концентрация резистина, которая в 1,5 раза превышала значения группы контроля ($p = 0,0297$), в 1,12 раза группы АГ ($p = 0,0745$) и в 1,2 раза группы ХОБЛ ($p = 0,0460$).

Снижение в сыворотке крови, в сравнении с показателями контроля, концентрации адипонектина наблюдалось во всех исследуемых группах, однако, наиболее выраженные достоверные различия в 1,6 раза ($p = 0,0322$) были обнаружены у больных с сочетанным вариантом АГ и ХОБЛ.

Полученные данные свидетельствовали о нарушении гормональной активности жировой ткани у пациентов всех исследуемых групп с его усугублением в условиях сочетания АГ и ХОБЛ.

4.3 Показатели цитокинов у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Для характеристики нутритивных и адипоцитокиновых нарушений было проведено изучение медиаторов воспаления ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18 (таблица 21).

Повышенное содержание цитокинов, относительно нормативных значений, отмечено у пациентов всех групп. У больных с изолированной АГ уровни ФНО- α отличались от данных группы контроля в 3,3 раза ($p = 0,0014$), ИЛ-6 и ИЛ-18 в 1,5 раза ($p = 0,0285$ и $p = 0,0303$ соответственно), а ИЛ-1 β в 1,4 раза ($p = 0,0323$).

Аналогичные сдвиги выявлялись в группе ХОБЛ, где ФНО- α превышал контрольные значения в 3,7 раза ($p = 0,0012$), ИЛ-1 β в 1,6 раза ($p = 0,0281$), ИЛ-6 в 1,5 раза ($p = 0,0214$) и ИЛ-18 в 1,6 раза ($p = 0,0094$). Достоверных различий показателей цитокинового статуса между группами изолированного варианта АГ и ХОБЛ обнаружено не было ($p > 0,05$).

Таблица 21 – Показатели цитокинового статуса у больных в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n = 27)	Группа АГ (n = 54)	Группа ХОБЛ (n = 52)	Группа АГ + ХОБЛ (n = 55)
ФНО- α , пг/мл	8,24 $\pm$ 2,45	27,45 $\pm$ 7,32*	30,51 $\pm$ 7,43*	43,32 $\pm$ 8,12* [^] [^]
ИЛ-1 β , пг/мл	13,87 $\pm$ 5,46	19,42 $\pm$ 5,12*	22,76 $\pm$ 7,43*	32,44 $\pm$ 7,65* [^] [^]
ИЛ-6, пг/мл.	2,74 $\pm$ 1,09	4,14 $\pm$ 1,12*	4,21 $\pm$ 1,11*	5,44 $\pm$ 1,21* [^] [^]
ИЛ-18, пг/мл	38,24 $\pm$ 5,64	57,24 $\pm$ 5,34*	62,86 $\pm$ 6,21*	72,32 $\pm$ 7,52* [^] [^]
Примечания: 1. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); 2. ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); 3. ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

Наиболее высокая концентрация провоспалительных цитокинов, свидетельствующая о высокой степени системного воспаления, была обнаружена

у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. Так, значение ФНО- α при АГ в сочетании с ХОБЛ превышало показатель группы контроля в 5,3 раза ($p < 0,0001$), группы АГ и группы ХОБЛ – в 1,4 раза ($p = 0,0272$ и $p = 0,0352$ соответственно). Концентрация ИЛ-1 β у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ превышала показатель группы контроля в 2,3 раза ($p = 0,0016$), группы АГ – в 1,7 раза ($p = 0,0354$) и группы ХОБЛ – в 1,4 раза ($p = 0,0306$). Среднее значение ИЛ-6 в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ превышало показатель группы контроля в 2,0 раза ($p = 0,0147$), группы АГ и группы ХОБЛ – в 1,3 раза ($p = 0,0375$ и $p = 0,0463$ соответственно). Средняя концентрация ИЛ-18 у больных АГ в сочетании с ХОБЛ превышала показатель группы контроля в 1,9 раза ($p = 0,0024$), группы АГ – в 1,3 раза ($p = 0,0294$) и группы ХОБЛ – в 1,2 раза ($p = 0,0382$).

Таким образом, пациенты группы сочетанного варианта АГ и ХОБЛ имели достоверно более высокий уровень системного воспаления в сравнении с группами изолированного варианта АГ и ХОБЛ.

РЕЗЮМЕ

Наиболее значимые метаболические нарушения определены в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ, в которой установлен дисбаланс липидного спектра в виде повышения, в сравнении с контролем, ХС ЛПНП в 1,2 раза, триглицеридов в 1,5 раза и индекса атерогенности в 1,6 раза, на фоне снижения ХС ЛПВП в 1,9 раза. При сочетании АГ и ХОБЛ среднее значение ХС ЛПВП было в 1,7 раза ниже, а ХС ЛПОНП в 1,4 раза, триглицериды в 1,4 раза и индекс атерогенности в 1,2 раза выше в сравнении с группой ХОБЛ. Достоверных различий показателей липидного профиля в группах АГ и сочетанного варианта АГ и ХОБЛ не выявлено.

В то же время, у больных АГ в сочетании с ХОБЛ определено нарушение углеводного обмена в виде достоверного увеличения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR в 1,3 раза и снижение белковой фракции преальбумина в 1,4 раза в сравнении с контролем.

При оценке показателей гормонов жировой ткани наиболее выраженные нарушения адипокинового статуса выявлены в группе АГ в сочетании с ХОБЛ, в которой определено наиболее высокое значение свободного лептина, в 2,5 раза превышавшее контрольные значения, в 1,2 раза группы АГ и 1,7 раза группы ХОБЛ и наиболее низкое значение лептин-связывающего рецептора, которое было в 1,6 раза ниже контрольного, в 1,3 раза и 1,6 раза групп АГ и ХОБЛ соответственно. Кроме того, в данной группе выявлено наиболее высокое значение резистина, которое в 1,5 раза и 1,2 раза превышало значения контроля и ХОБЛ соответственно на фоне наименьшего значения адипонектина, которое было ниже контроля в 1,6 раза и группы ХОБЛ в 1,3 раза.

Наиболее высокая цитокиновая активность с достоверным повышением всех исследуемых медиаторов воспаления в сравнении с другими группами обнаружена у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, при которой значение ФНО- α превышает контрольные показатели группы в 5,3 раза, значения в группе АГ и ХОБЛ – в 1,4 раза. Концентрация ИЛ-1 β у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ превышала показатель группы контроля в 2,3 раза, группы АГ в 1,7 раза и группы ХОБЛ в 1,4 раза. Среднее значение ИЛ-6 превышало показатель контроля в 2,0 раза, группы АГ и группы ХОБЛ – в 1,3 раза. Концентрация ИЛ-18 превышала показатель контроля в 1,9 раза, группы АГ – в 1,3 раза и группы ХОБЛ – в 1,2 раза.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном нарушении гормональной активности жировой ткани и высоком уровне системного воспаления в условиях коморбидности при АГ в сочетании с ХОБЛ.

Выявленные метаболические и адипоцитокиновые изменения у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ обосновывают необходимость выполнения корреляционного анализа с целью выявления ассоциаций с антропометрическими, клинико-функциональными и лабораторными параметрами. Для определения дополнительных маркёров диагностики нарушений нутритивного статуса у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ необходимо проведение межсистемного регрессионного анализа полученных данных.

ГЛАВА 5 МЕЖСИСТЕМНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТАВА ТЕЛА, ЛИПИДНОГО, БЕЛКОВОГО, УГЛЕВОДНОГО И АДИПОЦИТОКИНОВОГО СПЕКТРА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

5.1 Корреляционные взаимосвязи показателей нутритивного, адипоцитокинового статуса и клинико-функциональных параметров при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Проведение корреляционного анализа позволило определить достоверные ассоциации антропометрических параметров с клинико-функциональными показателями, данными биоимпедансометрии, липидного, углеводного, белкового обмена, адипокинового и цитокинового статуса в исследуемых группах больных.

Определено, что индекс ОТ/ОБ при коморбидном варианте АГ в сочетании с ХОБЛ имеет большее количество достоверных ассоциаций с клинико-функциональными параметрами, показателями компонентного состава тела, липидного, углеводного, белкового обмена и адипоцитокинового статуса, чем индекс массы тела. Это позволяет выделить его, как наиболее диагностически значимый показатель нутритивного статуса, достоверно отражающий степень нутритивных нарушений и адипоцитокиновой активности жировой ткани.

Данные корреляционного анализа ОТ/ОБ с общими и специфическими жалобами представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Множественная корреляция отношения окружности талии к окружности бедер с общими и специфическими жалобами (r)

Показатели	ОТ/ОБ		
	Группа АГ	Группа ХОБЛ	Группа АГ + ХОБЛ
Периодические головные боли	0,4632*	—	0,4726*
Шум в голове, ушах	0,3675*	—	0,4265*
Кашель	—	—	0,3864*
Одышка	—	0,3075*	0,4096*
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий ($p < 0,05$); 2. ^ – обозначены наиболее высокие коэффициенты корреляции в группе ($r > 0,7$).			

Согласно расчетных данных, установлены достоверные ($p < 0,05$) прямые корреляции ОТ/ОБ со специфическими жалобами пациентов: в группе АГ в сочетании с ХОБЛ – с периодическими головными болями, шумом в голове и ушах, кашлем и одышкой. В группе АГ отмечены прямые умеренные корреляции с периодическими головными болями, шумом в голове и ушах, у больных с изолированным вариантом ХОБЛ отмечена умеренная прямая взаимосвязь ОТ/ОБ с одышкой.

В таблице 23 представлены данные корреляционного анализа ОТ/ОБ и показателей суточного профиля АД.

Результаты исследования в группе АГ в сочетании с ХОБЛ показали наличие положительной связи ($p < 0,05$) ОТ/ОБ и частоты встречаемости «non-dippers» варианта СПАД, а также умеренную прямую корреляцию со средним гемодинамическим давлением. Корреляции ОТ/ОБ и суточного профиля АД в группе изолированного варианта АГ были достоверными ($p < 0,05$), но с незначительным уровнем $r < 0,5$ по шкале Чеддока.

Таблица 23 – Множественная корреляция отношения окружности талии к окружности бедер и суточного профиля артериального давления (r)

Показатели	ОТ/ОБ		
	Группа АГ	Группа ХОБЛ	Группа АГ + ХОБЛ
Частота «non-dippers»	0,4852*	—	0,6891*
Среднее гемодинамическое давление	0,4125*	—	0,4985*
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий ($p < 0,05$); 2. ^ – обозначены наиболее высокие коэффициенты корреляции в группе ($r > 0,7$).			

Результаты изучения взаимосвязи ОТ/ОБ и показателей функции внешнего дыхания представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Множественная корреляция отношения окружности талии к окружности бедер и показателей функции внешнего дыхания (r)

Показатели	ОТ/ОБ		
	Группа АГ	Группа ХОБЛ	Группа АГ + ХОБЛ
ОФВ1	—	–0,3102*	–0,4302*
ОФВ1/ФЖЕЛ	—	—	—
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий ($p < 0,05$); 2. ^ – обозначены наиболее высокие коэффициенты корреляции в группе ($r > 0,7$).			

В группе АГ в сочетании с ХОБЛ были обнаружены умеренные по шкале Чеддока обратные корреляции ($p < 0,05$) ОТ/ОБ с ОФВ1, в группе изолированного варианта ХОБЛ – обратная достоверная умеренная взаимосвязь ОТ/ОБ с ОФВ1.

Результаты корреляционного анализа ОТ/ОБ с показателями биоимпедансометрии представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Множественная корреляция отношения окружности талии к окружности бедер и показателей биоимпедансометрии (r)

Показатели	ОТ/ОБ		
	Группа АГ	Группа ХОБЛ	Группа АГ + ХОБЛ
ИМТ	0,6835*	0,3864*	0,6678*
Жировая масса, нормированная по росту	0,7384*^	0,3853*	0,7723*^
Активно-клеточная масса	—	–0,5825*	–0,7795*^
Внеклеточная жидкость	0,4752*		0,4482*
Фазовый угол	—	–0,4523*	–0,5843*
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий ($p < 0,05$); 2. ^ – обозначены наиболее высокие коэффициенты корреляции в группе ($r > 0,7$).			

При сочетанном варианте АГ и ХОБЛ отмечена достоверная ($p < 0,05$) высокая прямая взаимосвязь ОТ/ОБ с жировой массой тела, прямая корреляция с ИМТ, показателем внеклеточной жидкости, а также, высокая обратная корреляция ОТ/ОБ с показателем активно-клеточной массы и значением фазового угла.

В группе изолированной АГ определена наиболее тесная высокая ($p < 0,05$) ассоциация ОТ/ОБ с жировой массой, нормированной по росту, ИМТ и внеклеточной жидкостью.

В группе изолированного варианта ХОБЛ отмечена достоверная ($p < 0,05$) обратная корреляция ОТ/ОБ с активно-клеточной массой тела, а также умеренная прямая корреляция с ИМТ и жировой массой.

Данные корреляционного анализа ОТ/ОБ и биохимических показателей белкового, липидного и углеводного обмена представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Множественная корреляция отношения окружности талии к окружности бедер и показателей белкового, липидного и углеводного обмена (r)

Показатели	ОТ/ОБ		
	Группа АГ	Группа ХОБЛ	Группа АГ + ХОБЛ
Альбумин	—	–0,3562*	–0,3673*
Преальбумин	—	–0,7082*^	–0,7142*^
Индекс атерогенности	0,7242*^	0,4782*	0,7452*^
Индекс НОМА-IR	0,6012*	—	0,7172*^
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий ($p < 0,05$); 2. ^ – обозначены наиболее высокие коэффициенты корреляции в группе ($r > 0,7$).			

Для сочетанного варианта АГ и ХОБЛ характерными оказались тесные ($p < 0,05$) связи ОТ/ОБ с показателями белкового, липидного и углеводного обмена, определены высокие прямые ассоциации с индексами атерогенности и инсулинорезистентности НОМА-IR и высокая обратная корреляция с преальбумином.

В группе больных АГ выявлена достоверная ($p < 0,05$) прямая высокая корреляция ОТ/ОБ с индексом атерогенности, а также прямые взаимосвязи с индексом инсулинорезистентности НОМА-IR.

В группе ХОБЛ определена обратная высокая корреляция ($p < 0,05$) ОТ/ОБ с уровнем преальбумина, умеренная обратная взаимосвязь с концентрацией альбумина и индексом атерогенности.

В таблице 27 представлены результаты оценки ассоциаций индекса ОТ/ОБ с уровнем адипокинов и провоспалительных цитокинов.

Таблица 27 – Множественная корреляция отношения окружности талии к окружности бедер и показателей адипоцитокинового статуса (r)

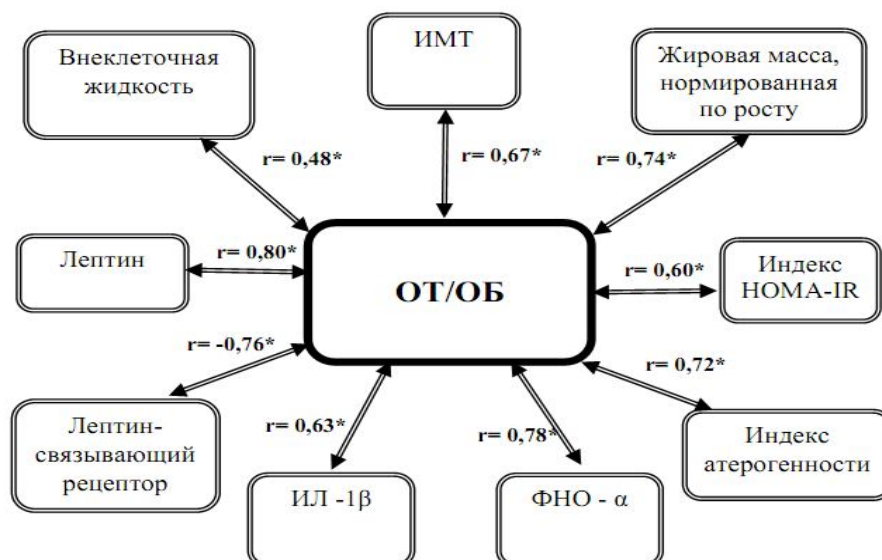
Показатели	ОТ/ОБ		
	Группа АГ	Группа ХОБЛ	Группа АГ + ХОБЛ
Свободный лептин	0,8021* [^]	0,4025*	0,6426*
Лептин-связывающий рецептор	-0,7601* [^]	-0,5982*	-0,7463* [^]
Резистин	0,4623*	0,5365*	0,6954*
Адипонектин	-0,5536*	-0,7864* [^]	-0,7235* [^]
ФНО- α	0,7781* [^]	0,3672*	0,6987*
ИЛ-1 β	0,6345*	0,7734* [^]	0,5044*
ИЛ-6	0,4635*	0,7025* [^]	0,7264* [^]
ИЛ-18	0,5264*	0,6964* [^]	0,7436* [^]
Примечания: 1. * – критерий достоверности различий ($p < 0,05$); 2. [^] – обозначены наиболее высокие коэффициенты корреляции в группе ($r > 0,7$).			

В группе сочетанного варианта АГ и ХОБЛ были определены достоверные ($p < 0,05$) прямые корреляции ОТ/ОБ с ИЛ-6 и ИЛ-18, свободным лептином, резистином, ФНО- α и ИЛ-1 β , обратные взаимосвязи с лептин-связывающим рецептором и адипонектином.

В группе изолированного варианта АГ определена достоверная ($p < 0,05$) прямая ассоциация ОТ/ОБ с концентрацией свободного лептина, ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-18 и резистином крови, а также, обратная взаимосвязь с концентрацией лептин-связывающего рецептора и адипонектина.

В группе ХОБЛ определена достоверная ($p < 0,05$) прямая корреляция ОТ/ОБ с ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18, резистином, лептином и ФНО- α , обратная корреляция с концентрацией адипонектина и лептин-связывающего рецептора.

На рисунке 4 представлены наиболее тесные ассоциации индекса ОТ/ОБ с антропометрическими, метаболическими и адипоцитокиновыми показателями у больных группы АГ, выявленные методом корреляционного анализа.

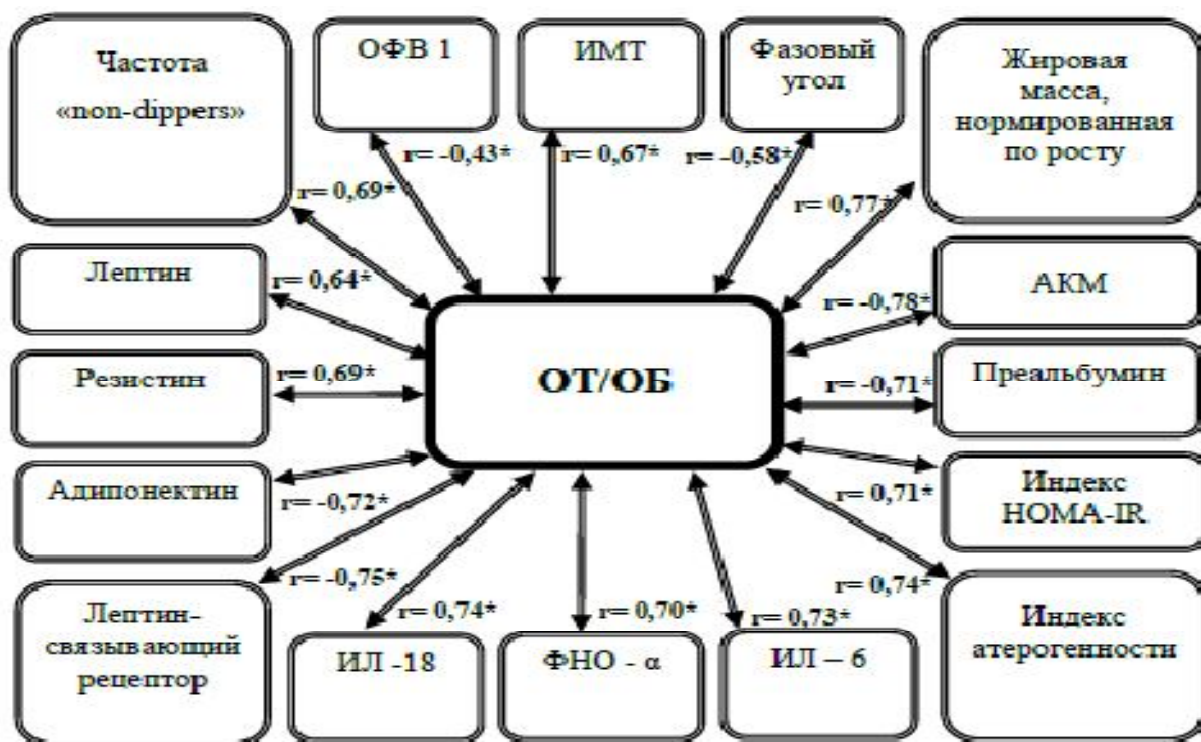


Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$)

Рисунок 4 – Корреляционные взаимосвязи (r) у больных АГ

В группе АГ выявлены прямые ассоциации индекса ОТ/ОБ с уровнем свободного лептина и лептин-связывающего рецептора, ИМТ, жировой массой, нормализованной по росту, внеклеточной жидкостью, индексами атерогенности и НОМА-IR, концентрацией ИЛ-1 β и ФНО- α .

Наиболее тесные взаимосвязи ОТ/ОБ и различных клинико-функциональных и лабораторных показателей в группе больных АГ в сочетании с ХОБЛ представлены на рисунке 5.



Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$).

Рисунок 5 – Корреляционные взаимосвязи (r) при АГ в сочетании с ХОБЛ

При АГ в сочетании с ХОБЛ наиболее значимые прямые ассоциации индекса ОТ/ОБ выявлены с частотой «non-dippers», индексом массы тела, нормализованной по росту жировой массой, концентрацией лептина, резистина, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α, индексами атерогенности и НОМА-IR, а также определены обратные корреляции с ОФВ1, активно-клеточной массой, фазовым углом, уровнем преальбумина, адипонектина, лептин-связывающего рецептора.

5.2 Межсистемный регрессионный анализ показателей нутритивного статуса с интегральным показателем окружность талии/окружность бедер у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Важным направлением клинической медицины является разработка методов

математического прогнозирования развития болезней с целью своевременной коррекции патологических изменений и профилактики развития осложнений.

Основная суть метода множественного регрессионного анализа состоит в обнаружении зависимости одного признака (зависимого) от подмножества других признаков, называемых независимыми или предикторами, которые являются количественными, непрерывными признаками.

Для поиска факторов, ассоциированных с величиной ОТ/ОБ (зависимым признаком), была использована простая линейная регрессия. В результате простого регрессионного анализа выявлены наиболее значимые по влиянию на величину ОТ/ОБ факторы, такие, как лептин, резистин, адипонектин, лептин-связывающий рецептор, ОФВ1, частота «non-dippers», ИМТ, жировая масса, нормализованная по росту, АКМ, фазовый угол, преальбумин, индекс атерогенности, индекс НОМА-IR, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α . В последующем они были взяты для множественного регрессионного анализа.

В качестве наиболее значимого показателя Y , выбран индекс ОТ/ОБ, как наиболее информативный, интегральный показатель, наиболее достоверно отражающий степень выраженности нарушений нутритивного статуса.

В качестве независимых величин для группы АГ в сочетании с ХОБЛ были использованы показатели, включая лептин, резистин, адипонектин, лептин-связывающий рецептор, ОФВ1, частота «non-dippers», ИМТ, жировая масса, нормализованная по росту, АКМ, фазовый угол, преальбумин, индекс атерогенности, индекс НОМА-IR, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α .

Кроме того, проведен межсистемный регрессионный анализ во всех группах больных. Для каждой выборки строилась индивидуальная модель регрессии со случайной матрицей данных.

Построение, оценку параметров регрессии и проверку адекватности регрессионных моделей проводили с помощью профессиональной программы StatSoft Statistica 10.0 (2011).

Математическая модель выражалась функцией

$$Y = f(x; B_0, B) + \varepsilon,$$

где B_0, B – неизвестные параметры;

ε – ошибка предсказания Y посредством функции регрессии f (может быть линейной и нелинейной по параметрам).

Предсказание величины ОТ/ОБ определяется по формуле

$$OT / OB = A + K_1 X_1 + K_2 X_2 + \dots + K_n X_n,$$

где A – свободный член;

$X_1, X_2, \dots, X_n$ – величины соответствующих параметров, входящих в батарею тестов;

$K_1, K_2, \dots, K_n$ – коэффициенты на которые надлежит умножить величины параметров для суммирования произведения и получения величины ОТ/ОБ.

Отметим, что величина коэффициента $K_1, K_2, \dots, K_n$ зависит от следующих факторов:

- а) корреляции параметров с показателем ОТ/ОБ;
- б) взаимной корреляции параметров между собой и доли независимой информации, которую несет каждый из них;
- в) абсолютной величины каждого параметра.

При использовании методики множественной регрессии проводится оценка информативности показателей ОТ/ОБ с помощью данных множественной линейной регрессии пошагово.

Максимальную информативность имеет набор маркеров ОТ/ОБ, расширение которых за счет новых показателей не приводит к улучшению статистических критериев R и $100R^2$. При этом R не может превышать 1, а $100R^2$ не может превышать 100.

В таблице 28 приведены результаты, обработанные по программе множественной регрессии, которая выбирает наиболее значимый параметр, затем значимую комбинацию из двух параметров, затем комбинацию из трех параметров и так далее. На последнем шаге проверяется информативность всех параметров, включенных в батарею.

Согласно приведенным данным, прирост информативности нестабилен по мере использования все более широких наборов показателей для комплексной оценки зависимого показателя ОТ/ОБ. Так, при переходе от одного наиболее значимого показателя к двум, происходит снижение информативности на 9,41 %.

Таблица 28 – Оценка информативности показателей ОТ/ОБ по данным множественной линейной регрессии (пошаговое включение)

Число переменных	Перечень показателей	Коэффициент корреляции (R)	Коэффициент детерминации ($100R^2$), %	Прирост детерминации ($100R^2$), %
1	Частота «non-dippers»	0,44	32,0	—
2	Частота «non-dippers» + лептин	0,51	25,6	+8,44
3	Частота «non-dippers» + лептин + резистин	0,60	33,4	+5,89
4	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин	0,78	19,6	+8,49
5	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин + лептин-св.рецептор	0,86	26,9	+19,66
6	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин + лептин-св.рецептор + ОФВ1	0,998	17,14	+7,34
7	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин + лептин-св.рецептор + ОФВ1 + ИМТ	0,999	3,4	–16,6
8	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин + лептин-св.рецептор + ОФВ1 + ИМТ + жировая масса	0,999	2,8	+10,06
9	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин + лептин-св.рецептор + ОФВ1 + ИМТ + жировая масса + АКМ	0,999	11,4	+1,4

Продолжение таблицы 28

Число переменных	Перечень показателей	Коэффициент корреляции (R)	Коэффициент детерминации ($100R^2$), %	Прирост детерминации ($100R^2$), %
10	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин + лептин-св.рецептор + ОФВ1 + ИМТ + жировая масса + АКМ + фазовый угол	0,999	9,54	+6,4
11	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин + лептин-св.рецептор + ОФВ1 + ИМТ + жировая масса + АКМ + фазовый угол + преальбумин	0,999	11,4	+1,4
12	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин + лептин-св.рецептор + ОФВ1 + ИМТ + жировая масса + АКМ + фазовый угол + преальбумин + индекс НОМА-IR	0,999	11,4	+1,4
13	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин + лептин-св.рецептор + ОФВ1 + ИМТ + жировая масса + АКМ + фазовый угол + преальбумин + индекс НОМА-IR + ИЛ-18	0,999	11,4	+1,4
14	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин + лептин-св.рецептор + ОФВ1 + ИМТ + жировая масса + АКМ + фазовый угол + преальбумин + индекс НОМА-IR + ИЛ-18 + ФНО-а	0,999	11,4	+1,4

Окончание таблицы 28

Число переменных	Перечень показателей	Коэффициент корреляции (R)	Коэффициент детерминации ($100R^2$), %	Прирост детерминации ($100R^2$), %
15	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин + лептин-св.рецептор + ОФВ1 + ИМТ + жировая масса + АКМ + фазовый угол + преальбумин + индекс НОМА-IR + ИЛ-18 + ФНО-а + ИЛ-6	0,999	11,4	+1,4
16	Частота «non-dippers» + лептин + резистин + адипонектин + лептин-св.рецептор + ОФВ1 + ИМТ + жировая масса + АКМ + фазовый угол + преальбумин + индекс НОМА-IR + ИЛ-18 + ФНО-а + ИЛ-6 + индекс атерогенности	0,999	11,4	+1,4

На рисунке 6 представлена индивидуальная модель регрессии со случайной выборкой для группы АГ в сочетании с ХОБЛ. На основании произведенной статистической обработки получена математическая модель зависимости наиболее значимого показателя антропометрии ОТ/ОБ в группе больных АГ в сочетании с ХОБЛ от комплекса клинико-функциональных признаков, лабораторных и инструментальных показателей нутритивного статуса. С увеличением числа предикторов их влияние на зависимую переменную снижается.

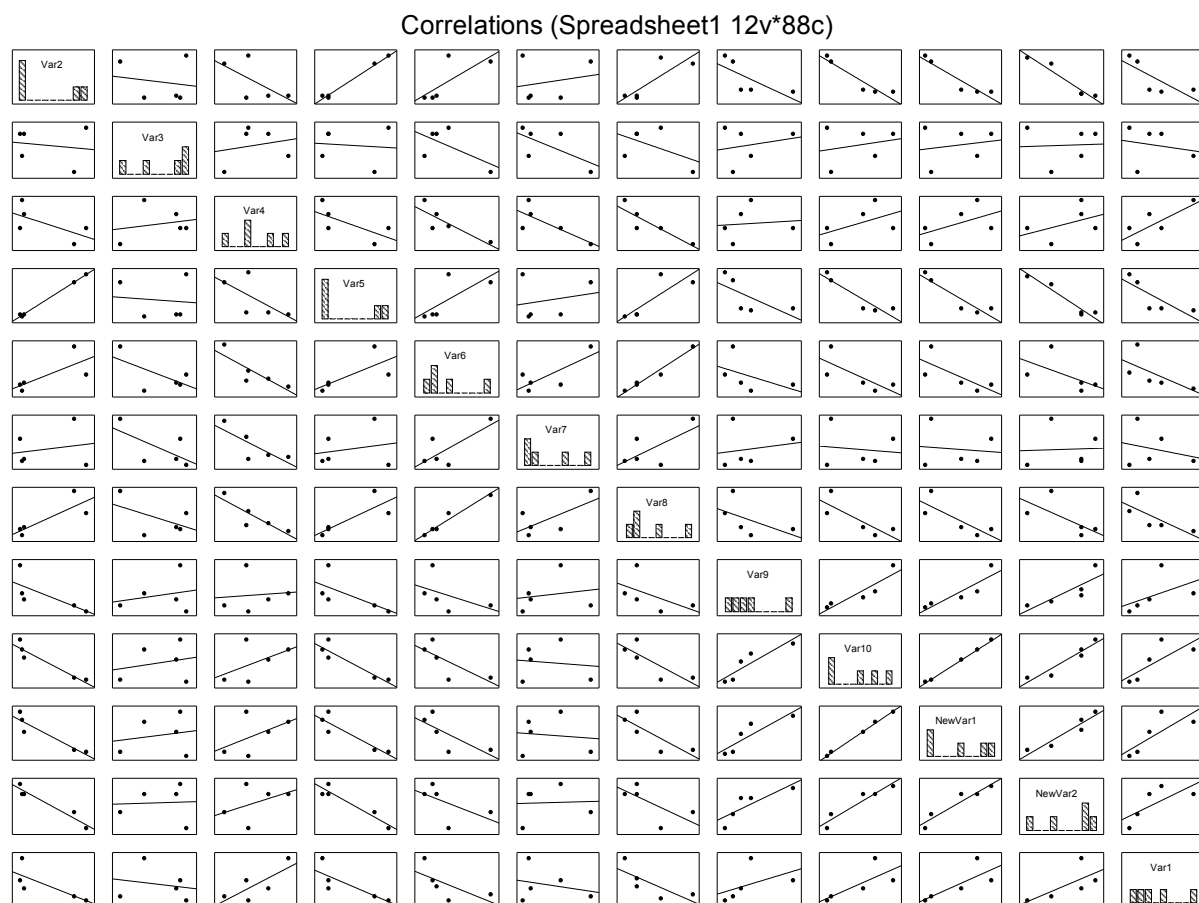


Рисунок 6 – Множественная регрессия уровней ОТ/ОБ в зависимости от комплекса параметров при АГ в сочетании с ХОБЛ, $p < 0,05$

На основании произведенной статистической обработки были получены следующие коэффициенты уравнения множественной регрессии

$$\begin{aligned} \text{ОТ/ОБ} = & -74,212 - 1,86 \times (1) + 0,706 \times (2) + 0,891 \times (3) + 0,874 \times (4) + \\ & 0,69 \times (5) + 0,089 \times (6) + 0,09 \times (7) + 0,15 \times (8) + 0,23 \times (9) - 0,06 \times (10) + 0,19 \times (11) - \\ & 0,0017 \times (12) + 0,031 \times (13) - 0,0072 \times (14) + 0,00102 \times (15) - 0,00209 \times (16), \end{aligned}$$

где (1) – активно-клеточная масса;

(2) – нормированная по росту жировая масса;

(3) – индекс атерогенности;

(4) – интерлейкин-18;

(5) – лептин-связывающий рецептор;

(6) – индекс массы тела;

- (7) – интерлейкин-1 β ;
- (8) – лептин;
- (9) – интерлейкин-6;
- (10) – адипонектин;
- (11) – ФНО- α ;
- (12) – преальбумин;
- (13) – индекс НОМА-IR;
- (14) – фазовый угол;
- (15) – резистин;
- (16) – ОФВ1.

Применение полученной математической модели позволяет прогнозировать показатели компонентного состава тела, белкового, липидного и жирового обмена, а также адипоцитокинового статуса в группе больных АГ в сочетании с ХОБЛ на основании показателя индекса ОТ/ОБ, а также разработать дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений.

Согласно полученной формуле в группе АГ в сочетании с ХОБЛ наиболее высокие коэффициенты влияния на зависимый признак ОТ/ОБ имеют следующие предикторы: нормированная по росту жировая масса тела, активно-клеточная масса тела, индекса терогенности, концентрация лептин-связывающего рецептора и ИЛ-18.

5.3 Дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Межсистемный корреляционный анализ с использованием множественной регрессии позволил разработать дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений при изолированных вариантах АГ и ХОБЛ, а также АГ в сочетании с ХОБЛ (рисунок 7).

Так, при АГ выделены лабораторно-функциональные маркеры диагностики,

включая антропометрические данные – показатели компонентного состава тела (нормированная по росту жировая масса), индекс атерогенности, лептин, лептин-связывающий рецептор и ФНО- α .

У больных ХОБЛ необходимо определять маркеры диагностики, включая клинико-функциональные параметры (ОФВ1), антропометрические показатели (активно-клеточная масса тела), преальбумин и показатели адипоцитокинового статуса (адипонектин, ИЛ-6, ИЛ-18).

При АГ в сочетании с ХОБЛ наиболее значимыми дополнительными критериями диагностики нутритивных нарушений являются: в числе антропометрических показателей – нормированная по росту жировая масса, активно-клеточная масса; среди метаболических маркёров – индекс атерогенности; в числе показателей адипоцитокинового статуса – лептин-связывающий рецептор и ИЛ-18.



Рисунок 7 – Дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений при АГ, ХОБЛ и АГ в сочетании с ХОБЛ

РЕЗЮМЕ

Проведённый множественный корреляционный анализ показал, что определение индекса ОТ/ОБ для диагностики нутритивных и адипоцитокиновых нарушений у больных АГ в сочетании с ХОБЛ более значимо, чем оценка ИМТ, так как индекс ОТ/ОБ имеет большее количество достоверных ассоциаций с клинико-функциональными, структурно-компонентными параметрами, показателями липидного, углеводного, белкового обмена и адипоцитокинового статуса, чем ИМТ.

При сочетании АГ и ХОБЛ выявляется достоверная прямая ассоциация индекса ОТ/ОБ с нормированной по росту жировой массой, индексом массы тела и внеклеточной жидкостью, индексами атерогенности и НОМА-IR, свободным лептином, резистином, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- α , при отрицательной корреляции с активно-клеточной массой, концентрацией преальбумина, лептин-связывающего рецептора и адипонектина.

Межсистемный регрессионный анализ позволил разработать дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений при АГ в сочетании с ХОБЛ в виде нормированной по росту жировой массы, активно-клеточной массы, индекса атерогенности, лептин-связывающего рецептора, ИЛ-18.

У больных АГ дополнительными критериями диагностики нутритивных нарушений являются: нормированная по росту жировая масса, индекс атерогенности, уровень лептина, лептин-связывающего рецептора и ФНО- α , а при ХОБЛ: ОФВ1, активно-клеточная масса тела, преальбумин, адипонектин, ИЛ-6 и ИЛ-18.

Разработанные в результате исследования дополнительные критерии позволяют оптимизировать подход к диагностике нутритивных нарушений у больных с коморбидной формой АГ и ХОБЛ.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Артериальная гипертензия является одним из наиболее частых кардиоваскулярных заболеваний, её распространенность среди всего населения мира составляет около 40 % [158]. Распространённость ХОБЛ по некоторым данным достигает 20 % взрослого населения [210].

Сочетание АГ и ХОБЛ является одним из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней [39; 170], оно способствует утяжелению клинической симптоматики и прогрессированию заболеваний, а также ухудшению качества жизни пациентов [117; 153].

Согласно результатов настоящего исследования у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ отмечена наиболее высокая, в сравнении с другими группами больных, частота специфических и неспецифических жалоб, характерных как для АГ, так и ХОБЛ: общей слабости (32,7 %), головных болей (65,5 %), шума в голове и головокружения (47,3 и 38,2 %), нарушения сна (29,1 %), кашля (100 %), выделения мокроты (76,4 %), одышки (83,6 %) и хрипов (69,1 %).

По данным GOLD 2015 года для пациентов с ХОБЛ характерно преобладание патологических типов суточной кривой АД с недостаточным снижением или повышением АД в ночные часы, что согласуется с исследованием Т. В. Адашевой и соавт. (2009 год), в котором выделено превалирование типов СПАД «non-dipper» и «night-picker».

В работах Т. М. Зиньковской (2015 г.), М. А. Чичковой и соавт. (2012 г.), О. Д. Остроумовой и соавт. (2011 г.) у пациентов с АГ в сочетании с абдоминальным ожирением описаны особенности СПАД в виде нарушения циркадного ритма АД, высоких показателей нагрузки давлением в ночные часы, чрезмерного утреннего повышения и повышенной вариабельности АД по сравнению с больными АГ без ожирения.

Согласно полученным результатам, у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, частота патологических вариантов СПАД «non-dippers» и «night-pickers» регистрировалась достоверно чаще, чем в группе АГ в 1,4 раза и 1,8 раза

соответственно, тогда, как физиологический тип «dippers» – в 1,5 раза реже, чем в группе АГ и в 1,9 раза, чем в группе ХОБЛ. В группе АГ в сочетании с ХОБЛ среднее значение ЧСС оказалось в 1,3 раза выше, чем в группе контроля, показатель САД и ДАД – в 1,3 раза, а среднее гемодинамическое давление в 1,2 раза в сравнении с контролем.

Следовательно, для сочетания АГ и ХОБЛ характерны негативные изменения со стороны суточного профиля артериального давления и центральной гемодинамики, что в последующем может способствовать формированию кардиоваскулярных осложнений.

В исследовании И. Е. Чазовой и соавт. (2013 г.) показано, что ухудшение функции легких и снижение ОФВ₁ является таким же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные факторы риска.

Н. А. Кароли и А. П. Ребров в 2011 г. показали, что у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ отмечен наиболее выраженный бронхообструктивный синдром и увеличение САД в сравнении с группой контроля, группой изолированного варианта ХОБЛ и группой АГ в сочетании с бронхиальной астмой.

Полученные нами в ходе исследования результаты согласуются с литературными данными, наибольшее снижение показателей функции внешнего дыхания выявлено у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ. Величина ОФВ₁ в коморбидной группе АГ и ХОБЛ оказалась в 1,5 раза, а отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ – в 1,3 раза ниже контрольного значения, также отмечено достоверное, относительно контроля, снижение максимальных объемных скоростей на уровне сегментарных и мелких бронхов: МОС 25 – в 1,3 раза, МОС 50 – в 1,5 раза и МОС 75 – в 1,3 раза ($p < 0,05$). Достоверных различий показателей функции внешнего дыхания группы ХОБЛ и группы АГ в сочетании с ХОБЛ не выявлено. При этом средние значения результатов вопросников mMRC и САТ в группе АГ в сочетании с ХОБЛ достоверно превышали значения группы ХОБЛ в 1,6 и 1,5 раза соответственно.

Таким образом, одышка и симптомы ХОБЛ в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ достоверно более выражены, чем в группе изолированного варианта ХОБЛ. Полученные данные по клинической симптоматике предполагают более углубленное изучение маркёров нутритивных и гормональных нарушений, а также хронического системного воспаления.

В работах ряда авторов показано, что характерные для АГ и ХОБЛ оксидативный стресс [220], хроническое системное воспаление [84], гипоксия, прием ряда лекарственных средств и генетическая предрасположенность к заболеванию [122] способствуют формированию у пациентов аномалий композиции тела [10; 59]. Так для пациентов с АГ характерны нутритивные нарушения в виде избытка массы тела, дислипидемии и инсулинорезистентности [142; 256]. Пациенты с ХОБЛ часто имеют обусловленные хроническим воспалением внелегочные проявления заболевания с формированием дефицита тощей массы, дисфункции скелетных мышц и развитием остеопороза [152; 215; 244]. Малоизученными остаются особенности нутритивного и адипоцитокинового статуса пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ.

Согласно нашего исследования, при оценке структуры нутритивных нарушений по ИМТ, в группе АГ в сочетании с ХОБЛ выявлена наименьшая частота лиц с нормальной массой тела – 49,1 %, что отличалось от показателей группы АГ и группы ХОБЛ в 1,2 и 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$). Вместе с тем, при коморбидном варианте повышенный ИМТ выявлен у 50,9 % пациентов, с достоверным преобладанием лиц с избыточной массой тела (43,6 %) над пациентами с ожирением (7,3 %). Следует отметить значительное превышение частоты избыточной массы тела в сравнении с показателями группы АГ и группы ХОБЛ в 2,9 и 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$).

В структуре распределения пациентов по индексу ОТ/ОБ в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ выявлены принципиальные отличия в виде преобладания пациентов (52,7 %) с повышенным индексом ОТ/ОБ $> 0,9$, что в 1,5 и 1,9 раза превышало показатели группы АГ и группы ХОБЛ соответственно

($p < 0,05$). Соотношением ОТ/ОБ $< 0,9$ при коморбидном варианте АГ и ХОБЛ имели только 47,3 % больных.

Таким образом, особенностью структуры нутритивных изменений у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ является преобладание избыточной массы тела с ИМТ 25,0–29,9 кг/м² и повышение индекса ОТ/ОБ $> 0,9$, что характеризует неблагоприятный висцеральный тип распределения жировой массы, который ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, инсулинорезистентностью, дисбалансом адипокинов и способствует формированию тромбообразования и атерогенеза [63; 182].

Согласно данным биоимпедансометрии в группе АГ в сочетании с ХОБЛ выявлены особенности композитного состава тела в виде повышения нормированной по росту жировой массы в сравнении с группами контроля и ХОБЛ в 1,2 и 1,3 раза соответственно и достоверное повышение внеклеточной жидкости в 1,2 раза в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Обращали на себя внимание сниженные показатели активно-клеточной массы и фазового угла в условиях сочетания АГ и ХОБЛ, которые были в 1,2 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Следовательно, для коморбидного варианта АГ в сочетании с ХОБЛ характерно увеличение в структуре тела жировой компоненты с висцеральным типом её распределения на фоне снижения безжировой (активно-клеточной) массы, что объясняет снижение диагностической ценности определения ИМТ для оценки нутритивных нарушений у пациентов данного фенотипа.

Изучение данных оценки фактического питания позволило определить у больных АГ в сочетании с ХОБЛ признаки несбалансированного рациона питания по макро- и микронутриентам за счёт избытка общего жира на 31,1 %, натрия на 4,7 %, холестерина на 8,3 %, общих углеводов на 7,1 %, добавленного сахара на 18,3 % и насыщенных жирных кислот на 24,5 % от рекомендуемого потребления на фоне дефицита в рационе микроэлементов (кальция, магния), витаминов (витамина А, витаминов группы В, ниацина), пищевых волокон на 65,4 % и полиненасыщенных жирных кислот на 14,4 % от оптимального потребления.

Полученные нами данные оценки фактического питания согласуются с результатами исследования рациона питания российской популяции В. А. Тутельяна (2012 г.).

Согласно М. М. Потяженко, Н. А. Люлька, К. В. Шепитько (2011 г.) наибольшее влияние на распространенность артериальной гипертензии кроме возраста, уровня потребления алкоголя и курения, оказывают избыточная масса тела, гипертриглицеридемия, нарушения углеводного и белкового обмена. По данным Е. И. Саморуковой и соавт. (2013 г.), для пациентов с ХОБЛ также характерно повышение концентрации проатерогенных липопротеидов.

Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, так, в группе АГ отмечено повышение, в сравнении с контролем, среднего значения триглицеридов в 1,5 раза, индекса атерогенности в 1,4 раза на фоне снижения ХС ЛПВП, в сравнении с контролем, в 1,3 раза ($p < 0,05$). В группе ХОБЛ выявлено повышение общего холестерина, ХС ЛПОНП и индекса атерогенности в 1,2 раза и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$).

Вместе с тем, наиболее значимые метаболические нарушения определены в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ в которой установлен дисбаланс липидного спектра в виде повышения, в сравнении с контролем, ХС ЛПНП в 1,2 раза, триглицеридов в 1,5 раза и индекса атерогенности в 1,6 раза на фоне снижения ХС ЛПВП в 1,9 раза ($p < 0,05$). При коморбидном варианте ХС ЛПВП был в 1,7 раза ниже, а ХС ЛПОНП, триглицериды в 1,4 раза и индекс атерогенности в 1,2 раза выше в сравнении с группой ХОБЛ. В то же время в данной группе отмечено наиболее высокое значение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, превышающее контроль в 1,3 раза в сравнении с контролем ($p < 0,05$). При оценке показателей белкового обмена в группе больных АГ в сочетании с ХОБЛ было выявлено достоверное снижение концентрации белковой фракции преальбумина в 1,4 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, в группе сочетанного варианта АГ и ХОБЛ выявлены признаки нарушения липидного, углеводного и белкового обмена с достоверным отличием от других групп.

В настоящее время особое внимание уделяется типу распределения жировой компоненты и активности жировой ткани, как эндокринного и иммунного органа [271]. С висцеральным типом распределения жировой ткани связывают развитие инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии [47; 135; 174]. По данным А. В. Соловьёвой и соавт. (2012 г.), даже у лиц с нормальным ИМТ нарастание отложения висцерального жира способствует проатерогенной дислипидемии и атерогенезу. Наличие ассоциации абдоминального ожирения и нарушения липидного профиля описаны также в работе В. А. Чернышова (2013 г.).

Избыточная жировая масса рассматривается многими исследователями, как фактор риска кардиоваскулярных осложнений и ухудшения функции легких у больных АГ и ХОБЛ [181; 185]. При избытке жировой ткани адипоциты синтезируют гормоны и медиаторы воспаления – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , способствующие интенсификации оксидативного стресса, провоспалительной активации [53; 155].

Адипоциты реализуют свою активность за счёт выработки адипокинов и провоспалительных цитокинов, которые влияют на воспалительный процесс, иммунный ответ, липидный метаболизм, инсулиновую чувствительность, сосудистый гомеостаз, ангиогенез и регуляцию энергетического баланса [11; 68; 138; 240]. Работами Т. Н. Василькова и др., 2014 и С. R. Balistreri, 2010, установлена взаимосвязь дисбаланса адипокинов и развития инсулинорезистентности, дислипидемии, атерогенеза, ишемических осложнений и ожирения.

Согласно собственным данным, в группе АГ отмечено достоверное повышение свободного лептина относительно контрольных цифр в 2,0 раза, снижение лептин-связывающего рецептора в сравнении с группой контроля и

ХОБЛ в 1,2 раза ($p < 0,05$). Уровень резистина при АГ был в 1,3 раза выше, чем в группе контроля, в 1,09 раза выше, чем в группе ХОБЛ ($p < 0,05$).

Наиболее выраженные нарушения адипокинового статуса выявлены в группе АГ в сочетании с ХОБЛ, где было определено наиболее высокое значение свободного лептина в 2,5 раза превышавшее контрольные, в 1,2 раза группы АГ и 1,7 раза группы ХОБЛ и наиболее низкое значение лептин-связывающего рецептора, которое было в 1,6 раза ниже контрольного, в 1,3 раза и 1,6 раза групп АГ и ХОБЛ соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, в данной группе выявлено наиболее высокое значение резистина, которое в 1,5 раза и 1,2 раза превышало значения контроля и ХОБЛ соответственно на фоне наименьшего значения адипонектина, оказавшегося ниже контроля в 1,6 раза и группы ХОБЛ в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о выраженном нарушении гормональной активности жировой ткани в условиях сочетания АГ и ХОБЛ. Причём у больных группы АГ в сочетании с ХОБЛ выявлено повышение лептина и резистина, которые усугубляют системное воспаление и гипоксию, может способствовать развитию атеросклеротических процессов, инсулинорезистентности, пролиферации клеток и ангиогенезу [41; 141]. Снижение лептин-связывающего рецептора позволяет предполагать у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ наличие лептинорезистентности. Также важным представляется достоверное снижение в данной группе адипонектина, обладающего противовоспалительными, антиатерогенными, антипролиферативными свойствами, повышающего чувствительность тканей к инсулину [2; 194].

В многочисленных исследованиях показаны достоверные корреляции провоспалительных цитокинов с вероятностью сердечно-сосудистых событий [96; 126; 214]. Системная воспалительная реакция также наблюдается при ХОБЛ и сопровождается активацией воспалительных клеток, увеличением концентрации медиаторов воспаления, цитокинов и острофазовых белков (ФНО- α , интерлейкин-6, интерлейкин-8, СРБ и др.) [18]. По данным М. Poulaini и соавт.

(2008 г.) для ХОБЛ характерно повышение лептина, ФНО- α , ИЛ-6 на фоне снижения адипонектина. Увеличивается содержание циркулирующего ФНО- α , что способствует развитию дефицита тощей массы тела за счёт апоптоза мышечных и костных клеток [69; 184]. О. Н. Бачинский и соавт. в 2011 году отметил при ХОБЛ развитие системного воспаления с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов – ИЛ-8 и ФНО- α .

В работе Т. А. Уклистой (2011 г.) в группе АГ в сочетании с ХОБЛ описано статистически достоверное повышение медиаторов воспаления ИЛ-1 β и ФНО- α в сравнении с группой контроля, изучен полиморфизм генов этих медиаторов. А.Л. Вёрткин и др. (2013 г.) также отмечается связь концентрации маркёров системного воспаления с уровнем АД у пациентов с сочетанным вариантом АГ и ХОБЛ.

Представленные данные согласуются с результатами нашего исследования, согласно которым у больных с изолированной АГ уровень ФНО- α превышал данные группы контроля в 3,3 раза, ИЛ-6 и ИЛ-18 в 1,5 раза, а ИЛ-1 β в 1,4 раза ($p < 0,05$). Аналогичные сдвиги выявлены в группе ХОБЛ, где ФНО- α превышал значение контроля в 3,7 раза, ИЛ-1 β – в 1,6 раза, ИЛ-6 – в 1,5 раза и ИЛ-18 – в 1,6 раза ($p < 0,05$). Достоверных различий показателей цитокинового статуса между группами АГ и ХОБЛ обнаружено не было ($p > 0,05$).

Наиболее высокая цитокиновая активность с достоверным повышением всех исследуемых провоспалительных цитокинов в сравнении с другими группами обнаружена у больных АГ в сочетании с ХОБЛ: значение ФНО- α превышало показатель контроля в 5,3 раза, группы АГ и группы ХОБЛ – в 1,4 раза ($p < 0,05$). Концентрация ИЛ-1 β превышала показатель контроля в 2,3 раза, группы АГ – в 1,7 раза и группы ХОБЛ – в 1,4 раза ($p < 0,05$). Среднее значение ИЛ-6 превышало показатель контроля в 2,0 раза, группы АГ и ХОБЛ – в 1,3 раза ($p < 0,05$). Средняя концентрация ИЛ-18 превышала показатель контроля в 1,9 раза, группы АГ – в 1,3 раза и группы ХОБЛ – в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, уровень системного воспаления в условиях коморбидности при АГ и ХОБЛ достоверно выше, чем в группах изолированного течения АГ и

ХОБЛ, что может способствовать взаимному отягощению кардиоваскулярной и бронхолёгочной патологии. Повышение концентрации медиаторов воспаления, согласно данным Н. Hirose (2010 г.) и С. Ю. Калиниченко (2014 г.), вызывает локальную воспалительную реакцию в артериальной стенке, способствуя ремоделированию сосудистой стенки, нестабильности атеросклеротических бляшек, активации тромбообразования, что приводит к усугублению сердечно-сосудистой патологии. По данным D. H. Tompkins et al. (2011 г.) под воздействием медиаторов воспаления происходит активация альвеолярных нейтрофилов и макрофагов с последующим образованием активных форм кислорода и протеаз, что способствуют ремоделированию бронхиальной стенки и формированию эмфиземы.

Проведённый множественный корреляционный анализ показал, что определение индекса ОТ/ОБ для диагностики нутритивных и адипоцитокиновых нарушений у больных АГ в сочетании с ХОБЛ более значимо, чем оценка ИМТ, так как индекс ОТ/ОБ имеет более высокое диагностическое значение при антропометрическом исследовании и большее количество достоверных ассоциаций с клинико-функциональными, структурно-компонентными параметрами, показателями липидного, углеводного, белкового обмена и адипоцитокинового статуса, чем ИМТ.

Межсистемный корреляционный анализ с применением множественной регрессии позволил разработать дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений при АГ в сочетании с ХОБЛ в виде нормированной по росту жировой массы, активно-клеточной массы, индекса атерогенности, лептин-связывающего рецептора, ИЛ-18. У больных АГ дополнительными критериями диагностики нутритивных нарушений являются: нормированная по росту жировая масса, индекс атерогенности, уровень лептина, лептин-связывающего рецептора и ФНО- α , а при ХОБЛ: ОФВ1, активно-клеточная масса тела, преальбумин, адипонектин, ИЛ-6 и ИЛ-18.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследованиях последних лет большое внимание уделяется изучению коморбидного варианта АГ и ХОБЛ [35; 73]. Взаимное отягощение и прогрессирование при сочетании бронхолегочных заболеваний и сердечно-сосудистой патологии основано на наличии персистирующего системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [39; 79].

В литературе описаны характерные изменения нутритивного статуса, липидного, углеводного и белкового обмена, профиля гормонов жировой ткани и медиаторов воспаления для изолированных вариантов АГ и ХОБЛ [1; 202; 250; 256].

Анализ современной литературы показал важность комплексного изучения особенностей нутритивного и адипоцитокинового статуса при различных сочетанных заболеваниях, включая АГ в сочетании с ХОБЛ. Представляется актуальным выявление особенностей композитного состава тела, фактического питания, метаболических нарушений, статуса адипокинов и медиаторов воспаления в условиях сочетания АГ и ХОБЛ. Остаются значимыми вопросы разработки дополнительных критериев диагностики нутритивных нарушений у больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Анализ клинической симптоматики позволил выявить в группе больных АГ в сочетании с ХОБЛ более высокую, в сравнении с другими группами, встречаемость специфических и неспецифических жалоб: общей слабости, головной боли, шума в голове и головокружения, нарушения сна, кашля, выделения мокроты, одышки и хрипов. Наиболее высокая выраженность одышки у пациентов в сочетании АГ и ХОБЛ подтверждена результатами опросников mMRC и CAT, с достоверным отличием от остальных групп.

Анализ показателей системной гемодинамики в группе больных АГ в сочетании с ХОБЛ определил достоверное повышение САД, ДАД и среднего гемодинамического давления в сравнении с контролем и группой ХОБЛ, без

достоверного отличия от показателей группы АГ. Результаты суточного мониторирования АД при АГ в сочетании с ХОБЛ выявили преобладание патологического варианта СПАД «non-dippers» и «night-pickers» на фоне снижения физиологического типа «dippers», что имело достоверное отличие от показателей контроля, группы АГ и группы ХОБЛ.

Изучение показателей спирометрии позволило в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ выявить признаки нарушения дыхания по обструктивному типу, сравнимые с результатами группы ХОБЛ и с достоверным ухудшением относительно группы контроля и больных АГ.

Анализ индивидуального профиля питания определил у больных АГ в сочетании с ХОБЛ признаки несбалансированного рациона питания по микро- и макронутриентам за счёт избытка общего жира, натрия, холестерина, общих углеводов, добавленного сахара и насыщенных жирных кислот на фоне дефицита в рационе микроэлементов (кальция, магния), витаминов (витамина А, витаминов группы В, ниацина), пищевых волокон и полиненасыщенных жирных кислот без достоверных отличий от остальных исследуемых групп.

В структуре распределения пациентов по ИМТ при сочетанном варианте АГ и ХОБЛ обращает на себя внимание уменьшение частоты лиц с нормальной массой тела. В данной группе выявлено значительное преобладание пациентов с избыточной массой тела с ИМТ 25,0–29,9 кг/м² на фоне относительно небольшой частоты лиц с ожирением, что достоверно отличалось от данных группы АГ и группы ХОБЛ.

При оценке структуры распределения пациентов по индексу ОТ/ОБ в группе коморбидного варианта АГ и ХОБЛ выявлено принципиальное отличие от группы АГ и группы ХОБЛ в виде преобладания пациентов с повышением индекса ОТ/ОБ > 0,9.

Таким образом, особенностью структуры нутритивных нарушений у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ является преобладание избыточной массы тела и повышение индекса ОТ/ОБ > 0,9, что характеризует наиболее неблагоприятный висцеральный тип распределения жировой компоненты.

С целью выявления особенностей композитного состава тела больных АГ в сочетании с ХОБЛ была проведена биоимпедансометрия, которая позволила определить у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ повышение нормированной по росту жировой массы в сравнении с группами контроля и ХОБЛ, достоверное повышение внеклеточной жидкости, снижение показателей активно-клеточной массы и фазового угла в сравнении с контролем.

В группе сочетания АГ и ХОБЛ определены наиболее значимые метаболические нарушения в виде увеличения ХС ЛПНП, триглицеридов, индекса атерогенности и НОМА-IR на фоне снижения ХС ЛПВП и белковой фракции преальбумина.

Полученные в результате исследования данные, позволили выявить в группе АГ в сочетании с ХОБЛ наиболее выраженные нарушения адипокинового статуса. При коморбидном варианте АГ и ХОБЛ определено наиболее высокое, в сравнении с показателями контроля, группы АГ и группы ХОБЛ, значение свободного лептина и наиболее низкое значение лептин-связывающего рецептора. Кроме того, в данной группе выявлено достоверное увеличение значения резистина на фоне наименьшего значения адипонектина в сравнении с контролем и группой ХОБЛ.

У больных АГ в сочетании с ХОБЛ также определена наиболее высокая цитокиновая активность с достоверным повышением всех исследуемых провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18) в сравнении с другими группами.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном нарушении гормональной активности жировой ткани и высоком уровне системного воспаления в условиях коморбидности при АГ и ХОБЛ.

В результате множественного корреляционного анализа с использованием межсистемного регрессионного анализа индекс ОТ/ОБ выбран, как более значимый диагностический показатель нутритивных и адипоцитокиновых нарушений у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, чем ИМТ. У индекса ОТ/ОБ установлены наиболее значимые ассоциации с клинико-функциональными,

структурно-компонентными параметрами, показателями липидного, углеводного, белкового обмена и адипоцитокинового статуса, чем у ИМТ.

При сочетании АГ и ХОБЛ выявлена достоверная прямая ассоциация индекса ОТ/ОБ с нормированной по росту жировой массой, индексом массы тела и внеклеточной жидкостью, индексами атерогенности и НОМА-IR, свободным лептином, резистином, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- α , при обратной корреляции с активно-клеточной массой, концентрацией преальбумина, лептин-связывающего рецептора и адипонектина.

Межсистемный регрессионный анализ позволил разработать математическую модель прогнозирования индекса ОТ/ОБ на основании промежуточных клиническо-функциональных, антропометрических и лабораторных показателей. Полученная математическая модель позволила выделить дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений при АГ в сочетании с ХОБЛ в виде нормированной по росту жировой массы, активно-клеточной массы, индекса атерогенности, лептин-связывающего рецептора, ИЛ-18. У больных АГ дополнительными критериями диагностики нутритивных нарушений являются: нормированная по росту жировая масса, индекс атерогенности, уровень лептина, лептин-связывающего рецептора и ФНО- α , а при ХОБЛ: ОФВ1, активно-клеточная масса тела, преальбумин, адипонектин, ИЛ-6 и ИЛ-18.

Разработанные в результате исследования дополнительные критерии позволят оптимизировать подход к диагностике нутритивных нарушений у больных с коморбидной формой АГ и ХОБЛ.

ВЫВОДЫ

1. Нутритивный статус при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких характеризуется преобладанием частоты избыточной массы тела с висцеральным типом распределения жировой ткани, нарушением композитного состава тела в виде увеличения нормированной по росту жировой массы и внеклеточной жидкости на фоне уменьшения фазового угла и активно-клеточной массы.

2. У больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких выявляются наиболее значимые метаболические нарушения в виде дислипидемии (увеличения ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, триглицеридов, индекса атерогенности на фоне уменьшения ХС ЛПВП), повышения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и снижения белковой фракции преальбумина.

3. Коморбидный вариант артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких характеризуется нарушением адипокинового статуса в виде повышения свободного лептина, резистина и снижения адипонектина, лептин-связывающего рецептора, а также высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18).

4. У больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких выявляются наиболее тесные межсистемные ассоциации индекса ОТ/ОБ с ОФВ1, частотой варианта СПАД «non-dippers», индексом массы тела, нормализованной по росту жировой массой, активно-клеточной массой, значением фазового угла, индексом атерогенности, индексом инсулинорезистентности НОМА-IR, концентрацией преальбумина, лептина, резистина, адипонектина, лептин-связывающего рецептора, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- α .

5. При артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких определены дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений в виде определения индекса ОТ/ОБ, нормализованной

по росту жировой массы, активно-клеточной массы, индекса атерогенности, показателей лептин-связывающего рецептора и ИЛ-18.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки нутритивных нарушений у пациентов с сочетанной формой артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких рекомендуется определять отношения ОТ/ОБ, которое имеет большее диагностическое значение, чем индекс массы тела.

2. У больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких для характеристики нутритивного статуса рекомендуется оценивать компонентный состав тела методом биоимпедансометрии с определением нормированной по росту жировой массы, активной клеточной массы, фазового угла, уровня внеклеточной жидкости.

3. Для оценки адипоцитокинового статуса у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких рекомендуется определять уровень лептина, резистина, адипонектина, лептин-связывающего рецептора, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- α .

4. При сочетании артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких рекомендовано оценивать наиболее важные индикаторы метаболических нарушений, к которым относятся: ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, триглицериды, ХС ЛПВП, индекс атерогенности, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR и уровень преальбумина.

5. В алгоритм диагностики нутритивных нарушений у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких рекомендуется включать дополнительные критерии в виде нормированной по росту жировой массы, активно-клеточной массы, индекса атерогенности, концентрации лептин-связывающего рецептора и ИЛ-18.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АКМ	активно-клеточная масса
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БМТ	безжировая масса тела
ВКЖ	внеклеточная жидкость
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДАКМ	доля активно-клеточной массы
ДСММ	доля скелетно-мышечной массы
ЖМНПР	жировая масса тела, нормированная по росту
ЖМТ	жировая масса тела
иБМТ	индекс безжировой массы тела
ИБС	ишемическая болезнь сердца
иЖМТ	индекс жировой массы тела
ИКЧ	индекс курящего человека
ИМТ	индекс массы тела
ИТБ	индекс талия-бедро
ИФА	иммуноферментный анализ
МОС	мгновенная объемная скорость
НЖК	насыщенные жирные кислоты
ОБ	окружность бёдер
ОВО	общая вода организма
ОЖ	общая жидкость
ОО	основной обмен
ОТ	окружность талии

ОТ/ОБ	индекс отношения окружности талии к окружности бёдер
ОФВ1	объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха
ОФВ1/ФЖЕЛ	отношение объема форсированного выдоха за первую секунду и форсированной жизненной емкости легких
ОХС	общий холестерин
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПОМТ	показатель отклонения от рекомендуемой массы тела
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РМТ	рекомендуемая масса тела
САД	систолическое артериальное давление
САС	симпатоадреналовая система
САТ	оценочный тест хронической обструктивной болезни легких (ChronicObstructivePulmonaryDiseaseAssessment Test)
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СММ	скелетно-мышечная масса
СПАД	суточный профиль артериального давления
СРБ	С-реактивный белок
ТГ	триглицериды
ТМ	тощая масса
УО	удельный основной обмен
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФМТ	фактическая масса тела
ФНО- α	фактор некроза опухоли-альфа
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХС ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ХС ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ХС ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЧСС	частота сердечных сокращений
b (beta)	коэффициенты регрессии

ELISA	иммуноферментный анализ (enzim-linked immunosorbentassay)
ESC	Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
ESH	Европейское общество по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension)
GOLD	глобальная инициатива по хронической обструктивной Болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
HbA1c	гликированный гемоглобин
HOMA-IR	индекс инсулинорезистентности Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IL	интерлейкин
K _v	коэффициент вариации
m	ошибка средней арифметической величины
M	средняя арифметическая величина
MCP	фактор хемотаксиса моноцитов (monocyte chemoattractant protein)
MDRD	модификация диеты при заболеваниях почек (Modification of diet in renal disease)
mMRC	вопросник Британского медицинского совета (Modified British Medical Research Council)
NO	оксид азота
NYHA	Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Assosiation)
P	различный уровень значимости
PAI	ингибитор активатора плазминогена (Plasminogen Activator Inhibitor)
PPAR	рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors)
r	коэффициент корреляции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 5–19.
2. Адипозопатия – ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности / Е. Н. Красильникова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 2. – С. 164–176.
3. Адипокины как корректируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / Н. Г. Веселовская [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2010. – № 6. – С. 88–89.
4. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О. Н. Ковалева [и др.] // Внутренняя медицина. – 2009. – № 3. – С. 18–26.
5. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности / В. С. Задионченко [и др.] // Кардиосоматика. – 2010. – № 1. – С. 31–38.
6. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью лёгких – в поисках фенотипов. Ч. 1 / В. В. Ли [и др.] // Арх. внутренней медицины. – 2013. – № 1. – С. 19–24.
7. Бабак, О. Я. Гипоадипонектинемия – ключевой фактор риска неалкогольной жировой болезни печени / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко, Е. В. Колесникова // Журнал НАМН України. – 2012. – № 2. – С. 199–204.
8. Барбараш, О. Л. Клиническое применение квадроприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / О. Л. Барбараш, С. А. Смакотина, Н. В. Кондрикова // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 6. – С. 1–8.
9. Безмолвный убийца, глобальный кризис общественного здравоохранения. Глобальное резюме по гипертензии. Всемирный день здоровья 2013 / ВОЗ. – Женева, 2013. – 40 с.
10. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности / А. Х. Ахминеева [и др.] // Человек и его здоровье. –

2015. – № 4. – С. 8–12.

11. Берштейн, Л. М. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? / Л. М. Берштейн, И. Г. Коваленко // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 3. – С. 47–51.

12. Богданов, А. Р. Особенности основного обмена и композиционного состава тела у больных с ожирением и диастолической сердечной недостаточностью / А. Р. Богданов, С. А. Дербенева, А. А. Богданова // Креативная кардиология. – 2015. – № 2. – С. 20–29.

13. Бояринова, М. А. Адипокины и кардиометаболический синдром / М. А. Бояринова, О. П. Ротарь, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2014. – № 5. – С. 422–432.

14. Бубнова, М. Г. Возможности современного β -адреноблокатора небиволола в контроле артериальной гипертензии и управлении сердечно-сосудистым риском пациента / М. Г. Бубнова // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 1. – С. 28–35.

15. Букавнева, Н. С. Оценка антропометрического статуса больных с дефицитом массы тела / Н. С. Букавнева, Д. Б. Никитюк, А. Л. Поздняков // Вопросы питания. – 2008. – № 6. – С. 14–18.

16. Бурцева, Е. В. Активность адипокинов в оценке питательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е. В. Бурцева // Человек и лекарство: сб. материалов 8-го Дальневосточного регион. конгр. с междунар. участием (Владивосток, 15–16 сент. 2011 г.). – Владивосток, 2011. – С. 122–123.

17. Бурцева, Е. В. Биоимпедансометрия в ранней диагностике питательной недостаточности у пациентов ХОБЛ / Е. В. Бурцева // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тез. докл. 13-й Тихоокеанской науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием (Владивосток, 19–20 апр. 2012 г.) / ВГМУ. – Владивосток, 2012. – С. 268.

18. Бурцева, Е. В. Функциональная активность адипокиновых рецепторов клеток тканей бедра при ХОБЛ / Е. В. Бурцева, В. А. Невзорова // Справочник врача общей практики. – 2012. – № 5. – С. 24–29.
19. Василькова, Т. Н. Влияние различных типов жировоголожения на состояние сердечно-сосудистой системы / Т. Н. Василькова, С. И. Матаев, Т. Б. Баклаева // Сердце. – 2014. – № 1. – С. 45–49.
20. Василькова, Т. Н. Роль ожирения в формировании сердечно-сосудистой патологии / Т. Н. Василькова, Т. Б. Баклаева, С. И. Матаев // Прокт. медицина. – 2013. – № 7. – С. 117–122.
21. Вербовой, А. Ф. Адипокины, инсулинорезистентность и активность симпатно-адреналовой системы у юношей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период / А. Ф. Вербовой, Е. В. Митрошина, Ю. А. Долгих // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 2. – С. 49–52.
22. Вёрткин, А. Л. Коморбидность / А. Л. Вёрткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников // Клин. медицина. – 2012. – № 10. – С. 4–11.
23. Вёрткин, А. Л. Роль хронического системного воспаления в развитии коморбидности при ХОБЛ / А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, Е. Ю. Тихоновская // Врач скорой помощи. – 2013. – № 3. – С. 36–48.
24. Визель, А. А. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы 2016 / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Лечащий врач. – 2016. – № 4. – С. 78.
25. Владимирова, С. Г. Показатели гемостаза у больных острым миелоидным лейкозом в период манифестации заболевания / С. Г. Владимирова, Л. Н. Тарасова, О. Ю. Скольская // Онкогематология. – 2012. – № 2. – С. 36–41.
26. Влияние дигидрокверцетина на продукты перекисного окисления липидов при холодовом воздействии / О. Г. Круглова [и др.] // Дальневосточ. мед. журн. – 2011. – № 3. – С. 90–92.
27. Влияние диетотерапии на показатели состава тела у больных ожирением и сахарным диабетом типа 2 / И. А. Лапик [и др.] // Вопр. питания. – 2013. – № 1. – С. 53–58.
28. Влияние нутритивной поддержки на трофологический статус, уровень

провоспалительных цитокинов и адипокинов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Г. П. Арутюнов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2010. – № 6. – С. 338–346.

29. Воеводин, Д. А. Цитокиногормональные взаимодействия: положение об иммуноэндокринной регуляторной системе / Д. А. Воеводин, Г. Н. Розанова // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 94–102.

30. Возможность современных методов оценки нутритивного статуса в выявлении хронической патологии / Г. Ю. Порецкова [и др.] // Практик. медицина. – 2010. – № 7. – С. 108.

31. Воротникова, С. Ю. Орлистат способствует снижению массы тела, улучшению липидного профиля и повышению фертильности пациенток с синдромом поликистозных яичников / С. Ю. Воротникова // Ожирение и метаболизм. – 2015. – № 1. – С. 62.

32. Гиполипидемические, противовоспалительные и вазопротективные эффекты фенофибрата у больных сахарным диабетом 2-го типа / О. Н. Ткачева [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 36–41.

33. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / под ред. А. С. Белевского; пер. с англ. – Москва, 2012. – 80 с.

34. Григорьева, Н. Ю. Ишемическая болезнь сердца и сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких: новый взгляд на сочетанное течение / Н. Ю. Григорьева, А. Н. Кузнецов, Е. Г. Шарабрин // Соврем. технологии в медицине. – 2009. – № 2. – С. 57–60.

35. Григорьева, Н. Ю. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума / Н. Ю. Григорьева, А. Н. Кузнецов, Е. Г. Шарабрин // Сердце. – 2012. – № 2. – С. 120–122.

36. Гроздова, Т. Ю. Инновационные методы диетотерапии / Т. Ю. Гроздова, О. И. Данилов, О. П. Божков // Актуальные вопросы лечебного питания в клинической практике. – 2014. – № 3. – С. 53–54.

37. Даниленко, С. А. Микрогемодиализаторные нарушения в слизистой

оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких / С. А. Даниленко, Ю. С. Ландышев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – № 1. – С. 38–41.

38. Дворецкий, Л. И. Состояние минеральной плотности кости у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л. И. Дворецкий, Е. М. Чистякова, М. П. Рубин // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 48–55.

39. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества) / И. Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2013. – № 1 – С. 5–35

40. Динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы при использовании комплексной терапии у женщин с сахарным диабетом 2-го типа / С. Г. Онучин [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 29–35.

41. Драпкина, О. М. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, Л. О. Платкина // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 3. – С. 203–208.

42. Драпкина, О. М. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и фиброз: гепатокардиальные связи / О. М. Драпкина // Ліки України. – 2012. – № 5. – С. 56–60.

43. Дулин, П. А. Инсулинорезистентность как один из механизмов формирования артериальной гипертонии / П. А. Дулин, В. Н. Горюцкий // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – № 4. – С. 104–106.

44. Ермакова, М. А. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции резистина и адипонектина при артериальной гипертензии в условиях высокого профессионального риска [Электронный ресурс] / М. А. Ермакова, Л. А. Шпагина // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 2. – Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1307> (дата обращения 10.04.2016).

45. Есева, Т. В. Компьютерные программы для оценки фактического

питания / Т. В. Есева // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2014. – № 4. – С. 50–55.

46. Журавлева, Л. В. Активность резистина у больных кардиомиопатией с сопутствующей артериальной гипертензией и без нее / Л. В. Журавлева, Н. В. Сокольникова // Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертензий: тез. Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Томск, 23–24 окт. 2014 г.). – Томск, 2014. – С. 44–45.

47. Журавлева, Л. В. Ультразвуковые методы диагностики абдоминального ожирения / Л. В. Журавлева, А. А. Янкевич // Украинский терапевт. журн. – 2011. – № 3. – С. 119–121.

48. Занина, Е. В. Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся от женщин с гипертонической болезнью / Е. В. Занина, Г. Н. Чистякова, И. А. Газиева // Педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 21–23.

49. Зиньковская, Т. М. Снижение массы тела у пациентов с ожирением и его влияние на некоторые гемодинамические показатели [Электронный ресурс] / Т. М. Зиньковская // Apriori. Сер.: Естественные и технические науки. – 2015. – № 2. – Режим доступа: <https://docviewer.yandex.ru/>.

50. Канищева, Е. М. Возможность оценки состояния микроциркуляторного русла и стенок крупных сосудов / Е. М. Канищева, А. А. Федорович // Сердце. – 2010. – № 1. – С. 65–70.

51. Кароли, Н. А. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиницист. – 2011. – № 2. – С. 20–30.

52. Кароли, Н. А. Суточное мониторирование артериального давления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, В. А. Сергеева // Саратов. науч.-мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 64–67.

53. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и определяющие его факторы / А. А. Некрасов [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 5. – С. 48–52.

54. Кириченко, Л. Л. Метаболический синдром как клиническое

проявление эндотелиальной дисфункции / Л. Л. Кириченко, К. В. Овсянников, А. Н. Федосеев // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2012. – № 2. – С. 85–89.

55. Кирсанова, А. К. Механизмы нарушения функции эндотелия сосудов при септических состояниях / А. К. Кирсанова // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 6. – С. 72–75.

56. Кисляк, О. А. Скорость пульсовой волны и пульсовое давление у пациентов с артериальной гипертензией / О. А. Кисляк, А. В. Стародубова // Кардиология. – 2014. – № 5. – С. 34–38.

57. Клинико-метаболические и молекулярно-генетические механизмы формирования кардиоваскулярных осложнений при ожирении / О. А. Олейник [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2011. – № 4–2. – С. 16–21.

58. Клинико-функциональные характеристики артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т. В. Адашева [и др.] // Сердце. – 2009. – № 6. – С. 345–351.

59. Кобалава, Ж. Д. Роль адипонектина в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, Х. В. Исикова // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 51–58.

60. Ковалева, О. Н. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением / О. Н. Ковалева, С. А. Шаповалова, И. В. Шоп // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 1. – С. 63–70.

61. Коваль, С. Н. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальной гипертензии / С. Н. Коваль, И. А. Снегурская // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 4. – С. 24–28.

62. Комплексная оценка нарушений пищевого статуса при сахарном диабете 2 типа / Х. Х. Шарафетдинов [и др.] // Вопр. диетологии. – 2012. – № 2. – С. 5–9.

63. Косыгина, А. В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике / А. В. Косыгина // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 32–39.

64. Крюков, Н. Н. Современный взгляд на роль асептического воспаления

жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома / Н. Н. Крюков, М. М. Гинзбург, Е. В. Киселева // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 4. – С. 305–310.

65. Крючкова, О. В. Клинические особенности обострений хронической обструктивной болезни легких у больных с ожирением / О. В. Крючкова, Е. П. Карпухина, А. В. Никитин // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. – № 2. – С. 256–258.

66. Крючкова, О. Н. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ: патогенетические особенности и суточная динамика артериального давления / О. Н. Крючкова, Э. Ю. Турна, М. А. Мартынюк // Крым. терапевт. журн. – 2015. – № 2. – С. 5–9.

67. Курапова, М. В. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической почечной недостаточности (Обзор литературы) / М. В. Курапова, А. Р. Низямова // Аспирант. вестн. Поволжья. – 2013. – № 1–2. – С. 55–56.

68. Лебедева, Е. Н. Адипокиновый профиль сыворотки крови как важный диагностический критерий метаболического синдрома / Е. Н. Лебедева, С. И. Красиков // Мультидисциплинарный взгляд на метаболический синдром: сб. тез. науч.-практ. конф. (Санкт-Петербург, 17–18 мая 2012 г.). – Санкт-Петербург, 2012. – С. 49–50.

69. Лемешевская, С. С. Значимость изучения компонентного состава тела при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) / С. С. Лемешевская // Мед. журн. – 2014. – № 3. – С. 14–19.

70. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Национальные клинические рекомендации / И. З. Бондаренко [и др.] // Consilium med. – 2013. – № 4. – С. 79–86.

71. Липатенкова, А. К. Орлистат улучшает эндотелиальную функцию у подростков с ожирением / А. К. Липатенкова // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 4. – С. 43–44.

72. Локализация рецепторов к лептину и адипонектину в коже и

мышечной ткани при питательной недостаточности у пациентов ХОБЛ / Е. В. Бурцева [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2012. – № 2. – С. 54–58.

73. Макарова, М. А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. А. Макарова, С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 109–117.

74. Макарова, Т. П. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек у детей / Т. П. Макарова, Ю. С. Мельникова // Практик. медицина. – 2014. – № 9. – С. 19–23.

75. Мамедов, М. Н. Рациональный подход в лечении артериальной гипертензии у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и метаболическими нарушениями / М. Н. Мамедов, М. Н. Ковригина, З. А. Тогузова // Кардиология. – 2013. – № 2. – С. 85–90.

76. Маркова, Т. Н. Оценка объема жировой ткани антропометрическими и лучевыми методами и его связь с компонентами метаболического синдрома / Т. Н. Маркова, В. А. Кичигин, В. Н. Димидова // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 2. – С. 23–27.

77. Мартиросов, Э. Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э. Г. Мартиросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. – Москва : Наука, 2006. – 248 с.

78. Медведева, И. В. Дифференцированное применение разгрузочно-диетической терапии у больных артериальной гипертензией и ожирением / С. А. Муравьев, Н. С. Оконечникова, И. В. Медведева // CardioСоматика. – 2012. – № 1. – С. 17–21.

79. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский мед. журн. – 2015. – № 4. – С. 659–665.

80. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции / С. Г. Дзугкоев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–1. – С. 198–199.

81. Милованов, Ю. С. Нутритивный статус у больных ХБП на

додиализном этапе / Ю. С. Милованов // Вестн. науч.-технич. развития. – 2010. – № 3. – С. 11–24.

82. Минеев, В. Н. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины / В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева // Врач. – 2011. – № 4. – С. 53–56.

83. Мишина, Н.А. Особенности формирования окислительного стресса в эритроцитах крови у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Мишина // Аспирант. вестн. Поволжья. – 2009. – № 7–8. – С. 42–46.

84. Наконечников, С. Н. Воспаление и легочная гипертензия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. Н. Наконечников, И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк // Системные гипертензии. – 2011. – № 1. – С. 44–48.

85. Нарушения структуры питания населения западной сибирей как фактор риска формирования болезней системы кровообращения / Д. В. Турчанинов [и др.] // Профилактич. и клин. медицина. – 2013. – № 2. – С. 56–61.

86. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Материалы Российского Национального Конгресса кардиологов (Москва, 11–13 окт. 2011 г.) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6 S1.

87. Невзорова, В. А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных ХОБЛ / В. А. Невзорова, Д. А. Бархатова // Терапевт. арх. – 2008. – № 3. – С. 85–90.

88. Невзорова, В. А. Содержание адипокинов (лептина и адипонектина) в сыворотке крови при различном состоянии питательного статуса пациентов ХОБЛ / В. А. Невзорова, Д. А. Бархатова // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 18-й : сб. тр. (Екатеринбург, 9–12 дек. 2008 г.). – Екатеринбург, 2008. – С. 284–286.

89. Неврология. Национальное руководство / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова, А. Б. Гехт. – Москва : ГЭОТАР, 2009. – 1040 с.

90. О первых результатах биоимпедансного скрининга населения России в центрах здоровья / Н. П. Соболева [и др.] // Кубанский науч. мед. вестн. – 2013. – № 7. – С. 165–170.

91. Овчаренко, С. И. Эволюция глобальной инициативы по хронической

обструктивной болезни легких и новый подход к противовоспалительной терапии / С. И. Овчаренко, Я. К. Галецкайте // Лечащий врач. – 2014. – № 1. – С. 75–80.

92. Овчаренко, С. И. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия больных хронической обструктивной болезнью легких / С. И. Овчаренко, В. А. Капустина // Болезни органов дыхания. – 2011. – № 1. – С. 7–11.

93. Овчаренко, С. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия (обзор литературы) / С. И. Овчаренко, З. Н. Нерсисян // ConsiliumMed. – 2012. – № 11. – С. 33–37.

94. Овчаренко, С. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Подходы к ведению больных / С. И. Овчаренко, И. В. Лещенко // Болезни органов дыхания. – 2015. – № 1. – С. 10–13.

95. Ожирение и метаболические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких : возможности фенотипирования / Е. И. Саморукова [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 5. – С. 32–38.

96. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. StateOfArt / С. Ю. Калиниченко [и др.]. – Москва : Практическая медицина, 2014. – 128 с.

97. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани / М. А. Дружилов [и др.] // Рос. кардиол. журнал. – 2015. – № 4. – С. 111–117.

98. Основные компоненты метаболического синдрома и уровень лептина в крови у нефтяников, работающих вахтовым методом в условиях западной сибирей / И. И. Логвиненко [и др.] // Атеросклероз. – 2015. – № 4. – С. 69–73.

99. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом / А. М. Шилов [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 12. – С. 84–89.

100. Остроумова, О. Д. Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение, методики расчета, возможности коррекции препаратом Лодоз / О. Д. Остроумова, Е. А. Смолярчук, К. У. Резникова // Лечебное дело. – 2011. – № 3. – С. 41–49.

101. Отт, А. В. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения / А. В. Отт, Г. А. Чумакова, Н. Г. Веселовская // Рос. кардиол. журн. – 2016. – № 4. – С. 14–18.
102. Оценка комплекса генетически зависимых показателей аполипопротеинов А-I, В, С-III, Е и липопротеина (А) у пациентов с гипертриглицеридемией / Т. А. Рожкова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 2. – С. 40–45.
103. Оценка пищевого статуса пациентов после трансплантации почки / Е. А. Зуглова [и др.] // Клинический опыт «Двадцатки». – 2013. – № 1. – С. 62–68.
104. Патогенетические аспекты трофологической недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л. А. Акимова [и др.] // Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. Сер. 11. Медицина. – 2011. – № 2. – С. 3–13.
105. Пашенцева, А. В. Роль симпатoadреналовой системы и адипокинов в развитии артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа и ожирении / А. В. Пашенцева // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 1. – С. 14–18.
106. Перспективные задачи оптимизации питания на основе современных методов оценки пищевого статуса и энерготрат / А. В. Васильев [и др.] // Вопр. детской диетологии. – 2010. – № 3. – С. 44–46.
107. Петухов, А. Б. Антропометрия: современный статистический анализ и значимость для клиники внутренних болезней и диетологии / А. Б. Петухов, И. В. Маев, В. Е. Дерябин // Вопр. питания. – 2012. – № 3. – С. 82–91.
108. Плейотропные эффекты розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. И. Саморукова [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 7. – С. 103–107.
109. Плохая, А. А. Современные аспекты лечения метаболического синдрома / А. А. Плохая // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 31–37.
110. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией [Электронный ресурс] / Л. А. Шпагина [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 1. – Режим доступа:

http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1658 (дата обращения 11.04.2016).

111. Потеря массы тела и кахексия / П. Г. Кравчун [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2015. – № 6. – С. 22–27.

112. Потяженко, М. М. Хронобиологический подход к терапии артериальной гипертензии в сочетании с ожирением / М. М. Потяженко, Н. А. Люлька, К. В. Шепитько // Мир медицины и биологии. – 2011. – № 2. – С. 151–155.

113. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний / Л. Л. Коррейя [и др.] // Научные ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер.: Медицина. Фармация. – 2013. – № 4. – С. 12–17.

114. Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной патологии легких / А. В. Барсуков [и др.] // Cardio Соматика. – 2012. – № 4. – С. 12–17.

115. Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии = 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского кардиологического общества (ESC) // Рос. кардиол. журн. – 2014. – № 1. – С. 5–34.

116. Рекомендации Европейского Общества Кардиологов (пересмотр 2012 г.) // Рос. кардиол. журн. – 2012. – № 4 S3. – С. 84.

117. Ремоделирование периферических сосудов и сердца в условиях комбинированной терапии артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Л. А. Шпагина [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2014. – № 1. – С. 95–100.

118. Ройтберг, Г. Е. Метаболический синдром / Г. Е. Ройтберг. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.

119. Роль интерлейкина-8, дефензинов, фактора некроза опухоли и его рецепторов в процессе реализации воспалительной реакции / Л. В. Кирковский [и

др.] // Мед. журн. – 2008. – № 3. – С. 8–13.

120. Роль окислительного стресса в патофизиологическом механизме эректильной дисфункции / Д. А. Гусакова [и др.] // Consilium med. – 2013. – № 7. – С. 28–31.

121. Роль окислительного стресса в прогрессировании атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Григорьева [и др.] // Соврем. технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 69–72.

122. Роль оксидативного стресса в формировании постменопаузального остеопороза / И. С. Захаров [и др.] // Гинекология. – 2014. – № 4. – С. 41–44.

123. Романцова, Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 5–19.

124. Ромашов, Б. Б. Хроническая обструктивная болезнь лёгких на фоне состояния инсулинорезистентности / Б. Б. Ромашов, А. В. Чернов, Н. В. Полякова // Молодой ученый. – 2015. – № 14. – С. 80–84.

125. Рощин, Д. О. Связь заболеваемости инсулиннезависимым сахарным диабетом с распространенностью ожирения и болезней сердечно-сосудистой системы / Д. О. Рощин, Т. П. Сабгайда, А. В. Стародубова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2012. – № 4. – С. 30–34.

126. Садыкова, Д. И. Значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии у детей и подростков / Д. И. Садыкова, Е. В. Сергеева, Г. Н. Афлятумова // Практич. медицина. – 2014. – 9. – С. 24–27.

127. Самородская, И. В. Индекс массы тела и парадокс ожирения / И. В. Самородская // Рус. мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 170–175.

128. Самородская, И. В. Новая парадигма ожирения / И. В. Самородская // Пробл. эндокринологии. – 2014. – № 5. – С. 43–48.

129. Связь толщины интимы-медии сонных артерий с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у молодых мужчин / Е. Ю. Зволинская [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 8. – С. 54–60.

130. Синдром дефицита массы тела у пациентов с артериальной

гипертензией старших возрастных групп[Электронный ресурс] / Т. Л. Оленская [и др.] // Соврем. проблемы науки и образования. – 2015. – № 2, ч. 1. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18473> (дата обращения 10.04.2016).

131. Система многоуровневой диагностики нарушений пищевого статуса "Нутритест-ИП" как важный фактор клинического обследования и мониторинга состояния здоровья человека / В. А. Тутельян [и др.] // Рос. мед. журн. – 2009. – № 5. – С. 33–38.

132. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких профессиональной и непрофессиональной этиологии / О. Н. Бачинский [и др.] // Человек и его здоровье. – 2011. – № 1. – С. 26–30.

133. Системные механизмы сосудистых нарушений при сочетанных формах патологии / Л. А. Шпагина [и др.] // Вестн. НГУ. Сер.: Биология, клиническая медицина. – 2010. – № 1. – С. 86–91.

134. Смоляков, Ю. Н. Медицинская информатика : учеб.-метод. пособие / Ю. Н. Смоляков. – Чита : ИИЦ ЧГМА, 2010. – 80 с.

135. Современные представления о механизмах развития инсулинорезистентности / К. М. Джиджихия [и др.] // Междунар. журн. эксперим. образования. – 2013. – № 11–3. – С. 260–261.

136. Современные представления о роли питания и генетических факторов в развитии метаболического синдрома / А. В. Юдочкин [и др.] // Вопр. питания. – 2011. – № 3. – С. 18–24.

137. Современный метаболический мониторинг и выбор программы нутриционной поддержки / Л. Н. Костюченко [и др.] // Хирургия в гастроэнтерологии. – 2014. – № 2. – С. 21–27.

138. Солнцева, А. В. Эндокринные эффекты жировой ткани / А. В. Солнцева // Мед. новости. – 2009. – № 3. – С. 7–11.

139. Соловьева, А. В. Диагностическая значимость определения толщины подкожного и интраабдоминального жира у больных с ишемической болезнью сердца / А. В. Соловьева, В. В. Пронкина, Д. Р. Ракита // Мед. альманах. – 2012. –

№ 4. – С. 137–139.

140. Состав тела человека: история изучения и новые технологии определения / В. Г. Николаев [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2011. – № 4. – С. 3–7.

141. Состояние нутритивного статуса и опыт его коррекции при хронической обструктивной болезни легких / В. А. Невзорова [и др.] // Тихоокеан. мед. журн. – 2010. – № 4. – С. 28–32.

142. Сравнительное рандомизированное исследование по оценке влияния длительной терапии розувастатином в сочетании с комбинацией аторвастатина и эзетимиба на показатели углеводного обмена и уровень адипокинов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / О. А. Кошельская [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 3. – С. 67–74.

143. Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания / Л. Ю. Долинина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2012. – № 1. – С. 64–67.

144. Стародубова, А. В. Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска неалкогольной жировой болезни печени / А. В. Стародубова // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 5. – С. 10–20.

145. Стрюк, Р. И. Факторы риска развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений у практически здоровых мужчин / Р. И. Стрюк, Б. Н. Бурлакова, С. А. Бернс // Кардиология. – 2014. – № 2. – С. 13–17.

146. Ступницкая, А. Я. Оксидантно-антиоксидантный статус больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетающейся с метаболическим синдромом / А. Я. Ступницкая // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 23. – С. 37–45.

147. Трофологический статус и панкреатические ферменты / С. В. Бельмер [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 1. – С. 26–29.

148. Тутельян, В. А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания / В. А. Тутельян. – М. : ДеЛи плюс, 2012. – 284 с.

149. Угай, Л. Г. Связь между лептином, адипонектином и костным

метаболизмом при хронической обструктивной болезни легких / Л. Г. Угай, Е. А. Кочеткова, В. А. Невзорова // Дальневосточ. мед. журн. – 2012. – № 3. – С. 10–13.

150. Фармакоэпидемиология статинов у пациентов с гипертонической болезнью и дислипидемией / А. И. Пономарева [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 10. – С. 25–31.

151. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких 2014 // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15–61.

152. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин [и др.]; Рос. респиратор. об-во // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15–54.

153. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (2013) [Электронный ресурс] / А. Г. Чучалин [и др.]; Рос. респиратор. об-во. – URL: <http://www.kgmu.kcn.ru/files/hospther/COLD2014rus.pdf> (дата обращения 25.09.2013).

154. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением / В. Н. Минеев [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 102–107.

155. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких / А. В. Аверьянов [и др.] // Терапевт. арх. – 2009. – № 3. – С. 9–15.

156. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: пути решения проблемы / К. А. Зыков [и др.] // Доктор.Ру. – 2014. – № 9–10. – С. 15–19.

157. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – метафизика и диалектика / В. В. Ли [и др.] // Кардиосоматика. – 2013. – № 1. – С. 5–11.

158. Чазова, И. Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации – 2013 / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова // Кардиол. вестн. – 2015. – № 1. – С. 3–30.

159. Чернышов, В. А. Дислипидемия при абдоминальном ожирении:

современные взгляды на патогенези коррекцию / В. А. Чернышов // Український терапевт. журн. – 2013. – № 1. – С. 60–67.

160. Чичкова, М. А. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и ожирением / М. А. Чичкова, О. С. Козлова // Астраханский мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 99–104.

161. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–12.

162. Шаврин, А. П. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления / А. П. Шаврин, Б. В. Головской // Цитокины и воспаление. – 2006. – № 5. – С. 10–12.

163. Шварц, В. Я. Воспаление жировой ткани (ч. 6). Действие медикаментозных средств / В. Я. Шварц // Пробл. эндокринологии. – 2012. – № 1. – С. 67–73.

164. Шварц, В. Я. Неалкогольный стеатогепатит: патогенез, диагностика, лечение / В. Я. Шварц, А. М. Ногаллер // Врач. – 2011. – № 10. – С. 31–36.

165. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза / Г. А. Чумакова // Кардиология. – 2013. – № 1. – С. 51–56.

166. Эффективность периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / С. В. Недогода [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 11. – С. 38–44.

167. A consistent loglinear relationship between tuberculosis incidence and body mass index / K. Lönnroth [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 149–155.

168. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure / V. K. Yadav [et al.] // Cell. – 2009. – Vol. 138, № 5. – P. 976–789.

169. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease / A. Mente [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2009. – № 169. – P. 659–669.

170. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality / P. N. Perera [et al.] // COPD. – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 131–141.
171. Adipocytokines as features of the metabolic syndrome determined using confirmatory factor analysis / M. M. Smits [et al.] // Ann. Epidemiol. – 2013. – Vol. 23, № 7. – P. 415–421.
172. Adipokines as possible new predictors of cardiovascular diseases: a case control study[Electron. Res.] / L. Pala [et al.] // J. Nutr. Metab. – 2012. – URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2012/253428>
173. Adiponectin action from head to toe / K. Brochu-Gaudreau [et al.] // Endocrine. – 2010. – Vol. 37, № 1. – P. 11–32.
174. Adipose tissue: a metabolic regulator. Potential implication for the metabolic outcome of subjects born small for gestational age (SGA) / A. Maiorana [et al.] // Rev. Diabetic Studies. – 2007. – Vol. 4, № 3. – P. 134–146.
175. Akpınar, E. E. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients / E. E. Akpınar, S. Akpınar, S. Ertek // Tuberk. Toraks. – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 230–237.
176. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease / W. T. Garvey [et al.] // Endocr. Pract. – 2014. – Vol. 20, № 9. – P. 977–989.
177. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease / J. Balmes [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167, № 5. – P. 787–797.
178. Angiotensin II Type 2 Receptor Blockade Increases Bone Mass / Y. Izu [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2008. – Vol. 23. – S 245, abstr. SU007.
179. Arterial intima – media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke / R. Kallio [et al.] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2010. – Vol. 3. – P. 196–203.
180. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic

obstructive pulmonary disease / C. E. Bolton [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 1286–1293.

181. Associations of asthma with body mass index and adult weight change among reproductive age women / N. G. Fida [et al.] // *J. Asthma.* – 2011. – Vol. 48, № 7. – P. 701–706.

182. Balistreri, C. R. The Role of Adipose Tissue and Adipokines in ObesityRelated Inflammatory Diseases [Electron. Res.] / C. R. Balistreri, C. Caruso, G. Candore // *Med. Inflamm.* – 2010. – P. 19.

183. Banack, H. R. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease / H. R. Banack, J. S. Kaufman // *Prev. Med.* – 2014. – № 62. – P. 96–102.

184. Barnes, P. J. Systemic manifestation and co morbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Cell // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 35, № 5. – S. 1165–1185.

185. Beuther, D. A. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies / D. A. Beuther, E. R. Sutherland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175, № 7. – P. 661–666.

186. Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice / A. Hirata [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – № 84. – P. 164–172.

187. Blüher, M. Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy / M. Blüher // *Mol. Metabolism.* – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 230–240.

188. Bone Miner-al Density Improvement After Lung Volume Reduc-tion Surgery for Severe Emphysema / T. C. Mineo [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 1960–1966.

189. Cardiovascular disease and osteoporosis: balancing risk management / D. E. Warburton [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2007. – Vol. 3, № 5. – P. 673–689.

190. Cardiovascular disease in U.S. patients with metabolic syndrome, diabetes, and elevated C-reactive protein / S. Malik [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28, № 7. – P. 690–693.

191. Catecholamines accelerate BMP-induced osteoblastic differentiation and

bone formation / T. Uemura [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2008. – Vol. 23. – S. 275, abstr. SU137.

192. Christopher, R. M. Peripheral Vascular Dysfunction in Chronic Kidney Disease / R. M. Christopher, David G. E. // Cardiol. Res. Practice. – 2011. – № 1. – P. 2–6.

193. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001 / F. Holguin [et al.] // Ches. – 2005. – Vol. 128, № 4. – P. 2005–2011.

194. Decreased levels of plasma adiponectin associated with increased risk of colorectal cancer / S. Otake [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 10. – P. 1252–1257.

195. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice / J. Shirakawa [et al.] // Diabetes. – 2011. – № 60. – P. 1246–1257.

196. DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice / N. N. Ta [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2011. – Vol. 58, № 2. – P. 157–166.

197. Du, Pan R. C. The obesity paradox / R. C. Du Pan, A. Golay // Rev. Med. Suisse. – 2014. – Vol. 436, № 10. – P. 1413–1417.

198. Effect of pravastatin on the development of diabetes and adiponectin production / T. Takagi [et al.] // Atherosclerosis. – 2008. – № 196. – P. 114–21.

199. Effects of a weight loss plus exercise program on physical function in overweight, older women: a randomized controlled trial / S. D. Anton [et al.] // Clin. Inter. – 2011. – № 6. – P. 141–149.

200. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities / E. Crisafulli [et al.] // Eur. Respir J. – 2010. – № 36. – P. 1042–1048.

201. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // Eur. Heart J. – 2011. – № 32. – P. 1769–1818.

202. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) / Y. Wang [et al.] // Int. J. Chron.

Obstruct. Pulm. Dis. – 2014. – № 9. – P. 99–105.

203. Fasshauer, M. Adipokines in gestational diabetes [Electron. Res] / M. Fasshauer, M. Blüher, M. Stumvoll // Lancet Diabet. Endocrinology. – 2013. – № 13. – 701–706.

204. Fat-free mass change after nutritional rehabilitation in weight losing COPD: Role of insulin, C-reactive protein and tissue hypoxia / S. Baldi [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2010. – № 10. – P. 29–39.

205. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts / D. Valvi // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2012. – № 7. – P. 173–182.

206. Franssen, F. M. E. Sarcopenia in COPD functional and metabolic implications / F. M. E. Franssen; ed. A. Schols, E. Wouters. – Maastricht: Maastricht University, 2009. – 248 p.

207. Ginter, E. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21 st century / E. Ginter, V. Simko // Adv. Exp. Med. Biol. – 2012. – № 771. – P. 42–50.

208. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – 2013. – P. 36.

209. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD, 2013 [Electron. Res.] / ERS. – URL : www.goldcopd.com (date appl. 10.02.2014).

210. Global Initiative Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015 [Electron. Res.] / ERS. – URL : www.goldcopd.com (date appl. 15.04.2016).

211. He, J. Q. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD / J. Q. He, M. G. Foreman, K. Shumansky // Thorax. – 2009. – № 64. – P. 698–704.

212. High blood pressure, antihypertensive medication and lung function in a general adult population / E. Schnabel [et al.] // Respir. Res. – 2011. – № 12. – P. 50.

213. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of

Atherosclerosis / M. A. Allison [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2013. – Vol. 27, № 10. – P. 617–622.

214. Hirose, H. Serum high-molecular-weight adiponectin as a marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders / H. Hirose // J. Atheroscl. Thromb. – 2010. – Vol. 17, № 12. – P. 1201–1211.

215. Holecki, M. Relationship between body fat mass and bone metabolism / M. Holecki, A. Więcek // Pol. Arch. Med. Wewnętrznej. – 2010. – Vol. 120, № 9. – P. 361–368.

216. Hsieh, C. J. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non-diabetic adults / C. J. Hsieh, P. W. Wang, T. Y. Chen // Diabetol. Metab. Syndr. – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 49.

217. Huiart L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // Chest. – 2005. – № 128. – P. 2640–2646.

218. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study / R. G. Barr [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – № 176. – P. 1200–1207.

219. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk / N. L. Mills [et al.] // Thorax. – 2008. – Vol. 63, № 4. – P. 306–311.

220. Kaneto, H. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis / H. Kaneto, N. Katakami, M. Matsuhisa et al. // Mediators Inflamm. – 2010. – P. 453–492.

221. Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation / D. Dutta [et al.] // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2012. – № 16. – P. 596–600.

222. Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction / J. D. Knudsen [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 289. – P. 48–56.

223. Lin, J. L. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in

chronic obstructive pulmonary disease / J. L. Lin, P. S. Thomas // COPD. – 2010. – Vol. 7. № 4. – P. 291–306.

224. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight updated meta-analysis / D. Rucker [et al.] // BMJ. – 2007. – № 335. – P. 1194–1199.

225. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N. R. Anthonisen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – № 166. – P. 333–339.

226. Mador, M. J. Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. J. Mador // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166, № 6. – P. 787–789.

227. Maggio, M. Association of hormones with metabolic syndrome in older Italian men (data from the InChianti study) / M. Maggio, F. Lauretani, G. P. Ceda // J. Am. Geriatr. Soc. – 2006. – № 54. – P. 1832–1838.

228. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Poulain // Chron. Respir. Dis. – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 35–41.

229. Mueller, C. ASPEN board of directors. ASPEN clinical guidelines: nutrition screening, assessment, and intervention in adults / C. Mueller, C. Compher, M. E. Druryan // J. Parent. Enter. Nutr. – 2011. – Vol. 35, № 1. – P. 16–24.

230. Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: a randomised controlled trial / C. M. Pison [et al.] // Thorax. – 2011. – №66. – P. 953–960.

231. Muniyappa, R. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction / R. Muniyappa, J. R. Sowers // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 5–12.

232. Nussbaumer-Ochsner, Y. Systemic Manifestations of COPD / Y. Nussbaumer-Ochsner, K. F. Rabe // Chest. – 2011. – Vol. 139, № 1. – P. 165–173.

233. Obesity: The Gateway to ill Health – an EASO Position Statement on a Rising Public Health, Clinical and Scientific Challenge in Europe / G. Frühbeck [et al.] // Obes. Facts. – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 117–120.

234. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension / L. Landsberg [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 14–33.
235. Paradoxical effect of obesity on hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke / C. K. Kim [et al.] // BMC Neurol. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 123–129.
236. Park, S. K. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease / S. K. Park, J. L. Larson // West J. Nurs. Res. – 2014. – Vol. 36, № 5. – P. 620–642.
237. Peres-Castrillon, J. L. Atherosclerosis and osteoporosis / J. L. Peres-Castrillon, D. Luis, A. Duenas-Laita // Minerva Med. – 2008. – Vol. 99, № 1. – P. 4–54.
238. Physical activity is the strongest predictor of allcause mortality in patients with COPD / B. Waschki [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 140, № 2. – P. 331–359.
239. Pioglitazone decreases plasma angiotensin II concentration in type II diabete / A. Saiki [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2010. – № 17. – P. 651 –657.
240. Plasmaleptin and adponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers / G. Krommidas [et al.] // Respir. Med. – 2010. – Vol. 104, № 1. – P. 40–46.
241. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Cooperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea / G. Parati [et al.] // J. Hypertens. – 2012. – № 30. – P. 633–646.
242. Predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease / H. Yang [et al.] // Eur. J. Med. Res. – 2014. – № 19. – P. 18.
243. Prevalence and predictors of obesity hypoventilation syndrome / R. Darmagunawardena [et al.] // Int. J. Respir. Care. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 10–13
244. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population / H. M. Ochs-Balcom [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 129, № 4. – P. 853–862.

245. Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted chemokine and interleukin-6 in rheumatic pulmonary hypertension, targets for therapeutic decisions / R. Amany [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2010. – № 34. – C. 853–858.
246. Rigamonti, E. Regulation of macrophage functions by PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LXRs in mice and men / E. Rigamonti, G. Chinetti-Gbaguidi, B. Staels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 1050–1059.
247. Roberts, C. K. Oxidative stress and metabolic syndrome / C. K. Roberts, K. K. Sindhu // *Life Sci.* – 2009. – № 39. – P. 705–712.
248. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation / E. Crisafulli [et al.] // *Thorax.* – 2008. – № 63. – P. 487–492.
249. Sanches-Rodriguez, M. A. Menopause as risk factor for oxidative stress / M. A. Sanches-Rodriguez, M. Zacarias-Flores, A. Arronte-Rosales // *Menopause.* – 2012. – № 19. – P. 361–367.
250. Savva, S. C. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis / S. C. Savva, D. Lamnisos, A. G. Kafatos // *J. Diabet. Metab. Syndr. Obesity.* – 2013. – № 6. – P. 403–419.
251. Schwartz, D. R. Human resistin: found in translation from mouse to man / D. R. Schwartz, M. A. Lazar // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 22, № 7. – P. 259–265.
252. SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects / W. P. James [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – № 363. – P. 905–917.
253. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia / J. J. P. Kastelein [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 3. – P. 431–443.
254. Sobotka, L. Basics in clinical nutrition / L. Sobotka. – 4th ed. – Prague: Galen. – 2011. – 765 p.
255. Sox2 Activates Cell Proliferation and Differentiation in the Respiratory Epithelium / D. H. Tompkins [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2011. – № 45. – P. 101–110.

256. Status of serum adiponectin related to insulin resistance in prediabetics / S. Ahsan [et al.] // J. Pak. Med. Assoc. – 2014. – Vol. 64, № 2. – P.184–188.
257. Stoller, J. K. Alpha1-antitrypsin deficiency / J. K. Stoller, L. S. Aboussouan // Lancet. – 2005. – № 365. – P. 2225–2236.
258. Systemic effects of smoking / D. G. Yanbaeva [et al.] // Chest. – 2007. – № 131. – P. 1557–1566.
259. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations / E. F. Wouters [et al.] // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2007. – Vol. 4, № 8. – P. 626–634.
260. Tastny, J. Visfatin and its role in obesity development / J. Tastny // Diabet. Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 120–124.
261. The association between obesity, cardiometabolic disease biomarkers, and innate immunity-related inflammation in Canadian adults / L. A. Da Costa [et al.] // J. Diab. Metab. Syndrome Obesity. – 2012. – № 5. – P. 347–355.
262. 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 [et al.] // Diabetologia. – 2009. – № 52. – P. 385–393.
263. The Effects of Electrical Stimulation on Nitric Oxide Expression and Osteocyte Viability in Ovariectomized Rats / A. P. R. Lirani-Galvao [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2008. – Vol 23. – S. 233, abstr. SA524.
264. The role of resistin in colorectal cancer / E. Danese [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2012. – Vol. 413, № 7–8. – P. 760–764.
265. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome / M. Gnacinska [et al.] // Endokrynol Pol. – 2010. – Vol. 61, № 1. – P. 36–41.
266. The use of a home exercise program based on a computer system in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. Albores [et al.] // J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. – 2013. – № 33. – P. 47–52.
267. Thorpe, O. Barriers and enablers to physical activity participation in patients with COPD: a systematic review / O. Thorpe, K. Johnston, S. Kumar // J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 359–369

268. Use of Salsalate to Target Inflammation in the Treatment of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes / A. B. Goldfine [et al.] // Clin. Transl. Sci. – 2008. – № 1. – P. 36–43.
269. Vadacca, M. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus / M. Vadacca // Int. Emerg. Med. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. 705–712.
270. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: preliminary results / M. Stepień [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2011. – Vol. 17, № 11. – P. 13–18.
271. Westerink, J. Pharmacological and non-pharmacological interventions to influence adipose tissue function / J. Westerink, L. J. Visseren Frank // Cardiovasc. Diabetol. – 2011. – № 10. – P. 13–21.
272. Young, R. P. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD / R. P. Young, R. Hopkins, T. E. Eaton // Eur. Respir. Rev. – 2009. – № 18. – P. 222–232.
273. Zhang, L. Plasma resistin levels associate with risk for hypertension among nondiabetic women / L. Zhang, G. C. Curhan, J. P. Forman // J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 21, № 7. – P. 1185–1191.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования.	С. 38
2.	Рисунок 2 – Структура распределения пациентов исследуемых групп по индексу массы тела.	С. 69
3.	Рисунок 3 – Структура распределения пациентов исследуемых групп по индексу ОТ/ОБ.	С. 71
4.	Рисунок 4 – Корреляционные взаимосвязи (r) у больных АГ.	С. 94
5.	Рисунок 5 – Корреляционные взаимосвязи (r) при АГ в сочетании с ХОБЛ.	С. 95
6.	Рисунок 6 – Множественная регрессия уровней ОТ/ОБ в зависимости от комплекса параметров при АГ в сочетании с ХОБЛ, $p < 0,05$	С. 101
7.	Рисунок 7 – Дополнительные критерии диагностики нутритивных нарушений при АГ, ХОБЛ и АГ в сочетании с ХОБЛ.	С. 104
8.	Таблица 1 – Общая характеристика больных в исследуемых группах.	С. 55
9.	Таблица 2 – Частота выявления жалоб у больных в исследуемых группах.	С. 56
10.	Таблица 3 – Структура сопутствующей патологии у больных в исследуемых группах.	С. 57
11.	Таблица 4 – Модифицируемые факторы кардиоваскулярного риска у больных в исследуемых группах.	С. 58
12.	Таблица 5 – Не модифицируемые факторы кардиоваскулярного риска у больных в исследуемых группах.	С. 59
13.	Таблица 6 – Показатели опросников mMRC и CAT у больных в исследуемых группах.	С. 60
14.	Таблица 7 – Показатели системной гемодинамики у больных в исследуемых группах.	С. 61
15.	Таблица 8 – Распределение типов СПАД у больных в исследуемых	

группах.	С. 62
16. Таблица 9 – Показатели функции внешнего дыхания у больных в исследуемых группах.	С. 63
17. Таблица 10 – Отклонения фактического питания по нутриентам от адекватного у больных в исследуемых группах, %.	С. 65
18. Таблица 11 – Антропометрическая характеристика у больных в исследуемых группах.	С. 66
19. Таблица 12 – Частота и структура распределения пациентов исследуемых групп по ИМТ.	С. 68
20. Таблица 13 – Показатели жировой массы по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах.	С. 72
21. Таблица 14 – Показатели тощей массы по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах.	С. 73
22. Таблица 15 – Показатели общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкости по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах.	С. 75
23. Таблица 16 – Показатели фазового угла, основного обмена и удельного основного обмена по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах.	С. 76
24. Таблица 17 – Показатели белкового обмена у больных в исследуемых группах.	С. 79
25. Таблица 18 – Показатели липидного профиля у больных в исследуемых группах.	С. 80
26. Таблица 19 – Показатели углеводного обмена у больных в исследуемых группах.	С. 82
27. Таблица 20 – Показатели адипоцитокинов крови у больных в исследуемых группах.	С. 83
28. Таблица 21 – Показатели цитокинового статуса у больных в исследуемых группах.	С. 85
29. Таблица 22 – Множественная корреляция отношения окружности	

	талии к окружности бедер общими и специфическими жалобами (r).	С. 89
30.	Таблица 23 – Множественная корреляция отношения окружности талии к окружности бедер и суточного профиля артериального давления (r).	С. 90
31.	Таблица 24 – Множественная корреляция отношения окружности талии к окружности бедер и показателей функции внешнего дыхания (r).	С. 90
32.	Таблица 25 – Множественная корреляция отношения окружности талии к окружности бедер и показателей биоимпедансометрии ®. .	С. 91
33.	Таблица 26 – Множественная корреляция отношения окружности талии к окружности бедер и показателей белкового, липидного и углеводного обмена (r).	С. 92
34.	Таблица 27 – Множественная корреляция отношения окружности талии к окружности бедер и показателей адипоцитокинового статуса (r).	С. 93
35.	Таблица 28 – Оценка информативности показателей ОТ/ОБ по данным множественной линейной регрессии (пошаговое включение).	С. 98