

*На правах рукописи*



Баютина Дарья Александровна

**Связь эктопических жировых депо с маркерами фиброза почек у больных с  
артериальной гипертензией и ожирением**

3.1.20. Кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Подзолков Валерий Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Праскурничий Евгений Аркадьевич** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, кафедра терапии, заведующий кафедрой; проректор по научной и инновационной работе

**Литвин Александр Юрьевич** - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник, лаборатория апноэ сна, руководитель лаборатории

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «10» октября 2023 года в 12.00 ч на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент



**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Ожирение, по-прежнему, является одной из главных проблем современного здравоохранения, что обусловлено его широкой распространенностью. По данным ВОЗ количество людей, страдающих ожирением, увеличилось практически вдвое за последние 40 лет. Ожирение является независимым прогностическим фактором риска развития широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), жировой неалкогольной болезни печени, хронической болезни почек (ХБП), онкологических заболеваний [Шляхто Е.В. и др., 2017].

Характер распределения жировой ткани (ЖТ) является важным фактором в прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений. Особое значение имеет висцеральный тип ожирения, который способствует развитию инсулинорезистентности, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, эндотелиальной и почечной дисфункции, артериальной гипертензии (АГ) [Kang S.H. et al., 2015, Ito T. et al., 2012]. Широкое внедрение высокоинформативных методов лучевой диагностики, в том числе мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии, позволило выявить отложения ЖТ не только под кожей и в области большого сальника, но и в так называемых эктопических жировых депо (ЭЖД) вокруг сердца, кровеносных сосудов и почек [Neeland I.J. et al., 2019].

ЭЖД оказывают как местное механическое воздействие на рядом расположенные органы и сосуды, так и системное посредством секреции биологически активных веществ, в том числе адипонектина, лептина, резистина, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , висфатина, интерлейкина-6, -1 $\beta$  и др. Описана связь перикардальным ЭЖД с развитием фибрилляции предсердий, периваскулярной с дисфункцией сосудистой стенки и повышением ее жесткости [Neeland I.J. et al., 2019, Подзолков В.И. и др., 2021].

ХБП является фактором риска развития ССЗ и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Имеются данные о том, что паранефральная ЖТ (ПНЖТ), представляющая собой ЭЖД забрюшинного пространства между паренхимой

почек и почечной фасцией, связана с развитием АГ, эндотелиальной дисфункции, и ХБП [Lamacchia O. et al., 2011, Дедов И.И. и др., 2021].

### **Степень разработанности темы**

Большинство исследований, посвященных вопросу взаимосвязи ПНЖТ с почечной функцией, проведены с участием пациентов с ССЗ и сахарным диабетом (СД) 2 типа, которые сами по себе вызывают развитие и прогрессирование поражения почек. Так, показана связь между толщиной ПНЖТ и расчетной СКФ при СД 2 типа [Lamacchia O. et al., 2011, Fang Y. et al., 2020]. Имеются данные о связи толщины ПНЖТ с биохимическими маркерами метаболических нарушений у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [D'Marco L. et al., 2019, Lamacchia O. et al., 2011, Fang Y. et al., 2020]. Вместе с тем значение ПНЖТ в развитии почечной дисфункции у пациентов без ССЗ и СД не изучалось, в том числе в отечественной популяции. Кроме того, в большинстве исследований для измерения толщины ПНЖТ использовалось ультразвуковое исследование, в то время как “золотым стандартом” выявления ЭЖД является МСКТ [Neeland I.J. et al., 2019].

### **Цель исследования**

Изучить связь эктопических жировых депо с маркерами дисфункции почек у больных с артериальной гипертензией и ожирением.

### **Задачи исследования**

1. Изучить связь окружности талии (ОТ), объема интраторакальной ЖТ (ИТЖТ) и толщины ПНЖТ с дисфункцией почек у больных АГ с ожирением.
2. Определить гендерные особенности распределения толщины ПНЖТ у больных АГ с ожирением.
3. Изучить связь толщины ПНЖТ с АГ, метаболическими параметрами, маркерами сосудистой дисфункции у больных АГ с ожирением.
4. Изучить связь толщины ПНЖТ с СКФ, альбуминурией и стадиями ХБП.
5. Изучить взаимосвязь толщины ПНЖТ и концентраций маркеров фиброза почек - моноцитарного хемоаттрактантного протеина - 1 (MCP-1) и липокалина- 2 (NGAL) в моче у больных АГ с ожирением.

### **Научная новизна**

Впервые изучены гендерные различия толщины ПНЖТ и определены ее пороговые значения. Впервые в отечественной популяции изучена связь различных ЭЖД с наличием почечной дисфункции, а также проведена комплексная оценка влияния толщины ПНЖТ на функцию почек. Впервые в российской популяции изучена толщина ПНЖТ в зависимости от наличия АГ и фенотипа ожирения. Впервые изучена связь толщины ПНЖТ с наиболее часто используемыми в клинической практике антропометрическими показателями, кроме того, определены их гендерные нормативы для диагностики паранефрального ожирения. Впервые в российской популяции изучена связь толщины ПНЖТ, концентраций MCP-1 и NGAL в моче с СКФ и альбуминурией у больных АГ с ожирением.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Продемонстрирована связь толщины ПНЖТ с дисфункцией почек у пациентов с АГ и ожирением, что обогащает представление о генезе поражения почек у данной категории больных. Определены пограничные гендерные значения ПНЖТ для выявления паранефрального ожирения, что может использоваться для уточнения метаболического статуса в том числе у пациентов без внешних признаков ожирения. Определены более низкие пороговые значения ПНЖТ у лиц без висцерального ожирения, связанные с наличием снижения СКФ  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Предложены гендерные пограничные значения антропометрических индексов (индекса массы тела (ИМТ), ОТ, отношения ОТ к росту (ОТ/рост), сагиттального абдоминального диаметра (SAD), процента жира в организме (BFP), площади поверхности тела (BSA)), позволяющие заподозрить паранефральное ожирение. Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу терапевтического отделения Университетской клинической больницы №4, а также в учебную работу кафедры факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Баютиной Д.А., получены ей самостоятельно на базе «Университетской клинической больницы №4». Автору принадлежит ведущая роль в планировании работы, поиске и анализе литературы по теме диссертации, набору пациентов, формированию базы данных, статистической обработке и анализе полученных результатов. Формулировка выводов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и предложенных практических рекомендаций.

### **Методология и методы исследования**

Проведено одномоментное когортное исследование с включением 372 пациентов. В ходе выполнения работы использованы теоретический анализ отечественных и зарубежных литературных данных, сбор анамнестических, антропометрических данных, МСКТ грудной и брюшной полости, фотоплетизмография и исследование мочевых концентраций MCP1-1 и NGAL, анализ и сравнение с последующей статистической обработкой материала и сопоставлением с результатами опубликованных исследований по сходной проблематике.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. ПНЖТ связана с наличием АГ и метаболически нездорового ожирения (МНЗО) у пациентов с АГ и ожирением, паранефральное ожирение может выявляться независимо от наличия или отсутствия у пациента избыточной массы тела.
2. Паранефральное ожирение может быть диагностировано при проведении МСКТ почек, а также заподозрено при использовании антропометрических методов обследования, наиболее чувствительным и специфичным из которых являются ОТ и SAD.
3. Выявляется связь толщины ПНЖТ со стадией ХБП по уровню СКФ и альбуминурии.

4. Увеличение толщины ПНЖТ сопровождается более низким уровнем маркера эластичности сосудистой стенки RI и увеличением концентраций провоспалительного адипоцитокина MCP-1 и человеческого липокалина NGAL в моче.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Автором обследованы 372 пациента, в том числе 338 человек с АГ и 34 с нормальным уровнем АД, которые составили группу сравнения. Выводы и практические рекомендации диссертации основаны на результатах обследования достаточного объема выборки. План обследования пациентов соответствовал современным представлениям о диагностике ожирения и АГ, поставленным целям и задачам исследования. Результаты работы научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена адекватно проведенным статистическим анализом. Основные положения диссертационной работы опубликованы в рецензируемых журналах. Первичная документация (протоколы исследований, компьютерные базы данных, анкеты) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию (протокол №278/Р от 20 сентября 2022 года).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 13 и 15 паспорта кардиологии.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 5 - статьи в журналах из Перечня рецензируемых изданий Университета и входящих в международную базу цитирования Scopus, в том числе 1 обзор литературы и 5 тезисов конгрессов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 137 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, описывающих материалы и методы, результаты собственного исследования,

обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 216 источников, из которых 31 отечественный и 185 зарубежных. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 27 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

В диссертационном исследовании приняли участие 372 пациента (152 мужчины и 220 женщин), средний возраст больных  $63,49 \pm 13,27$  лет. Распределение группы по возрастным категориям представлено на Рисунке 1.

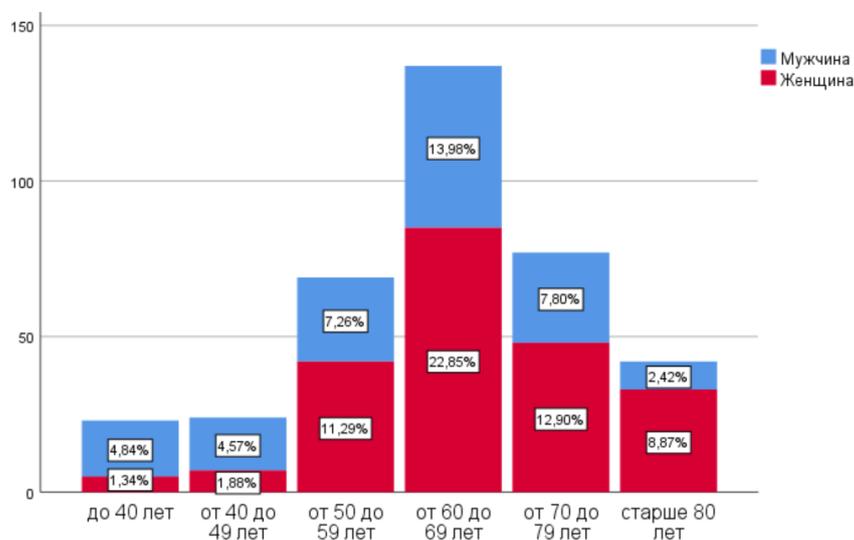


Рисунок 1 - Распределение пациентов по декадам возраста.

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения пациентов в диссертационную работу являлись: симптоматическая АГ; клинические проявления ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; нарушения сердечного ритма; хроническое легочное сердце; анемия, хроническая обструктивная болезнь легких; воспалительные заболевания любой этиологии; СД 1 и 2 типов; тяжелые заболевания печени и поджелудочной железы; ХБП 4-5 стадии по формуле СКД-ЕРІ, альбуминурия > 300 мг/г; онкологические заболевания; беременность, психические заболевания; злоупотребление алкоголем, участие в программе по снижению веса.

Все пациенты подписали письменное информированное согласие. Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом (протокол №01-21 от 22.01.2021 года).

Клиническо-демографическая характеристика пациентов, принявших участие в диссертационном исследовании, представлена в Таблице 1. Обследованные нами пациенты были разделены на 2 группы. Первую (основную) группу составили 338 пациентов с АГ со средним возрастом  $63,38 \pm 13,65$  лет, среди которых 40% мужчин и 60% женщин. Вторая (контрольная) группа включала 34 пациента без АГ, ожирения и дислипидемии (возраст  $64,14 \pm 10,82$  лет), среди которых 53% мужчин и 47% женщин. Достоверные различия возраста, гендерного состава и частоты курения отсутствовали. Достоверные различия по весу, биохимическим показателям были обусловлены критериями деления пациентов на группы.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

<b>Показатель</b>	<b>Пациенты с АГ (n 338)</b>	<b>Пациенты без АГ (n 34)</b>
Пол: муж/жен, n (%)	134 (40)/204 (60)	18 (53) /16 (47)
Возраст, годы	$63,38 \pm 13,65$	$64,14 \pm 10,82$
Вес, кг	$86,47 \pm 19,78^*$	$75,82 \pm 11,64^*$
Избыточная масса тела, n (%)	97 (29)	14 (41)
Ожирение, n (%)	178 (53)	-
Степень ожирения 1/2/3, %	58/28/14	-
Курение, да/в прошлом/ никогда, n (%)	115 (34)/ 22 (6,5)/ 201 (59,5)	12 (35,3)/ 2 (5,9)/ 20 (58,8)
Стаж табакокурения, лет	$38,4 \pm 13,9$	$18,6 \pm 10,0^*$
Степень АГ 1/2/3, %	34,5/43,7/21,8	-
Дислипидемия, n (%)	283 (84)	-
ОХ, ммоль/л	5,69[4,71;6,53]	4,78[4,42;5,12]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,64 [2,81;4,59]	2,89 [2,46;3,81]

## Продолжение Таблицы 1

ТГ, ммоль/л	1,60 [1,11;2,09]	1,13 [0,95;1,64]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,08 [0,82;1,33]	1,15 [0,94;1,39]
Мочевая кислота, ммоль/л	350 [290;441]	318 [252;419]

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , ОХ – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

Всем больным было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование для определения критериев включения/невключения. Расширенное антропометрическое исследование включало определение таких показателей как рост, вес, ОТ с расчетом следующих антропометрических индексов: ИМТ, отношение ОТ/р, SAD, BFP, BSA, BAI, VAI. Определялось наличие висцерального ожирения по общепринятой методике и фенотипы ожирения (метаболически здоровый/нездоровый) в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний [Шляхто Е.В. и др., 2017]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по уровню креатинина с использованием формулы СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Альбумин и креатинин в моче определялись одноразовыми диагностическими полосками «MicroAlbu PHAN» (Словения).

Концентрация MCP-1 и NGAL в утренней порции мочи методом иммуноферментного анализа (ИФА) на тест-системах Human MCP-1 / CCL2 ELISA Kit, марки Sigma, компании Merck (США), уровня NGAL методом ИФА на тест-системах Human Lipocalin-2 / NGAL ELISA Kit, марки Sigma, компании Merck (США).

Всем пациентам выполнялась МСКТ грудной клетки и брюшного пространства в спиральном режиме на томографе Toshiba Aquilion Prime по стандартизованному протоколу с толщиной среза 1 мм. Определение толщины ПНЖТ, состоящей из пара- и периренальной жировой клетчатки, проводилось на одном срезе на уровне левой почечной вены путём измерения толщины ретроренального жира вертикально от нижнего полюса левой почки до точки

соединения мышц спины и внутренней поверхности брюшной стенки [Goldenberg L. et al., 2018]. Объем интраабдоминального жира определяли как разность объема жира в проекции грудной полости и объема перикардального жира с помощью специализированного программного модуля Tissue Composition Module программного пакета QCT Pro (Mindways Inc., USA).

Для определения функции эндотелия выполнялась фотоплетизмография на аппарате «Ангиоскан-01» (Россия), проводимая натощак. Оценивались структурные и функциональные показатели, а также индекс отражения RI, индекс жесткости сосудистой стенки SI, индекс аугментации AIp.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 10.0 («StatSoftInc.», США). При нормальном распределении величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). При непараметрическом распределении данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах ( $Me [Q25; Q75]$ ). Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$ , при межгрупповом сравнении нескольких независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса, при сравнении двух независимых выборок – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для изучения корреляции использовался непараметрический метод. Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена R. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки  $p < 0,05$ . Многофакторный регрессионный логистический анализ применялся с целью определения прогностических маркеров развития событий. Для оценки маркера на чувствительность и специфичность проводился ROC – анализ с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительностью и специфичностью тестируемого метода.

## **Результаты исследования**

### **Взаимосвязь висцерального ожирения и эктопических жировых депо с дисфункцией почек**

Нами проведено изучение выраженности висцерального ожирения на основании ОТ, которая представляет собой маркер глобального абдоминального ожирения, и

двух ЭЖД: толщине ПНЖТ, непосредственно прилегающей к поверхности почек, и объему ИТЖТ, которая находится на удаленном расстоянии от почек, однако, по данным литературы, представляет собой гуморально активную ткань, участвующую в формировании метаболических нарушений и дисфункции сосудистой стенки (Рисунок 2-4).

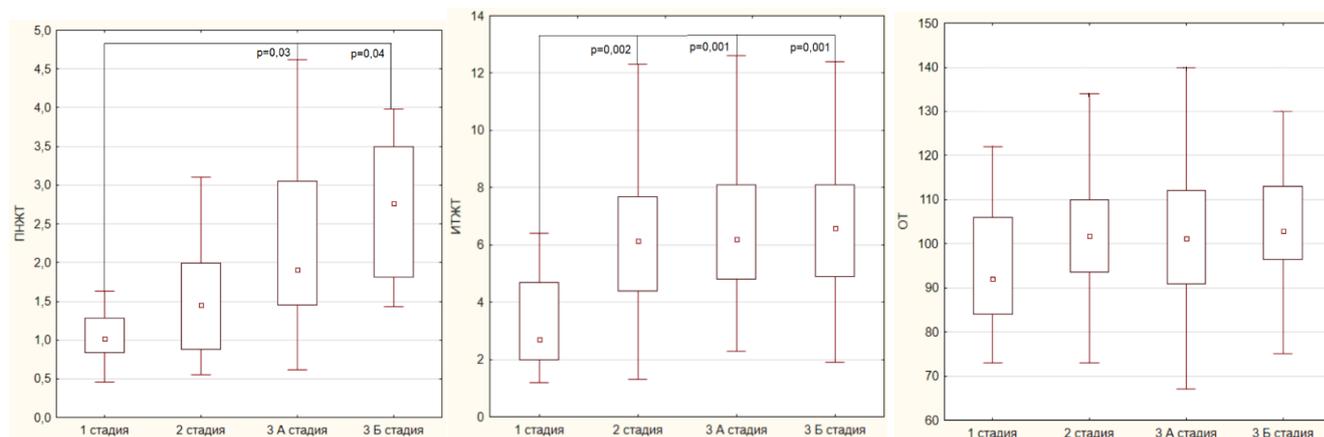


Рисунок 2 – Толщина ПНЖТ в зависимости от стадии ХБП

Рисунок 3 – Объем ИТЖТ в зависимости от стадии ХБП

Рисунок 4 – ОТ в зависимости от стадии ХБП

Для оценки значимости различных жировых депо для наличия дисфункции почек были рассчитаны ОШ с 95% ДИ (Таблица 2). Достоверным и значимым для наличия дисфункции почек оказалось депо ПНЖТ, которое повышает вероятность наличия сниженной СКФ в 3,05 раза. Значение ОТ и объема ИТЖТ для наличия СКФ  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> оказалось статически недостоверным.

Таблица 2 – ОШ наличия почечной дисфункции для толщины ПНЖТ, объема ИТЖТ и ОТ

Предиктор наличия ХБП	ОШ	ДИ 95%	р
Толщина ПНЖТ	3,05	1,89-4,91	<0,0001*
Объем ИТЖТ	1,08	1,01-1,17	0,151
ОТ	1,006	0,99-1,01	0,3935

Примечание: \*- р < 0,05

С учетом полученных данных об отсутствии значимой связи между ОТ и ИТЖТ дальнейший анализ проводился только в отношении ПНЖТ. Выявлена достоверная

корреляционная связь толщины ПНЖТ с СКФ ( $r = -0,35$ ) и уровнем мочевой кислоты ( $r=0,47$ ).

Нами изучена выраженность толщины ПНЖТ в зависимости от отношения альбумин/креатинин в моче. У пациентов с нормальным отношением альбумин/креатинин мочи ( $<30$  мг/г) толщина ПНЖТ составила 1,32 см [0,79; 2,2] по сравнению с пациентами с уровнем альбумин/креатинин  $\geq 30$  мг/г – 2,17 см [1,42; 3,01] соответственно ( $p=0,034$ ) (Рисунок 5). Таким образом, толщина ПНЖТ у пациентов с уровнем альбумин/креатинин мочи  $<30$  мг/г была достоверно ниже при сравнении с пациентами концентрацией альбумин/креатинин  $\geq 30$  мг/г, что свидетельствует о связи паранефрального жирового депо с наличием почечной дисфункции.

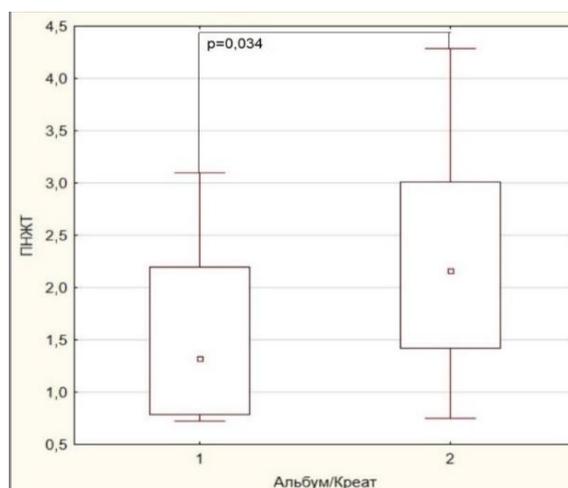


Рисунок 5 – Толщина ПНЖТ в зависимости от уровня альбумин/креатинин в моче в основной группе. Примечание: 1 – альбумин/креатинин ( $<30$  мг/г), 2 – альбумин/креатинин ( $\geq 30$  мг/г)

#### **Определение порогового уровня паранефральной жировой ткани у пациентов без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний**

Общепринятых нормативов толщины ПНЖТ на сегодняшний день не существует. В связи с этим для решения последующих задач нами были рассчитаны ориентировочные нормативы толщины ПНЖТ у пациентов без ССЗ. С этой целью из обследованной нами когорты была выделена группа относительно здоровых пациентов путем исключения пациентов с АГ, дислипидемией и ожирением ( $ИМТ \geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). У оставшихся 34 пациентов была определена толщина ПНЖТ, соответствующая 90-му перцентилю, который составил 1,91 см. Толщина ниже

этого значения рассматривалась как нормальная, свыше – как паранефральное ожирение.

Ожидаемо было получено, что частота паранефрального ожирения выше среди пациентов с более высоким ИМТ с наименьшими значениями у лиц с нормальной массой тела (17%) и наибольшими при ожирении 3 степени (90%). Вместе с тем обращает на себя внимание, что избыточное накопление ЖТ вокруг почек может отсутствовать у каждого десятого пациента с морбидным ожирением и, наоборот, выявляться у существенной доли лиц без ожирения (Рисунок 6)

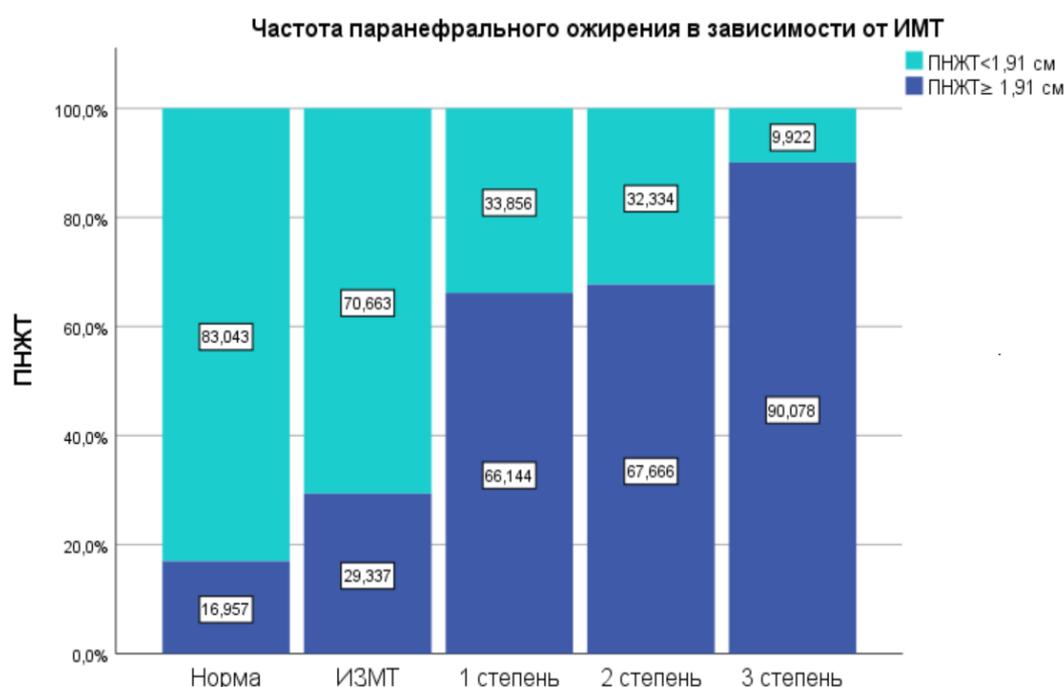


Рисунок 6 – Частота паранефрального ожирения в зависимости от ИМТ ( $\chi^2=19,91$ ,  $p<0,001$ )

#### **Гендерные особенности распределения паранефральной жировой ткани у пациентов без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний**

Для оценки гендерных особенностей распределения паранефрального жира нами были рассчитаны медианы толщины ПНЖТ у мужчин и женщины в обследованной группе пациентов. Выявлены гендерные различия толщины ПНЖТ: у мужчин этот показатель оказался достоверно выше, чем у женщин: 1,97 [1,28; 3,05] см и 1,43 [0,92; 1,91] см, соответственно ( $p=0,0005$ ) (Рисунок 7).

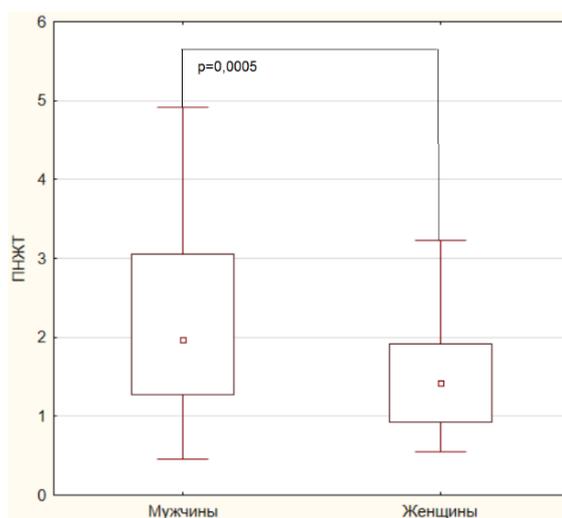


Рисунок 7 – Толщина ПНЖТ у мужчин и у женщин. Примечание: ПНЖТ-паранефральная жировая ткань

Учитывая полученные нами гендерные различия толщины ПНЖТ, были рассчитаны гендерные нормативы толщины ПНЖТ. Нами была выделена группа относительно здоровых пациентов путем исключения пациентов с АГ, дислипидемией и ожирением ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), которая составила 34 пациентами (18 мужчин и 16 женщин). Толщина ПНЖТ >90-го перцентиля у мужчин составила 2,06 см, у женщин – 1,71 см, что в дальнейшем рассматривалось нами как пороговое значение для выявления паранефрального ожирения. На рисунке представлена частота паранефрального ожирения в основной группе, которая у мужчин оказалась в 1,7 раза выше, чем у женщин (Рисунок 8).

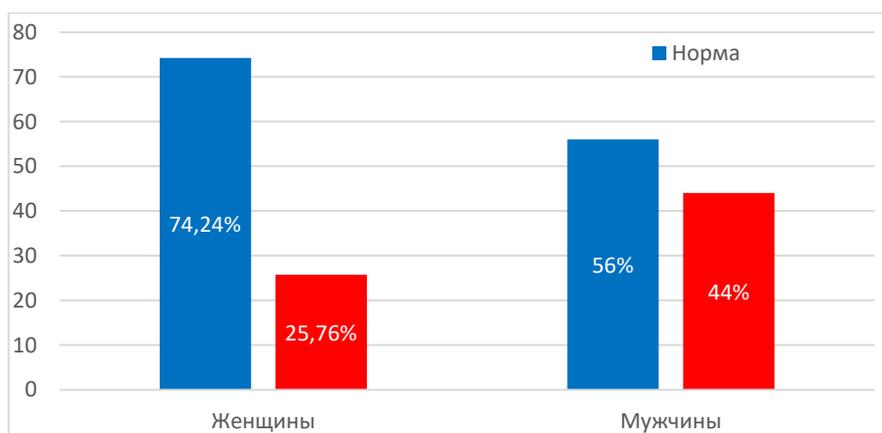


Рисунок 8 – Паранефральное ожирение у мужчин и у женщин в основной группе

Для оценки пороговых значений толщины ПНЖТ у мужчин и у женщин, при которой имеется почечная дисфункция, был проведен ROC – анализ. Снижение СКФ  $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  у мужчин может выявляться при толщине ПНЖТ более

2,20 см (AUC=0,883 СО 0,052 95% ДИ 0,782–0,985) с чувствительностью 91,7% и специфичностью 71,4%, у женщин – выше 1,80 см (AUC=0,884 СО 0,045 95% ДИ 0,795-0,972) с чувствительностью 75,0% и специфичностью 85,0%.

Для оценки вероятности наличия дисфункции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) в зависимости от толщины ПНЖТ и гендерного фактора были рассчитаны ОШ с 95% ДИ (Таблица 3). Было получено, что толщина ПНЖТ более 1,80 см у женщин сопровождается повышением риска наличия нарушения почечной функции в 2,45 раза, а толщина ПНЖТ более 2,20 см у мужчин – в 4,16 раза.

Таблица 3 – ОШ наличия дисфункции почек в зависимости от уровня ПНЖТ у мужчин и женщин без клинически значимых ССЗ

<b>Предиктор развития ХБП</b>	<b>ОШ</b>	<b>ДИ 95%</b>	<b>P</b>
Толщина ПНЖТ у мужчин	4,16	1,76-9,88	<0,0001*
Толщина ПНЖТ у женщин	2,45	1,17-4,91	<0,0001*

Примечание: \*-p<0,05

### **Связь антропометрических индексов ожирения с толщиной паранефральной жировой ткани**

Наличие паранефрального ожирения сопряжено с нарушением функции почек, а его выявление требует проведения визуализирующих методик. Нами предпринята попытка оценки значимости ряда рутинных и менее распространенных антропометрических индексов для обнаружения паранефрального ожирения.

При проведении корреляционного анализа были выявлены положительные корреляционные связи толщины ПНЖТ с весом (r=0,58, p<0,05), ИМТ (r=0,43, p<0,05), ОТ (r=0,57, p<0,05), SAD (r=0,58, p<0,05), BFP (r=0,48, p<0,05), ОТ/рост (r=0,44, p<0,05) и BSA (r=0,56, p<0,05). В обследованной когорте отсутствовала достоверная корреляционная связь толщины ПНЖТ с ВАИ (r=-0,11, p>0,05) и VAI (r=0,17, p>0,05).

Для оценки чувствительности и специфичности антропометрических параметров для выявления избыточной ПНЖТ был проведен ROC-анализ с

расчетом пороговых значений индексов для выявления паранефрального ожирения (Таблица 4). Учитывая различный пороговый уровень диагностики паранефрального ожирения у мужчин и женщин, оценка проводилась в зависимости от гендерной принадлежности. В качестве пороговой толщины ПНЖТ использовался рассчитанный нами ранее норматив: 1,71 см для женщин и 2,06 см для мужчин.

Таблица 4. Пороговые значения антропометрических индексов ожирения для диагностики паранефрального ожирения

Показатель	Пол	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
Вес, кг	мужчины	90,5	56,0	79,9
	женщины	89,5	56,3	83,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	мужчины	29,36	<b>68,0</b>	<b>80,0</b>
	женщины	33,32	62,5	74,5
ОТ, см	мужчины	105,5	<b>65,4</b>	<b>82,6</b>
	женщины	107,0	<b>66,7</b>	<b>79,6</b>
ОТ/рост	мужчины	0,62	<b>65,4</b>	<b>87,0</b>
	женщины	0,64	72,2	67,3
SAD, см	мужчины	27,26	<b>64,3</b>	<b>82,4</b>
	женщины	26,21	<b>61,5</b>	<b>77,1</b>
BSA	мужчины	2,13	47,8	80,0
	женщины	1,95	<b>77,8</b>	<b>71,5</b>
BFP, %	мужчины	31,97	<b>84,6</b>	<b>80,0</b>
	женщины	36,89	63,6	60,0

Обращают на себя внимания гендерные различия пригодности антропометрических методов для диагностики паранефрального ожирения. Стоит отметить, что высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики паранефрального ожирения у мужчин обладали такие индексы, как ОТ/рост и BFP, тогда как для диагностики данного вида эктопического ожирения у женщин их

значимость была значительно ниже. А также для диагностики паранефрального ожирения у женщин может быть использован такой антропометрический индекс, как BSA, который, тем не менее, является менее значимым в использовании у мужчин. Антропометрическими индексами, обладающими наибольшей чувствительностью и специфичностью для диагностики паранефрального ожирения и у мужчин, и у женщин, согласно результатам нашего исследования, обладают OT и SAD.

### **Взаимосвязь толщины паранефральной жировой ткани с АГ и наличием сосудистой дисфункции**

Для уточнения вероятного вклада сосудистой дисфункции в снижение СКФ в обследованной когорте пациентов нами проведен анализ связи толщины ПНЖТ с АГ и рядом сосудистых показателей, полученных в результате фотоплетизмографии, а именно с индексом аугментации  $Alp$ , индексом отражения  $RI$  и индексом жесткости  $SI$ .

Выявлены статистически достоверные различия толщины ПНЖТ в зависимости от наличия или отсутствия АГ: у нормотензивных пациентов - 1,11 см [0,75;1,74], у пациентов с АГ – 1,78 см [1,04;2,93] ( $p=0,005$ ) (Рисунок 9).

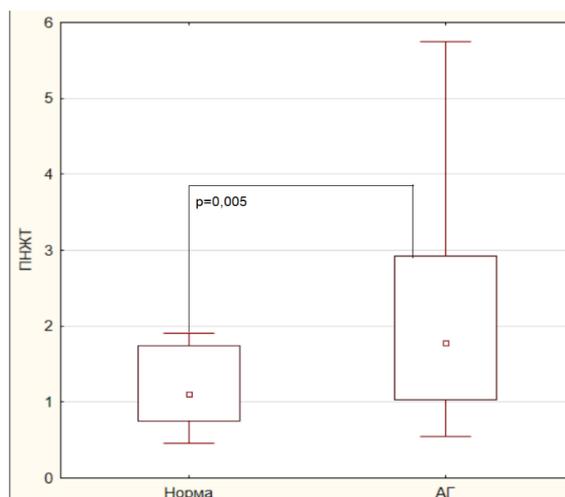


Рисунок 9 – Толщина ПНЖТ в зависимости от наличия/отсутствия АГ. Примечание: ПНЖТ- паранефральная жировая ткань

Нами был изучен уровень показателей  $Alp$ ,  $RI$  и  $SI$  в зависимости от наличия избыточной толщины ПНЖТ, результаты анализа представлены на рисунках 10-12. В зависимости от наличия паранефрального ожирения были получены следующие

результаты  $Alp$ : у пациентов с паранефральным ожирением - 16,05% [3,6;21,6], у пациентов без паранефрального ожирения - 18,4% [10,1;22,8] (Рисунок 10). Величина  $Alp$  в зависимости от наличия паранефрального ожирения достоверно не различалась.

В зависимости от наличия паранефрального ожирения были получены следующие результаты  $RI$ : у пациентов с паранефральным ожирением - 25,75 [18,0;40,25], у пациентов без паранефрального ожирения - 39,4 [30,0;51,2] (Рисунок 11). Величина  $RI$  была достоверно выше у пациентов с нормальной ПНЖТ ( $p=0,005$ ).

В зависимости от наличия паранефрального ожирения были получены следующие результаты  $SI$ : у пациентов с паранефральным ожирением - 8,05 [7,3;8,6], у пациентов без паранефрального ожирения - 7,6 [7,4;8,1] (Рисунок 12). Величина  $SI$  достоверно не различалась в зависимости от наличия паранефрального ожирения.

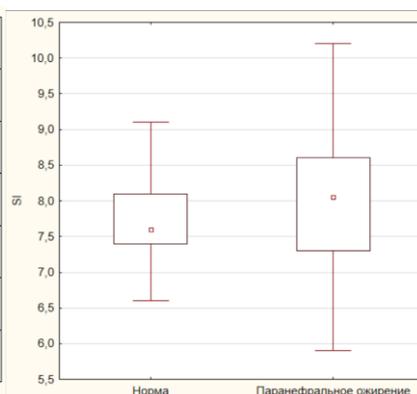
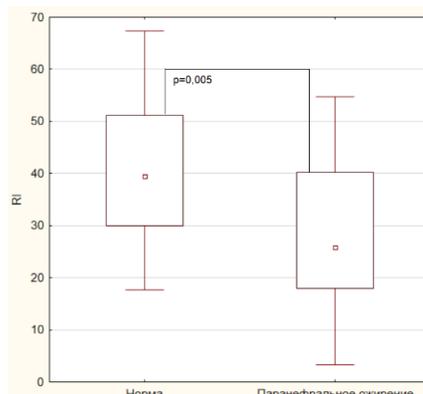
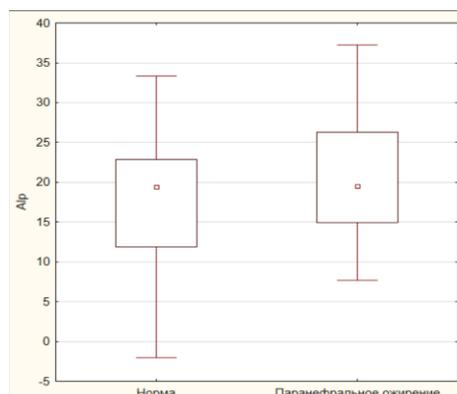


Рисунок 10 - Величина  $Alp$  в зависимости от наличия паранефрального ожирения

Рисунок 11 - Величина  $RI$  в зависимости от наличия паранефрального ожирения

Рисунок 12 - Величина  $SI$  в зависимости от наличия паранефрального ожирения

### **Связь паранефральной жировой ткани с метаболическими параметрами и ожирением**

Толщина ПНЖТ в обследованной нами когорте закономерно различалась в зависимости от величины ИМТ (Рисунок 13). У лиц с НМТ ( $ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$ ) толщина ПНЖТ составила 0,94 [0,62; 1,60] см, при ИЗМТ ( $25 \leq ИМТ < 30 \text{ кг/м}^2$ ) - 1,12 [0,85; 1,63] см, при ожирении ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) - 1,84 [1,32; 2,80] см. Различия

толщины ПНЖТ были достоверными у пациентов с НМТ и ожирением ( $p < 0,05$ ), у пациентов с ИЗМТ и ожирением ( $p < 0,05$ ).

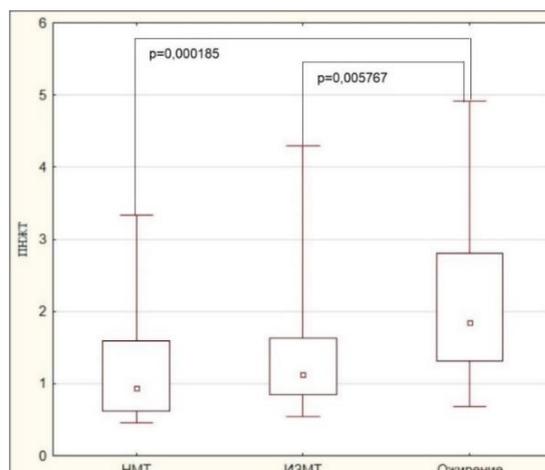


Рисунок 13 – Средние значения толщины ПНЖТ у пациентов с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением

Обследованная когорта была разделена на подгруппы в зависимости от фенотипа ожирения (метаболически здоровое и нездоровое). В данных подгруппах были выявлены различия толщины ПНЖТ (Рисунок 14). У пациентов с МЗО толщина ПНЖТ составила 1,87 [1,16; 2,10] см, у пациентов с МНЗО 2,95 [1,48; 4,14] см. Толщина ПНЖТ была достоверно выше у пациентов с МНЗО ( $p = 0,03$ ).

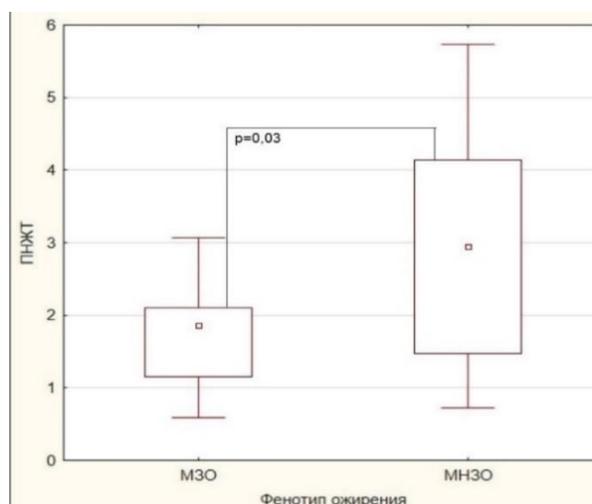


Рисунок 14 – Толщина ПНЖТ в зависимости от фенотипа ожирения

### **Связь концентрации MCP-1 и NGAL в моче с антропометрическими показателями, функцией почек и толщиной паранефральной жировой ткани**

В качестве маркеров активности фиброза почки у пациентов с АГ и паранефральным ожирением в нашем исследовании были изучены мочевые концентрации биомаркеров MCP-1 и NGAL (Рисунок 15-16).

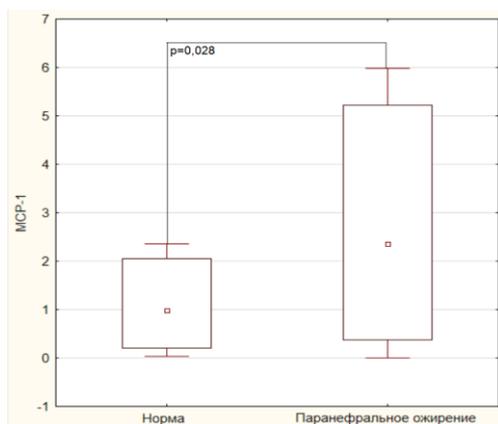


Рисунок 15 – Концентрация MCP-1 в моче у пациентов с нормальной толщиной ПНЖТ и паранефральным ожирением

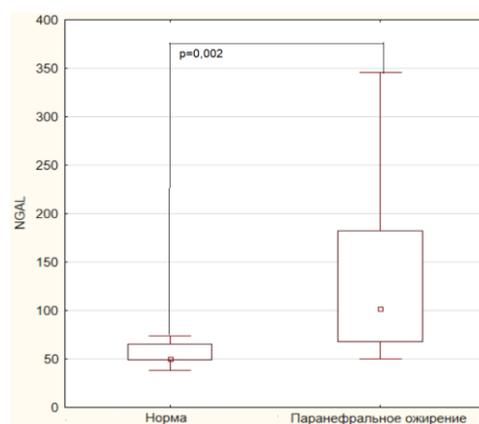


Рисунок 16 – Концентрация NGAL в моче у пациентов с нормальной толщиной ПНЖТ и паранефральным ожирением

У пациентов без паранефрального ожирения концентрация MCP-1 в моче составила 0,98 [0,21;2,05] пг/мл, NGAL - 50,0 [48,9;67,8] пг/мл, а у пациентов с паранефральным ожирением – 2,35 [0,37;5,22] пг/мл и 98,3 [68,4;187,1] пг/мл соответственно. Таким образом, были получены достоверные различия концентрации MCP-1 ( $p=0,028$ , Рисунок 15) и NGAL ( $p=0,002$ , Рисунок 16) у пациентов с нормальной толщиной ПНЖТ и у пациентов с паранефральным ожирением.

## ВЫВОДЫ

1. Толщина паранефральной жировой ткани (ПНЖТ) более 2,12 см связана с увеличением риска наличия дисфункции почек в 3,05 раза. Отношение шансов вероятности наличия почечной дисфункции у пациентов с АГ и ожирением составила для толщины ПНЖТ 3,05 (ДИ 1,89–4,91,  $p < 0,05$ ), для окружности талии 1,006 (ДИ 0,99–1,01,  $p > 0,05$ ), для объема интраторакальной жировой ткани 1,08 (ДИ 1,01–1,17,  $p > 0,005$ ).

2. Толщина ПНЖТ при проведении МСКТ брюшной полости, достоверно выше у мужчин - 1,97 см [1,28; 3,05], у женщин соответственно - 1,43 см [0,92; 1,91] ( $p=0,0005$ ). У мужчин паранефральное ожирение диагностируется в 1,7 раз чаще.

3 У пациентов с АГ толщина ПНЖТ выше – 1,78 см [1,04;2,93], у нормотензивных лиц - 1,11 см [0,75;1,74] ( $p=0,005$ ). При метаболически

нездоровом ожирением толщина ПНЖТ составила 2,95 см [1,48; 4,14] по сравнению с метаболически здоровым ожирением - 1,87 см [1,16; 2,10] ( $p=0,03$ ). При паранефральном ожирении выявлен более низкий уровень маркера сосудистой эластичности RI - 25,75 [18,0;40,25] по сравнению с 39,4 [30,0;51,2] ( $p=0,005$ ).

4. У пациентов с ХБП 3 стадии, альбуминурией  $\geq 30$  мг/сут толщина ПНЖТ достоверно выше, чем при 1 стадии и при экскреции альбумина  $<30$  мг/сут. Выявлена связь толщины ПНЖТ с СКФ ( $r = -0,35$ ) и уровнем мочевой кислоты ( $r=0,47$ ).

5. У пациентов с паранефральным ожирением выявлены более высокие концентрации маркеров фиброза почек - липокалина 2 (NGAL) ( $p=0,002$ ) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1) ( $p=0,028$ ) в моче по сравнению с пациентами без паранефрального ожирения.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Нормальными значениями толщины паранефральной жировой ткани при проведении мультиспиральной компьютерной томографии брюшной полости можно считать ее уровень  $<2,06$  см у мужчин и  $<1,71$  см – у женщин.

2. Маркерами паранефрального ожирения являются окружность талии у мужчин более 105,5 см (чувствительность 65,4%, специфичность 82,6%), у женщин - более 107,0 см (чувствительность 66,7%, специфичность 79,6%), сагиттальный абдоминальный диаметр у мужчин более 27,26 см (чувствительность 64,3%, специфичность 82,4%), у женщин - более 26,21 см (чувствительность 61,5%, специфичность 77,1%).

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Баютина Д.А.** Уровень индекса аугментации у больных с различными стадиями гипертонической болезни / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина, Д.А. Баютина // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2020. – Т.19. – № 5. – С. 7–13. [Scopus]

2. **Bayutina D.A.** Relationship of Pericardial Fat Tissue With Cardiovascular Risk Factors in Patients Without Cardiovascular Diseases / A.E. Bragina, A.I. Tarzimanova, K.K. Osadchiy, Yu.N. Rodionova, D.A. Bayutina, G.I. Bragina, Z.B. Jafarova, V.I.

Podzolkov // **Metabolic Syndrome and Related Disorders**. – 2021. – Vol. 19. – №. 9. – P. 524–530. [Scopus]

3. **Баютина Д.А.** Взаимосвязь объема перикардального жира с сердечно-сосудистыми факторами риска. / Баютина Д.А., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Родионова Ю.Н., Джафарова З.Б., Подзолков В.И. // XVII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2021: Новое в диагностике и лечении» (сборник тезисов). - С.50. 17-18 марта (онлайн, 2021).

4. **Баютина Д.А.** Взаимосвязь объема перикардального жира с антропометрическими показателями. / Баютина Д.А., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Родионова Ю.Н., Джафарова З.Б., Подзолков В.И. // VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца»: сборник тезисов. –С.93. 22-24 апреля (Россия, Санкт-Петербург, 2021 г.).

5. **Баютина Д. А.** Связь между антропометрическими показателями и объемом перикардальной жировой ткани. / Баютина Д. А., Брагина А. Е., Осадчий К. К., Родионова Ю. Н., Джафарова З. Б., Подзолков В. И. // Алмазовский молодежный медицинский форум: сборник тезисов. – 2021. –С.111. 12-15 мая (Россия, Санкт-Петербург, 2021 г.).

6. **Баютина Д.А.** Взаимосвязь между объемом паранефральной жировой ткани и скоростью клубочковой фильтрации у пациентов без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний. / Баютина Д.А., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Родионова Ю.Н., Джафарова З.Б., Подзолков В.И. // Российский национальный конгресс кардиологов 2021. –С.117. 21-23 октября (Россия, Санкт-Петербург, 2021 г.).

7. **Bayutina D.A.** Pararenal Fat and Renal Dysfunction in Patients without Significant Cardiovascular Disease / A.E. Bragina, K.K. Osadchiy, J.N. Rodionova, D.A. Bayutina, A.G. Cherepanov, V.I. Podzolkov // **American Journal of Nephrology**. – 2022. – Vol. 53. – №. 5. – P. 416–422. [Scopus]

8. **Баютина Д.А.** Паранефральная жировая ткань: частота паранефрального ожирения и связь с антропометрическими индексами ожирения / В.И Подзолков.,

А.Е. Брагина, К.К. Осадчий, Ю.Н. Родионова, Д.А. Баютина // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** – 2022. – Т.18. – №5. – С. 516-521. [Scopus]

9. **Bayutina D.A.** Ectopic fat depots: physiological role and impact on cardiovascular disease continuum / A.I. Tarzimanova, K.K. Osadchiy, Yu.N. Rodionova, M.G. Kudryavtseva, Z.B. Jafarova, D.A. Bayutina, V.I. Podzolkov // *Russian Open Medical Journal.* – 2022. – Vol. 11. [Scopus]

10. **Баютина Д.А.** Взаимосвязь толщины паранефральной жировой ткани с антропометрическими показателями. / Баютина Д.А., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Родионова Ю. Н., Подзолков В.И. // Российский национальный конгресс кардиологов 2022. –С.100. 29 сентября -1 октября (Россия, Казань, 2022 г.).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ - артериальная гипертензия

ЖТ - жировая ткань

ИЗМТ - избыточная масса тела

ИМТ - индекс массы тела

ИТЖТ - интраторакальная жировая ткань

МЗО - метаболически здоровое ожирение

МНЗО - метаболически нездоровое ожирение

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

НМТ - нормальная масса тела

ОТ - окружность талии

ОТ/ОБ - отношение окружности талии к объему бедер

ОТ/рост - отношение окружности талии к росту

ПНЖТ - паранефральная жировая ткань

СД - сахарный диабет

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ХБП - хроническая болезнь почек

ЭЖД - эктопические жировые депо

ВАИ - индекс ожирения тела

ВФР - процент жира в организме

BSA - площадь поверхности тела

MCP-1 - моноцитарный хемоаттрактантный протеин

NGAL - липокалин- 2

SAD - сагиттальный абдоминальный диаметр

VAI - индекс висцерального ожирения