


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Подзолков Валерий Иванович

Москва—2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Хроническая болезнь почек как фактор риска сердечно -сосудистых заболеваний и ее связь с ожирением .....	11
1.2. Эпидемиология и значимость ожирения.....	12
1.3. Морфология и физиология ожирения.....	14
1.4. Физиологическое и патологическое значение эктопической жировой ткани.....	17
1.4.1. Перикардальная и интраплевральная жировая ткань.....	18
1.4.2. Периваскулярная жировая ткань.....	21
1.4.3. Паранефральная жировая ткань.....	21
1.5. Патогенез развития хронической болезни почек при ожирении.....	22
1.6. Взаимосвязь паранефральной жировой ткани с почечной функцией.....	24
1.7. Взаимосвязь паранефральной жировой ткани с сосудистой функцией.....	28
1.8. Методы диагностики висцерального и эктопического ожирения.....	29
1.8.1. Антропометрические индексы.....	29
1.8.2. Инструментальные методы диагностики.....	34
1.9 Биомаркеры поражения почек.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	44
2.1. Клинические данные пациентов.....	44
2.2. Дизайн диссертационного исследования.....	48
2.3. Клинико- инструментальное обследование пациентов.....	49
2.3.1. Антропометрические измерения .....	49
2.3.2 Лабораторные методы исследования.....	50
2.3.3. Методы оценки эктопической жировой ткани методом МСКТ грудной клетки и органов брюшной полости .....	51
2.3.4. Методика фотоплетизмографии .....	52
2.4. Статистическая обработка данных.....	53

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1. Взаимосвязь висцерального ожирения и эктопических депо жировой ткани с дисфункцией почек.....	54
3.2. Определение порогового уровня паранефральной жировой ткани у пациентов без клинически значимых сердечно- сосудистых заболеваний.....	62
3.3. Гендерные особенности распределения паранефральной жировой ткани у пациентов без клинически значимых сердечно - сосудистых заболеваний.....	65
3.4. Связь антропометрических индексов ожирения с толщиной паранефральной жировой ткани.....	70
3.5. Взаимосвязь толщины паранефральной жировой ткани с АГ и наличием сосудистой дисфункции .....	72
3.6. Связь паранефральной жировой ткани с метаболическими параметрами и ожирением.....	73
3.7. Связь концентрации MCP-1 и NGAL в моче с антропометрическими показателями, функцией почек и толщиной паранефральной жировой ткани.....	81
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	87
ВЫВОДЫ .....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107
Приложение А. Пороговые значения антропометрических индексов для диагностики паранефрального ожирения.....	131

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [1]. Ожирение является независимым прогностическим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Помимо этого, избыточное накопление жировой ткани (ЖТ) способствует развитию почечной дисфункции, инсулинорезистентности (ИР), метаболического синдрома (МС), эндотелиальной дисфункции (ЭД), онкологических заболеваний.

Характер распределения ЖТ является важным фактором в прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Известно предиктивная значимость висцерального типа ожирения. Широкое внедрение высокоинформативных методов лучевой диагностики, в том числе мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволило выявить отложения не только подкожно и в области большого сальника, но и в так называемых эктопических жировых депо (ЭЖД) вокруг сердца, кровеносных сосудов и почек.

ЭЖД оказывают как механическое воздействие на рядом расположенные органы, так и оказывают влияние на системные реакции организма путем секреции биологически активных веществ (хемокинов, цитокинов). Было показано, что паранефральная ЖТ (ПНЖТ) активно секретирует адипокины и цитокины, такие как адипонектин, лептин, резистин, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), висфатин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и др. В ряде исследований была показана связь толщины ПНЖТ с развитием артериальной гипертензии (АГ), ЭД, хронической болезни почек (ХБП).

ХБП является фактором риска развития ССЗ. Многочисленными исследованиями было доказано, что снижение скорости клубочковой фильтрации

(СКФ) и наличие альбуминурии связано с возникновением и развитием ССЗ, а также с повышенным риском смерти. В связи с этим проблема поражения почек при АГ и ожирении имеет большое значение для превенции, предикции и персонализации подходов в кардиологии, что соответствует современным трендам развития медицины.

Оценка клинического статуса больного и уточнение механизмов прогрессирования поражения почек у пациентов с ожирением и АГ позволяет обсуждать их стратификацию по уровню риска, стратегию своевременной профилактики, долгосрочного наблюдения и персонализированные подходы к лечению данной категории больных.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время проведено несколько исследований, описывающих взаимосвязь толщины ПНЖТ с почечной функцией. В исследованиях Lamacchia O. и соавт. (2011) и Fang Y. и соавт. (2020), выполненных с участием пациентов с СД 2 типа, была установлена связь между толщиной ПНЖТ и расчетной СКФ. В исследовании Luis D´Marco и соавт. (2019) с участием 103 пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> была выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией мочевой кислоты и толщиной ПНЖТ, а так же получены более высокие значения толщины ПНЖТ у пациентов с 4-5 стадиями ХБП. Аналогичные результаты получены в исследованиях Lamacchia O. и соавт. (2011) и Fang Y. и соавт. (2020).

Большинство проведенных исследований, посвященных данной теме, включали пациентов с ССЗ и СД 2 типа, которые сами по себе вызывают развитие и прогрессирование нефропатии. Значение ПНЖТ в развитии почечной дисфункции у пациентов без ССЗ и СД не изучалось. Кроме того, в большинстве исследований для измерения толщины ПНЖТ использовалось ультразвуковое исследование (УЗИ), в проведенном нами исследовании использовалась МСКТ, которая обладает большей точностью.

## **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 гендерные нормативы антропометрических показателей 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.

### **Теорическая 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Хроническая болезнь почек как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и ее связь с ожирением

Концепция ХБП была сформулирована в 2002 году в США экспертами Национального почечного фонда и на сегодняшний день получила признание мирового медицинского сообщества. Данная проблема из сугубо нефрологической трансформировалась в мультидисциплинарную патологию. Это связано прежде всего с тем, что ХБП является предиктором развития значимых сердечно-сосудистых событий, а также оказывает существенное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Важно отметить, что ХБП и ССЗ имеют общие факторы риска (ФР), такие как АГ, ИР, СД, ожирение, дислипидемия, курение [2]. ХБП признана независимым ФР развития ССЗ и эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС) по риску ССО [3,4]. У пациентов с ХБП смерть, вызванная ССЗ, встречается в 10–20 раз чаще, чем в общей популяции, а вероятность развития ССО в 25–100 раз выше, чем риск развития терминальной стадии почечной недостаточности [4-6].

С другой стороны, ССЗ являются основной причиной смерти у пациентов с ХБП [7]. По данным многочисленных проспективных исследований получено, что даже незначительное снижение почечной функции связано с увеличением риска развития ССЗ и смерти независимо от других ФР. Частота новых ССО составляет 4,8% у больных со 2 стадией ХБП и увеличивается практически вдвое при 3–4 стадиях [4,8]. Отмечено, что у пациентов с ХБП чаще возникает аритмия различной этиологии при сравнении с общей популяцией [9], а фибрилляция предсердий (ФП) присутствует у 20% пациентов с почечной недостаточностью, что в 2-3 раза чаще, чем в общей популяции [10]. В исследовании Matsushita К. и соавт. показана связь ХБП с аневризмой брюшного отдела аорты [11]. Имеются данные о том, что у пациентов с ХБП заметно ускоряется процесс кальцификации сердечно-сосудистой системы, подобный процесс был характерен и для детей с ХБП [12].

Значимость проблемы ХБП обусловлена и повсеместным увеличением количества лиц, страдающих данной патологией, особенно среди лиц с АГ и ожирением. Это связано как с внедрением доступных скрининговых методик, так и с глобальным старением населения, нарастанием заболеваемости метаболическими расстройствами, АГ, высокой частотой использования нестероидных противовоспалительных препаратов, высокосолевого диеты.

Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как ИБС и сахарный диабет (СД). По данным различных популяционных исследований ее распространенность составляет 10-13%, достигая в группах высокого риска 20%. [4]. По данным европейского регистра ERA-EDTA, который ведется с 1971 года, количество пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии составлял 118 пациентов на миллион населения в год в 1980г, 224 – в 1990г., 583 – в 1999г., 741 – в 2010г. и 924 – в 2014г. [13].

Важно отдельно выделить ожирение как ФР развития ССЗ, ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности. По распространенности на сегодняшний день ожирение сопоставимо с масштабами пандемии. Поражение почек при ожирении – процесс многофакторный и сложный. Он обусловлен влиянием как прямых факторов, непосредственно связанных с ожирением, также ряд заболеваний, которые часто являются сопутствующими у больных ожирением (АГ, ИР, СД, гиперурикемия, дислипидемия) [14].

Таким образом, поражение почек при ожирении может являться результатом коморбидных состояний, а также развиваться изолированно вследствие так называемой ассоциированной с ожирением гломерулопатии, характеризующейся развитием протеинурии у людей с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> при отсутствии других причин для возникновения почечной дисфункции [14].

## **1.2. Эпидемиология и значимость ожирения**

На сегодняшний день ожирение рассматривается не только с позиции косметического дефекта, но и как один из важнейших ФР заболеваемости и

преждевременной смерти. В наши дни распространенность ожирения достигла масштабов пандемии. Согласно данным ВОЗ распространенность людей, страдающих ожирением, выросла втрое с 1975 по 2016г. В 2016 г. более 1,9 млрд людей старше 18 лет имели избыточную массу тела (ИЗМТ), из них у 650 млн было диагностировано ожирение [15]. Распространенность ожирения продолжает неуклонно расти и в Российской Федерации. По данным ВОЗ (2008 г.), 59,8% взрослого населения старше 20 лет в России имели ИЗМТ, 26,5% страдали ожирением. Доля мужчин и женщин с диагностированным ожирением – 18,6 и 32,9% соответственно [16]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (2012–2014 г.) был отмечен рост распространенности ожирения с возрастом. Так, в российской популяции в возрасте 35–44 лет ожирение было диагностировано у 26,6% мужчин и 24,5% женщин, у лиц от 45 до 54 лет – у 31,7% мужчин и у 40,9% женщин, а в возрасте от 55 до 64 лет – у 35,7% и 52,1% мужчин и женщин соответственно [17].

Прогностическая значимость ожирение обусловлена его тесной связью с ССЗ и метаболическими нарушениями. По данным ВОЗ ИЗМТ и ожирение имеют существенное значение для возникновения 44-57% случаев СД 2 типа, 17-23% случаев ИБС, 17% - АГ [18]. По данным метанализа, включающего более 951 тыс. человек, у лиц с МС в 2,35 раза увеличивается риск возникновения ССЗ, в 2,4 раза повышался риск смерти от ССЗ и в 1,5 раза увеличивается риск смерти от всех причин [19]. Кроме того, Hubert и соавт. в своем исследовании показали, что у лиц, страдающих ожирением, в 2 раза повышается риск развития СД, в 7 раз – риск мозговых инсультов по сравнению с общей популяцией [20].

В двух крупных исследованиях – Framingham Heart Study и Nurses Health Study было показано, что у пациентов с ожирением риск развития сердечной недостаточности (СН) был выше в 2 раза, а прогрессирования ССЗ – в 4,1 раза выше при сравнении с лицами с нормальным весом [21,22]. В крупном популяционном исследовании Southern Community Cohort Study сообщалось, что вероятность АГ возрастает на 56% у пациентов с ИЗМТ, до 2,5 раз у пациентов с ожирением 1-2 степени и до 4,5 раз у больных с ожирением 3 степени [23].

### 1.3. Морфология и физиология ожирения

На сегодняшний день известно, что ЖТ – это отдельный орган, обладающий специфической цитологией и выполняющий важные эндокринную, метаболическую и иммунную функции.

ЖТ является разновидностью соединительной ткани и состоит из нескольких популяций адипоцитов. Белые адипоциты составляют основу белой ЖТ, которая способна накапливать энергию и действовать как высокоактивный гормональный орган. Бурая ЖТ способна к преобразованию избыточной пищевой энергии в тепло. Сравнительно недавно стало известно о существовании бежевой ЖТ, которая занимает промежуточное положение между белой ЖТ и бурой ЖТ и при определенных условиях способна трансформироваться в бурую ЖТ [24].

Морфологические и функциональные характеристики адипоцитов белой, бурой и бежевой ЖТ представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Основные морфологические и функциональные характеристики белых, коричневых и бежевых адипоцитов

Характеристика	Белые адипоциты	Бурые адипоциты	Бежевые адипоциты
Морфология	Сферические клетки с единственной цитоплазматической липидной каплей и периферическим “сжатым” ядром	Многоугольные клетки с несколькими цитоплазматическими липидными каплями и округлым ядром в центре	Пауцилокулярные/мультилокулярные адипоциты с промежуточной морфологией
Ультраструктурная морфология	Низкое содержание митохондрий	Высокое содержание митохондрий	Высокое содержание митохондрий

Продолжение Таблицы 1

Иннервация	Низкий уровень норадренергических волокон	Многочисленные норадренергические волокна находятся в жировых дольках с кровеносными сосудами	
Васкуляризация	В 5-7 раз меньше васкуляризации, чем у адипоцитов БЖТ	Высокая васкуляризация	
Происхождение	Из мезенхимы	Из мезодермы, из миобластов миотома сомитов	Трансдифференцировка адипоцитов от белых до коричневых
Маркеры	Разобщающий белок-1 (UCP-1) отрицательные клетки Лептин-положительные клетки	UCP-1 положительные клетки Лептин-отрицательные клетки	UCP-1 положительные клетки Лептин-положительные клетки

До недавнего времени считалось, что белая ЖТ выполняет только функцию хранения дополнительной энергии в виде жира. Однако многочисленными исследованиями были показаны и другие её функции в жизнедеятельности

организма, такие как депонирующая (питательные вещества, вода, стероидные гормоны, жирорастворимые витамины), энергетическая, терморегуляционная, защитно-механическая, регуляторная (продукция биологически активных веществ и гормонов), эндокринная, гомеостатическая, а также участие в посттравматической регенерации кожных покровов. Отдельно стоит отметить эндокринную функцию белой ЖТ, для которой характерен синтез адипокинов или адипоцитокинов [25]. Адипокины способны контролировать многочисленные метаболические процессы организма, участвуют в регуляции потребления пищи и в обмене веществ в тканях, чувствительных к инсулину [26].

Основная функция бурой ЖТ заключается в осуществлении несократительного термогенеза-теплообразования, несвязанного с мышечной активностью, а происходящего в результате увеличения скорости обменных процессов, и потребления организмом кислорода. Этот механизм опосредован белком UCP-1, присутствующим во внутренней мембране митохондрий [27].

По некоторым данным, адипоциты бурой ЖТ могут составлять до 5% от общей массы тела новорожденного [28]. Традиционно считалось, что бурая ЖТ в человеческом организме присутствует только у младенцев и полностью исчезает с возрастом, однако в 2009г. с помощью позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой бурые адипоциты были обнаружены у взрослых людей вдоль аорты и позвоночника, в области средостенья и надпочечников, а также в надключичной ямке [24]. Кроме этого была выявлена обратная корреляционная связь активности бурой ЖТ с возрастом, массой тела, уровнем глюкозы натощак [29,30], с ИМТ [31,32], а также положительная корреляционная связь с благоприятными метаболическими особенностями [33]. Важно отметить, что у людей до 50 лет бурые адипоциты выявляются в три раза чаще, чем у лиц старше 64 лет. С этим может быть связан факт снижения способности комфортно переносить низкие температуры у лиц пожилого возраста [34].

Третий тип адипоцитов с промежуточной морфологией между белыми и бурыми адипоцитами, называемый бежевым, был впервые описан в белой ЖТ мышцы [35], а



затем найден в депо белой ЖТ человека. Однако исследования по изучению локализации бежевой ЖТ в организме малочисленны. Установлено, что у взрослого человека поверхностная ЖТ шеи имеет генетические характеристики бежевой ЖТ [36]. Морфология бежевых адипоцитов зависит от их состояния: в базальном состоянии она соответствует морфологии белых адипоцитов, при активации - бурым [37]. Основной характеристикой бежевых адипоцитов в период активации является способность к несократительному термогенезу [38].

#### **1.4. Физиологическое и патологическое значение эктопической жировой ткани**

Еще в 1980-х гг. в своих работах Fujioka S. в Японии и Sjöström с соавт. в Швеции пришли к выводу, что распределение ЖТ в организме не зависит от величины ИМТ [39,40].

Традиционно ЖТ человеческого организма подразделяется на подкожную ЖТ (ПЖТ) и висцеральную ЖТ (ВЖТ). ВЖТ – гормонально активная ткань продуцирующая большое количество адипокинов, которые активно участвуют в метаболических процессах организма, воспалении, фиброзе, тромбообразовании и атерогенезе. ВЖТ расположена вокруг брыжеечных петель, в большом и малом сальниках, ретроперитонеальном пространстве. Однако помимо привычного распределения ЖТ на ВЖТ и ПЖТ существует феномен формирования ЭЖД. На основании превалирующего влияния на организм принято деление ЭЖД депо на две группы:

- ЖТ преимущественно с системным воздействием на организм (висцеральная или интраабдоминальная ЖТ, ЖТ паренхимы печени, ЖТ мышц);
- Эктопическая ЖТ с преимущественно локальным воздействием (периваскулярная ЖТ, ПНЖТ, перикардальная ЖТ, включающая ее паракардиальный и эпикардиальный компоненты).

ВЖТ ткань расположена вокруг брыжеечных петель, в большом и малых сальниках, ретроперитонеальном пространстве [42]. При изучении особенностей

ВЖТ было выявлено, что висцеральное ожирение связано с аномальным метаболическим профилем пациентов, что обусловлено ее высокой гормональной активностью, обильным кровоснабжением, а также более высокой плотностью липолитических  $\beta$ -адренорецепторов, глюкокортикоидных и андрогенных рецепторов в сравнении с ПЖТ [43]. Помимо этого, висцеральные адипоциты характеризуются более низкой активностью  $\alpha_2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину, что определяет высокую чувствительность ВЖТ к липолитическому действию гормонов, сопровождающемуся выделением большого количества свободных жирных кислот (СЖК), и низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина [42]. Избыточное количество СЖК может приводить к липотоксическому поражению органов, снижению связывания инсулина гепатоцитами и развитию ИР [44].

Общепризнано, что прогностически неблагоприятным типом ожирения для развития и прогрессирования ССЗ и ХБП является именно висцеральный тип [45,46]. Была выявлена ассоциация между объемом ВЖТ и наличием атеросклероза [47]. В исследовании R.M. Abazid была показана связь ВЖТ с индексом коронарного кальция, кроме того, она была более выраженной по сравнению с традиционными ФР ИБС [48].

#### **1.4.1. Перикардиальная и интраоракальная жировая ткань**

Учитывая анатомическое расположение и эмбриологические этапы развития, перикардиальная ЖТ сердца подразделяется на эпикардиальную и паракардиальную ЖТ, которые характеризуются определенными свойствами и функциональными особенностями, несмотря на близкое расположение этих висцеральных жировых депо (Таблица 2).

Помимо перикардиальной ЖТ в грудной полости располагается депо ИТЖТ. В крупном исследовании Framingham Heart Study с участием 3312 пациентов было показано, что высокое содержание ИТЖТ связано с повышенной распространенностью кардиометаболических ФР (ИМТ, ОТ). У пациентов с

высоким содержанием интраоракального жира наблюдалась тенденция к более высокой распространенности факторов сердечно – сосудистого риска, таких как СД, АГ, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Помимо этого, авторами было получено, что объем ИТЖТ может быть использован в качестве маркера висцерального ожирения в брюшной полости при визуализации грудной клетки. [215].

Таблица 2 - Характеристика эпикардиального и паракардиального жировых депо

<b>Признак</b>	<b>Эпикардиальная ЖТ</b>	<b>Паракардиальная ЖТ</b>
Происхождение	Из спланхноплевральной мезодермы	Из торакальной мезенхимы
Состав	Смешанная (состоит из белой и бурой ЖТ)	Преимущественно из белой ЖТ
Расположение	Между наружной поверхностью миокарда и внутренней поверхностью висцерального листка перикарда	На внешней поверхности париетального перикарда
Кровоснабжение	За счет ветвей коронарных артерий	Преимущественно за счет ветвей маммарной артерии, не имеет общего кровоснабжения с миокардом
Связь с миокардом	Нет фасции, прилегает к миокарду	Нет непосредственной связи с миокардом

Эпикардиальная ЖТ является наиболее широко изученным ЭЖД. Она является смешанной, так как состоит из адипоцитов как белой, так и бурой ЖТ [49] и в физиологических играет важную роль в нормальном функционировании миокарда:

является источником энергии, абсорбирует избыток СЖК, защищает миокард от перегрева, а также является активным эндокринным органом и синтезирует адипонектин и адреномедуллин, которые обладают кардиопротективными свойствами [50]. Однако на фоне ожирения происходит снижение синтеза адипонектина и увеличение продукции провоспалительных маркеров [51], а благодаря тесному контакту с миокардом оказывает на него непосредственное местное провоспалительное действие. В исследовании Natale F. и соав. было получено, что увеличение толщины эпикардального жира  $> 7$  мм, определенной по данным эхокардиографии, связано с увеличением систолического и диастолического артериального давления (АД), увеличением жесткости сосудистой стенки и развитием диастолической дисфункции левого желудочка [52], а в исследовании Chu C-Y и соавт. было получено, что толщина эпикардальной ЖТ даже свыше 6 мм независимо от пола связана с увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий [53]. Mahmood SS и соавт. в своем исследовании показали, что объем эпикардальной ЖТ является независимым ФР развития ИБС [54].

В свою очередь, паракардиальная ЖТ расположена вне висцерального перикарда и не имеет определенной внешней анатомической границы. Таким образом, паракардиальный в отличие от эпикардального жира не имеет общего кровоснабжения с миокардом [55].

Паракардиальная ЖТ состоит преимущественно из белой ЖТ и обладает системным паракринным эффектом [56]. В исследовании D. Deу и соавт. было показано, что объем паракардиальной ЖТ можно рассматривать как один из факторов сердечно-сосудистого риска, наряду с площадью ВЖТ [57]. Увеличенное количество паракардиальной ЖТ, которая измерялась с помощью МСКТ у 4234 пациентов, было ассоциирована с ремоделированием миокарда левого желудочка и худшим прогнозом ССЗ [58]. Объем паракардиальной ЖТ, измеренный путем выполнения МСКТ и МРТ, положительно коррелировал с массой миокарда левого желудочка, конечным диастолическим объемом левого желудочка, размером левого предсердия и частотой возникновения ФП [59]. В проспективном

исследовании J. Ding и соавт. с участием 998 случайно отобранных пациентов, было установлено, что объем паракардиальной ЖТ, измеренный с помощью МСКТ, является предиктором возникновения ИБС независимо от традиционных ФР, включая ИМТ [60].

#### **1.4.2. Периваскулярная жировая ткань**

Большинство кровеносных сосудов, за исключением интракраниальных артерий, окружены уникальным компонентом ВЖТ [61].

Проведенные исследования периваскулярной ЖТ показали, что благодаря своему расположению в непосредственной близости к адвентициальной оболочке артерий, она является важным пара- и эндокринным органом кардиометаболической регуляции [62].

Адиipoциты периваскулярной ЖТ секретируют большое количество биологически активных веществ, которые влияют на сосудистую функцию (вазоконстрикторы и вазодилататоры), а также вызывают кардиометаболические эффекты: лептин, резистин, ФНО- $\alpha$ , адипонектин, интерлейкины, оксид азота и сероводород [63,64].

Учитывая отсутствие барьеров, отделяющих периваскулярную ЖТ от адвентиции сосуда, данное ЭЖД является полноценным фрагментом сосудистой стенки. Периваскулярная ЖТ принимает участие в регуляции гемостаза, выполняет опорную, вазопротективную и вазодилатирующую функции [41]. Однако при избыточном накоплении периваскулярной ЖТ происходит выработка цитокинов и хемокинов, которые негативно влияют на состояние сосудистой стенки в виде оксидативного стресса, гипоксии и воспаления [62].

#### **1.4.3. Паранефральная жировая ткань**

ПНЖТ локализуется в забрюшинном пространстве и заполняет пространство между паренхимой почек и почечной фасцией [65]. Стоит отметить, что ПНЖТ

единственная ЖТ, которая окружена многослойной фиброзной мембраной. Таким образом, при избыточном накоплении ПНЖТ может плотно инкапсулировать почку, механически сдавливая ее [66].

У новорожденных большая масса ПНЖТ представлена бурыми адипоцитами, белые адипоциты образуют лишь тонкий внешний слой [67]. С возрастом состав ПНЖТ претерпевает изменения, бурая ЖТ постепенно заменяется белой, и у взрослых околопочечная ЖТ представлена белой ЖТ с островками бурой. Таким образом, ПНЖТ представляет собой комбинацию белых и бурых адипоцитов [68]. Исследование, проведенное в Сибири, в одном из самых холодных регионов Земли, показало, что примерно 40% ПНЖТ имело морфологию, типичную для бурой, при этом примерно 30% экспрессировали UCP-1; полученные данные дают основание предположить, что ПНЖТ может трансформироваться в бурую ЖТ в холодных условиях [69]. ПНЖТ обильно кровоснабжается и иннервируется. Артерия ПНЖТ берет начало от ветвей брюшной аорты, включает ветви нижних надпочечниковых, дорсальных и гонадных артерий [70].

Периренальные лимфатические сосуды сообщаются с почечными субкапсулярными лимфатическими сосудами, а затем стекают в парааортальные лимфатические узлы [71]. Эти анатомические особенности обеспечивают прочную взаимосвязь между ПНЖТ и почечной функцией через секрецию адипокинов и цитокинов. Почечная ЖТ способствует экспрессии большого количества провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , оментин, висфатин, лептин и др. [72].

### **1.5. Патогенез развития хронической болезни почек при ожирении**

Одним из системных проявлений ожирения является поражение почек. Впервые связь между ожирением и развитием ХБП была выявлена в 1974г. в исследовании Weisinger JR и соавт. [73]. Впоследствии многие эпидемиологические исследования показали, что почечная дисфункция является независимым осложнением ожирения [74,75].

Klausen КР и соавт., обследовав 2696 добровольцев в течение 10 лет, обнаружили, что ожирение было тесно связано с протеинурией [76]. Ejerblad Е и соавт., в своем исследовании обнаружили, что у пациентов с ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> риск развития ХБП был почти в 3 раза выше по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (НМТ); при этом этот риск не зависел от возраста пациента [77].

Значительную роль в поражении почек при ожирении играют гемодинамические нарушения, а именно развитие внутриклубочковой гипертензии, которая на ранних стадиях заболевания проявляется гиперфльтрацией [79-81]. В норме диаметр приносящей артериолы в 2 раза больше выносящей, что создает градиент внутриклубочкового давления, обеспечивающий ультрафильтрацию. При ожирении происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы и гиперинсулинемии, увеличивается реабсорбция натрия в проксимальных канальцах почки. Вследствие этого снижается поставка натрия к хемосенсерам, что приводит к уменьшению тонуса приносящей артериолы и ее расширению.

Одновременно с этим происходит сужение выносящей артериолы под влиянием вазоконстрикторов, прежде всего, РААС. Сужение выносящей артериолы и расширение приносящей артериолы приводит к увеличению величины фильтрационной фракции и внутриклубочкового транскапиллярного гидравлического давления, что проявляется гиперфльтрацией [14]. В ответ на повышение внутриклубочкового давления в подоцитах экспрессируется ангиотензин II, трансформирующий фактор роста-β, возникает ранний компенсаторный ответ – гипертрофия, которая, в свою очередь способствует слищиванию подоцитов в мочевое пространство, что проявляется развитием альбуминурии и протеинурии [82,83].

Помимо этого, у человека с ожирением постепенно развивается относительная олигонефрия, обусловленная снижением массовой доли почек в сравнении с общей массой тела. При ожирении фильтрационная поверхность нормального количества нефронов не способна длительно выдерживать нагрузку избытком метаболитов. Вследствие этого формируется компенсаторный механизм – гипертрофия

клубочков и гиперплазия всех клеток нефронов [14]. Увеличение ИМТ на каждые 10% повышает вероятность стойкого снижения СКФ в 1,27 раза [84].

В настоящее время доказано, что ЖТ является мощным эндокринным органом, синтезирующим адипоцитокнины. Под их воздействием запускается целый ряд процессов, включающий воспаление, нарушение метаболизма липидов, оксидативный стресс, активация РААС, увеличение продукции инсулина, формирование ИР [79, 81, 85-87].

Гиперинсулинемия и ИР являются частыми спутниками ожирения. Они способны оказывать системное воздействие на все органы и ткани организма. В частности, они активируют симпатическую нервную систему и РААС, способствуют задержке натрия в организме, вызывают повышение чувствительности сосудистой стенки к воздействию вазоконстрикторов, тем самым усугубляя гемодинамические нарушения [14,88]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, которое включало 15570 человек, наличие ожирения увеличивает частоту снижения СКФ в 1,69 раз в общей популяции [84].

### **1.6. Взаимосвязь паранефральной жировой ткани с почечной функцией**

Связь между толщиной ПНЖТ и почечной функцией была рассмотрена в немногочисленных исследованиях. В эксперименте на животных было обнаружено, что периренальный жир может способствовать развитию ЭД почечной артерии [89]. В исследовании Luis D Marco и соавт., было показано, что толщина ПНЖТ выше у мужчин, чем у женщин, а также была выявлена взаимосвязь между толщиной ПНЖТ и метаболическими параметрами: концентрацией глюкозы, липидным профилем и уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови [90].

В ряде исследований была выявлена связь между толщиной ПНЖТ и дисфункцией почек, а также с ССЗ. Lamacchia и соавт. в своем исследовании обнаружили отрицательную корреляционную связь между толщиной ПНЖТ и СКФ у пациентов с СД 2 типа независимо от величин ИМТ и ОТ ( $r = -0,41$ ) [91]. G.



De Pergola с соавт. установили наличие положительной корреляционной связи между толщиной ПНЖТ и средним значением диастолического АД при 24-часовом мониторинге у пациентов с избыточным весом и ожирением [92]. В другом исследовании с участием 284 пациентов с морбидным ожирением было показано, что накопление околопочечного жира может способствовать развитию АГ [93]. По данным японских авторов, увеличение объема ЖТ в проекции почечного синуса является предиктором быстрого прогрессирования атеросклероза, АГ и коронарной кальцификации [94]. Точный механизм, с помощью которого ПНЖТ инициирует и усугубляет повреждение почек, остается недостаточно изученным. В Таблице 3 представлена возможная роль ПНЖТ в развитии почечной дисфункции.

Таблица 3 - Предполагаемая роль ПНЖТ в развитии ХБП [66]

<b>Фактор</b>	<b>Механизм</b>
Физическая компрессия	Избыток ПНЖТ сдавливает почечную паренхиму и почечные сосуды, увеличивает реабсорбцию натрия, секрецию ренина и клубочковую гиперфильтрацию [95-98]
СЖК	Почечная липотоксичность и воспаление, снижение продукции оксида азота, ЭД, увеличение артериального сопротивления, развитие почечной недостаточности [99-103]
Цитокины	ЭД, макрофагальная инфильтрация, окислительный стресс, снижение продукции оксида азота, ремоделирование почечных сосудов, пролиферация гломерулярных эндотелиальных клеток [104-108]
Метаболические нарушения	Гиперинсулинемия/ИР, увеличение уровня мочевой кислоты, дислипотеинемия [107-112]

Во-первых, избыток ПНЖТ, окруженный почечной фасцией, проникает в почечный синус, сдавливает почечную паренхиму и сосуды, что способствует повышению реабсорбции натрия и АД. Избыток ПНЖТ инкапсулирует почку, еще больше увеличивая интерстициальное гидростатическое давление и уменьшая почечный кровоток. Эти эффекты приводят к гемодинамическим изменениям, включая изменение секреции ренина и СКФ [95,97,113].

Во-вторых, при ожирении отмечается повышенное образование СЖК. В исследовании Sun X et al. была получена положительная корреляционная связь между толщиной ПНЖТ и экскрецией альбумина с мочой, а также с циркулирующими СЖК [114]. Было обнаружено, что уровень СЖК значительно выше в почечной венозной крови, чем в венозной крови яремной вены, что указывает на то, что СЖК, высвобождаемые ПНЖТ, участвуют в повреждении почек [98]. Кроме того, липотоксичность, индуцированная СЖК, также может повышать артериальное почечное сопротивление, о чем свидетельствует высокое сопротивление междолевых артерий у пациентов с альбуминурией [115].

В-третьих, избыток ПНЖТ может влиять на почки путем секреции воспалительных цитокинов. [97,103].

И, наконец, избыток ПНЖТ может действовать синергически с метаболическими факторами риска, усугубляя повреждение почек. Пациенты с МС имеют большую толщину ПНЖТ, а также повышенный окислительный стресс и пролиферацию микрососудов почек [116]. Большая толщина ПНЖТ была связана с аномальным уровнем инсулина, нарушением уровня глюкозы натощак, ИР, повышенным уровнем триглицеридов и аномальным уровнем мочевой кислоты у пациентов с ХБП [110,117].

Вклад дисфункциональной ПНЖТ в возникновение и прогрессирование ХБП можно представить, как многофакторный процесс, возникающий в результате механической компрессии почек, высвобождения свободных жирных кислот, адипокин/цитокинового дисбаланса, а также активации РААС и симпатoadреналовой системы (Рисунок 1).

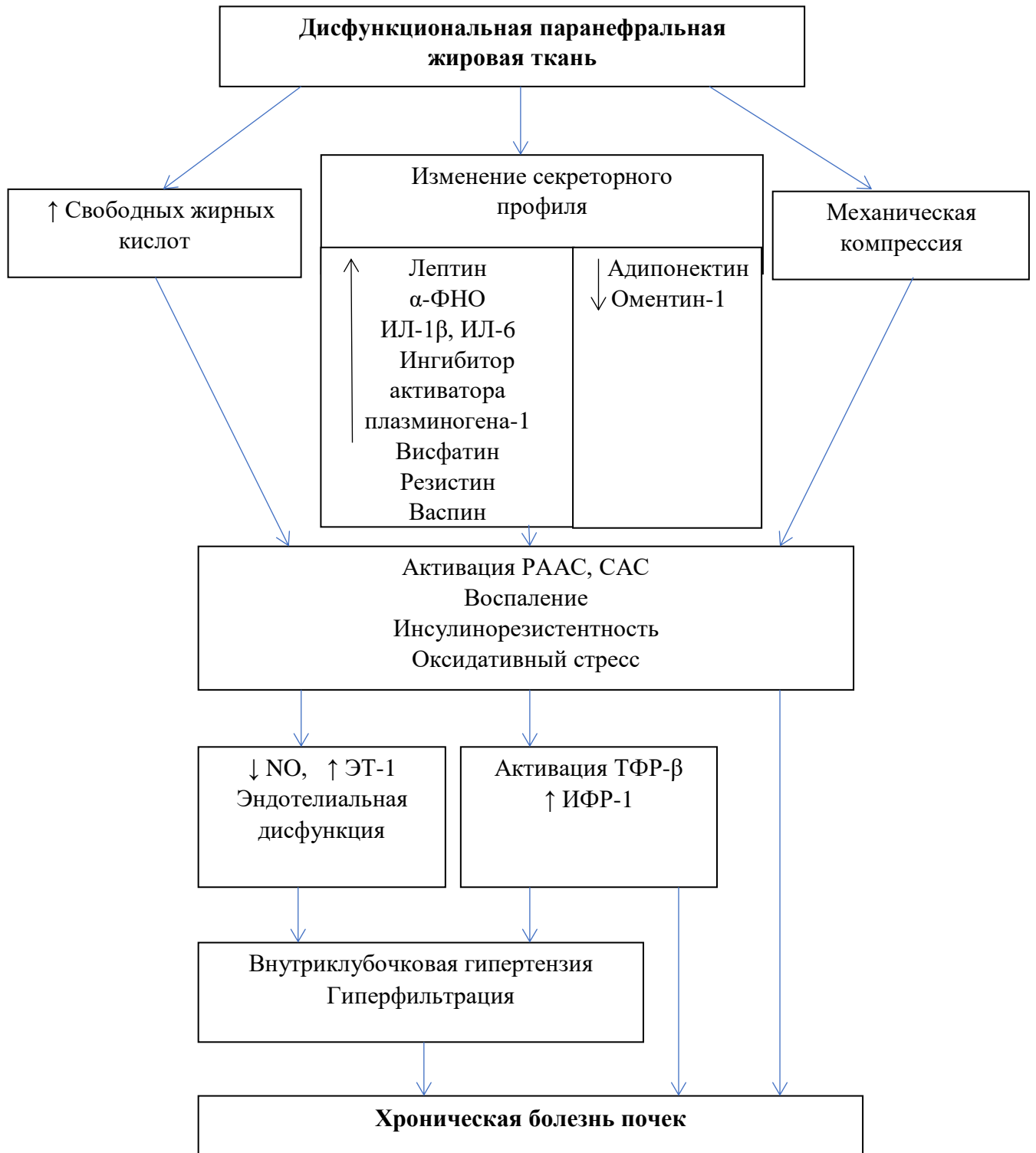


Рисунок 1 - Роль дисфункциональной паранефральной жировой ткани в развитии хронической болезни почек. [Оригинальный рисунок автора]. Примечание: ИЛ – интерлейкин, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС – симпатoadреналовая система, ТФР-β – трансформирующий фактор роста-β, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ЭТ-1 – эндотелин-1, NO – оксид азота

### 1.7. Взаимосвязь паранефральной жировой ткани с сосудистой функцией

Проведенные исследования показали, что ВЖТ тесно связана с развитием ССЗ. В исследовании Ricci M.A. и соавт. было получено, что избыточное накопление ПНЖТ в качестве компонента висцерального жира является новым ФР ССЗ, независимо от общих метаболических параметров [118]. De Pergola и др [174] обнаружили, что толщина ПНЖТ положительно коррелирует с АД у пациентов с избыточным весом и ожирением. Ricci и соавт. [118] в своем исследовании продемонстрировали тесную связь между толщиной ПНЖТ и высоким АД, таким образом, толщину ПНЖТ можно рассматривать как предиктор развития АГ. Исследование, проведенное на группе из 702 детей препубертатного возраста с избыточным весом, выявило взаимосвязь между толщиной ПНЖТ и толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии [205].

Несмотря на результаты вышеупомянутых исследований, механизм связи между толщиной ПНЖТ и развитием сердечно-сосудистой патологии остается недостаточно изученным. В литературных источниках имеются данные о прямом влиянии ПНЖТ на сердечно-сосудистую систему путем “жирового афферентного рефлекса”, который повышает АД в результате усиленного почечного симпатомиметического оттока, вызванного усиленными афферентными сигналами от жировых отложений [206]. Помимо этого, избыточное накопление ПНЖТ вызывает активацию РААС из-за сжатия кровеносных и лимфатических сосудов, а также мочеточников, что также может являться причиной развития АГ, атеросклероза и ИР [174,207]. Эти результаты также подтверждаются исследованием, проведенным на 102 пациентах с избыточным весом и ожирением, которое продемонстрировало тесную взаимосвязь между толщиной ПНЖТ и систолическим и диастолическим АД, а также значениями триглицеридов в сыворотке крови [208].

## 1.8. Методы диагностики висцерального и эктопического ожирения

### 1.8.1. Антропометрические индексы

Если диагностика подкожного ожирения не представляет сложности, то распознавание ЭЖД процесс более сложный. В клинической практике широко используются различные антропометрические индексы. В Таблице 4 представлены антропометрические индексы, а также их достоинства и недостатки в рамках диагностики висцерального и эктопического ожирения.

Таблица 4 – Антропометрические индексы для диагностики ожирения

Метод	Достоинства	Недостатки
ИМТ [18,118,119]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Удобен в повседневной практике;</li> <li>- не требует дополнительных временных и материальных затрат;</li> <li>- не сопряжен с рисками для пациента;</li> <li>- широко освещен в литературных источниках</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Не отражает истинную картину висцерального ожирения;</li> <li>- на параметр, помимо ЖТ, оказывает влияние мышечная и костная ткани;</li> <li>- не учитывает тип распределения ЖТ</li> </ul>
ОТ [18,118,119]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Удобен в повседневной практике;</li> <li>- не сопряжен с рисками для пациента;</li> <li>- не требует дополнительных временных и материальных затрат;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Не отражает истинную картину висцерального ожирения,</li> <li>- вариабельность результатов в зависимости от места измерения;</li> <li>- нет одинакового понимая нормативов;</li> </ul>

## Продолжение Таблицы 4

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- позволяет определить наличие и выраженность абдоминального ожирения;</li> <li>- широко освещен в литературных источниках</li> </ul>	
ОТ/ОБ [18]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Удобен в повседневной практике;</li> <li>- не сопряжен с рисками для пациента;</li> <li>- не требует дополнительных временных и материальных затрат;</li> <li>- позволяет определить наличие и выраженность абдоминального ожирения;</li> <li>- широко освещен в литературных источниках</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Не отражает истинную картину висцерального ожирения,</li> <li>- вариабельность результатов в зависимости от места измерения.</li> </ul>
ОТ/рост [120,121]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Удобен в повседневной практике;</li> <li>- не сопряжен с рисками для пациента;</li> <li>- не требует дополнительных временных и материальных затрат;</li> <li>- широко освещен в литературных источниках</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Не отражает истинную картину висцерального ожирения,</li> <li>- вариабельность результатов в зависимости от места измерения.</li> </ul>
SAD [122]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Не сопряжен с рисками для пациента;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Сложен в применении в широкой клинической практике</li> </ul>

Продолжение Таблицы 4

BAI [123,124]	- Формула включает в себя стандартные антропометрические данные (рост, ОБ); - не сопряжен с рисками для пациента;	- Подвергается критике в литературных источниках в отношении дополнительной диагностической ценности; - в формуле не учитывается ОТ, и, как следствие, распределение висцерального жирового депо;
VAI [122,123]	- Не сопряжен с рисками для пациента; - его повышение связано с повышенным сердечно-сосудистым риском;	- Подвергается критике в литературных источниках в отношении дополнительной диагностической ценности; - требуется проведение дополнительного лабораторного обследования;
BFP [18]	- Не сопряжен с рисками для пациента;	- Уравнение имеет стандартную погрешность 4%; - уравнение учитывает около 80% массы ЖТ в организме;

Согласно рекомендациям ВОЗ [125], классификация массы тела основывается на определении ИМТ, который позволяет выделить людей с ИЗМТ (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>) и ожирением (ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup>). Данный метод верификации ожирения очень удобен в повседневной практике, не требует дополнительных временных и материальных затрат, не сопряжен с рисками для пациента. Однако на значение ИМТ оказывает влияние не только ЖТ, но и мышечная, и костная масса организма, а также данный показатель не отображает истинную картину висцерального ожирения [119]. Во многих литературных источниках обсуждается тот факт, что ИМТ не отражает истинный объем ЖТ в организме [126,127] и не

позволяет ранжировать пациентов по уровню распространенности метаболических ФР ССЗ [128].

Для оценки абдоминального типа распределения ЖТ широко используются показатели ОТ и отношение окружности талии к объему бедер (ОТ/ОБ). ОТ позволяет определить не только степень отклонения массы тела от нормы, но и наличие, а также выраженность абдоминального ожирения, которое является значимым ФР развития ССЗ [119]. Однако, данные методы имеют свои недостатки (Таблица 4). Несмотря на то, что ОТ является достоверным показателем абдоминального ожирения, этот параметр отражает не только количество ВЖТ, но и ПЖТ передней брюшной стенки, поясничной области и жира забрюшинного пространства [41], кроме того, ОТ и ОТ/ОБ не учитывают рост пациентов. К тому же, нет одинакового понимания нормативов ОТ. В Американских и Европейских рекомендациях 2019г в качестве нормативов для диагностики высокого кардиометаболического риска указывается уровень ОТ >102см у мужчин и >88 см у женщин [129], а в рекомендациях Российского кардиологического сообщества 2017 г – >112 см и >80 см соответственно [130]. В связи с этим, высказывается предположение, что предпочтительным является показатель ОТ/ОБ, который отражает распределение ЖТ на уровне бедра и талии, тем самым формируя представление о выраженности висцерального жирового депо. Согласно рекомендациям ВОЗ [125], нормативные значения ОТ/ОБ, отражающие НМТ, являются <0,9 для мужчин и <0,85 для женщин.

В связи с имеющимися недостатками вышеуказанных антропометрических методов были предприняты попытки разработки альтернативных, обладающих более высокой диагностической ценностью, индексов.

Одним из таких показателей является ОТ/рост. В качестве норматива для выявления избыточной висцеральной массы принято значение индекса ОТ/рост  $\geq 0,5$ . Рядом зарубежных авторов высказывалось мнение, что ОТ/рост превосходит ИМТ в качестве скринингового метода кардиометаболического риска и ХБП [131, 132]. В исследовании Golabi S и соавт. [133] было показано преимущество ОТ/рост



перед индексами ИМТ, ОТ, VAI для прогнозирования ряда уровня АД, уровня липидов и глюкозы у пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа.

Кроме того, был разработан ряд расчетных показателей, к которым относятся BAI (индекс ожирения тела), VAI (индекс висцерального ожирения) и BFP. BAI представляет собой формулу, включающую в себя ОБ и рост. Однако данный индекс подвергается критике со стороны авторов, было показано, что данный индекс менее точен при сравнении с ИМТ, ОТ и ОБ, ОТ/рост для диагностики ожирения [123,124].

VAI был предложен Amato MC с соавт. в 2011г, и рассчитывается по формуле, включающей ОТ, ИМТ, уровень триглицеридов и ХС-ЛПВП [134]. Стоит отметить, что он учитывает также и гендерную принадлежность пациента, для мужчин и женщин используются формулы с различными коэффициентами. Данный показатель равен 1 для лиц с нормальным ИМТ, уровнем липидов и распределением ЖТ. Роль данного индекса в исследовании висцерального варианта спорна. В исследовании Liu PJ с соавт. на примере 2754 пациентов получили, что VAI – единственный из антропометрических индексов достоверно связан с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2 типа [135]. Однако, данный индекс также подвергается критике в литературных источниках. В работе Elizalde-Barrera CI с соавт. с участием 268 пациентов было показано, что уровень триглицеридов и показатель ОТ/рост представляют собой более точные маркеры нарушения толерантности к глюкозе, чем VAI и BAI [123]. В другом исследовании было показано, что данный индекс не имеет преимуществ перед ИМТ, ОТ, ОТ/рост для прогнозирования у пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа кардиометаболических ФР [133].

BFP рассчитывается на основании уравнения Daurenberg, который включает в себя ИМТ и возраст, а также учитывает гендерную принадлежность пациента. К недостаткам данного метода относится погрешность. На основании данного индекса ожирение диагностируется при процентном содержании ЖТ у мужчин более 25%, у женщин – 33%, пограничными являются показатели 21-25% и 31-33% у мужчин и женщин соответственно [18].

### 1.8.2. Инструментальные методы диагностики

К инструментальным методам диагностики ожирения относятся биоимпедансометрия, УЗИ, МСКТ и МРТ. Достоинства и недостатки данных методов отражены в Таблице 5.

Таблица 5 – Инструментальные методы диагностики ожирения

Метод	Достоинства	Недостатки
Биоимпедансометрия [136]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Неинвазивность метода;</li> <li>- не сопряжен с рисками для пациента;</li> <li>- широкий спектр оцениваемых параметров;</li> <li>- отсутствие лучевой нагрузки на пациента;</li> <li>- быстрота получения результатов.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Не отражает истинную картину висцерального ожирения;</li> </ul>
УЗИ[137,138]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Отсутствие лучевой нагрузки;</li> <li>- не требует длительной подготовки, дополнительных материальных и временных затрат;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Операторозависимость;</li> <li>- затруднение визуализации за счет наличия акустического окна;</li> </ul>
МСКТ[139]	«Золотой стандарт»	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Дороговизна метода;</li> <li>- трудоемкость выполнения;</li> <li>- необходимость в специально обученном персонале;</li> <li>- лучевая нагрузка на пациента;</li> </ul>

Продолжение Таблицы 5

МРТ [119]	«Золотой стандарт»	- Дороговизна метода; - трудоемкость выполнения; - необходимость в специально обученном персонале.
-----------	--------------------	--

На протяжении последних 30 лет одним из самых распространенных методов изучения состава тела является биоимпедансометрия, основанный на измерении электрической проводимости различных тканей человеческого тела. Его широкое использование объясняется неинвазивностью метода, широким спектром оцениваемых параметров, отсутствием лучевой нагрузки на пациента, скоростью получения результатов. Начало практического применения биоимпедансного анализа для характеристики состава тела человека принято связывать с работами французского анестезиолога Анри Томассета, выполненными в начале 1960-х гг. [136]. Метод широко используется в диетологии, косметологии, спортивной медицине. Результаты исследования позволяют охарактеризовать состояние белкового, липидного, водного обмена и скорость метаболических процессов.

Использование УЗИ в рутинной практике открыло новые перспективы для исследования висцеральной ЖТ. Сонографически определяемые толщина абдоминальной ВЖТ и ее отношение к толщине ПЖК более 2,5 тестируются в качестве критерия висцерального ожирения [137]. Ультразвуковые методы оценки содержания висцеральной ЖТ коррелировали с измерением площади висцерального жира при КТ и могут быть использованы в практической медицине для оценки величины висцерального жира [138]. Данный метод не причиняет вреда пациенту, не требует длительной подготовки, дополнительных материальных и временных затрат. К недостаткам данного метода относят оператор-зависимость и затруднение визуализации за счет наличия акустического окна [119].

Появление метода МСКТ дало возможность верифицировать жировые депо различной локализации. Критерием ожирения, по данным ряда авторов, является площадь ВЖТ более 130 см<sup>2</sup> [140]. Однако даже при увеличении площади ВЖТ

более 100 см<sup>2</sup> было отмечено значительное повышение риска ССЗ [141]. Возможности МСКТ сделали этот метод «золотым стандартом» для верификации и количественной оценки висцерального ожирения [142]. Однако лучевая нагрузка ограничивает использование данного метода в качестве скринингового метода диагностики висцерального ожирения.

МРТ не уступает МСКТ в верификации и количественной оценке висцерального ожирения и имеет явное преимущество перед МСКТ в виде отсутствия лучевой и контрастной нагрузки на пациента. Однако данный метод в настоящее время не получил достаточной доказательной базы и требует дальнейшего изучения [119].

Таким образом, «золотым стандартом» для измерения объема ЖТ в настоящее время считается МСКТ и МРТ. Однако ряд особенностей не позволяет использовать данные методы в рутинной практике, в числе которых дороговизна метода, трудоемкость выполнения, необходимость специально обученного персонала, лучевая нагрузка на пациента.

## **1.9. Биомаркеры поражения почек**

Биомаркеры служат ценным методом стратификации риска, диагностики и контроля эффективности терапии на протяжении долгого времени. Термин «биомаркер», однако, впервые появился в 1989 г. и был определен как «измеряемый и поддающийся оценке биологический параметр». Спустя 20 лет концепция биомаркеров получила дальнейшее развитие и в настоящее время определение звучит как «характеристика, которая точно измеряется и оценивается как индикатор нормального биологического процесса, патогенетического процесса или ответа на терапевтическое вмешательство». [143].

В последние годы биомаркеры, отражающие почечную дисфункцию, привлекают к себе повышенное внимание вследствие постоянного увеличения распространенности ХБП. В течение длительного времени основными критериями поражения почечной функции были креатинин сыворотки крови, альбуминурия и расчет СКФ.

Креатинин сыворотки крови является наиболее часто исследуемым и доступным маркером функции почек на протяжении нескольких десятков лет. Однако стоит отметить, что уровень креатинина сильно варьирует в зависимости от возраста, пола, уровня метаболизма в мышечной ткани, водно-солевого обмена, используемых медикаментов [144]. Кроме того, при СКФ 40-90 мл/мин/1,73<sup>3</sup> не выявлена зависимость между повышением концентрации креатинина и снижением СКФ, и эти различия еще более непредсказуемы у больных с ХБП, так как при ухудшении клубочковой фильтрации происходит компенсаторное увеличение канальцевой секреции креатинина, что влечет за собой завышенную оценку почечной функции [145].

СКФ - основной параметр, использующийся на сегодняшний день для оценки функционального состояния почек. Расчет СКФ имеет основополагающее значение для диагностики и определения стадии ХБП, оценки прогноза заболевания, а также для выбора тактики лечения и решения вопроса о начале заместительной терапии. Широкое распространение в практическом применении получили простые и доступные расчетные методы оценки СКФ, а именно формула Кокрофта–Голта, формулы MDRD и СКD-EPI. На сегодняшний день наиболее распространенной и совершенной является формула СКD-EPI. СКD-EPI повышает точность расчетов у здоровых лиц и пациентов с начальной ХБП, а также у представителей всех рас. Данная формула в настоящее время рекомендуется к применению как наиболее пригодный скрининговый метод для оценки СКФ в амбулаторной и клинической практике [3]. Однако, учитывая расчет метода по уровню креатинина, данный метод ориентирован на «среднестатистического» пациента и имеет свои неточности, особенно при быстро прогрессирующей ХБП, при решении вопроса о начале заместительной терапии и при расчете дозировки нефротоксичных лекарственных средств [14].

Альбуминурия – важнейший ранний признак поражения клубочкового аппарата почки. Этот лабораторный показатель отражает начальные стадии поражения сосудов (атеросклеротическое поражение, ЭД). Было доказано, что уровень альбуминурии является независимым ФР развития АГ в общей популяции [146],

были получены данные о наличии ЭД у пациентов без клинически диагностированного атеросклеротического поражения артерий, но имеющих альбуминурию [147].

В связи с тем, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности, прогрессирование ХБП, а также развитие терминальной почечной недостаточности существенно различаются в зависимости от уровня альбуминурии, современные международные клинические рекомендации предлагают классифицировать ХБП с учетом величины СКФ и уровня экскреции альбумина [3].

Однако снижение СКФ может наблюдаться в отсутствие альбуминурии, а уровень экскреции альбумина с мочой не всегда коррелирует с СКФ. Кроме того, при гибели большого процента почечной ткани альбуминурия может не определяться. В настоящее время для измерения уровня альбуминурии используется определение соотношения альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи, однако, так как на уровень креатина в организме влияет множество факторов, соотношение альбумин/креатинин также не дает точной оценки почечной функции, особенно на ранних этапах поражения [14].

В настоящее время становится очевидным, что даже повреждение почек 1-2 стадии ХБП (СКФ 60-90 мл/мин/1,73<sup>2</sup>), которые по данным крупного исследования ЭССЕ-РФ встречается у 34,8% пациентов с АГ [84], ассоциировано со значительным увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и ухудшением качества жизни пациентов [148,149]. Поэтому необходим поиск новых маркеров, изменение уровня которых в организме способен достоверно отражать ранее повреждение почек, что позволит выявлять лиц с начальной нефропатией с целью своевременного назначения нефропротективной терапии и коррекции ФР.

В течение последних нескольких лет были открыты и активно изучаются различные биомаркеры, отражающих почечное повреждение. В Таблице 6 представлен анализ преимуществ и недостатков наиболее изученных и перспективных показателей, позволяющих осуществлять раннюю диагностику повреждения почек.

Таблица 6 – Биомаркеры почечного повреждения

Маркер	Полное название	Семейство	Происхождение	Функция	Преимущество	Недостатки
Цистатин С	cystatin C	ингибиторы цистеиновых протеаз	синтезируется всеми ядродержащими клетками; в больших количествах содержится во всех биологических жидкостях	ингибитор лизосомальных и цистеиновых протеаз	- превосходит креатинин по точности диагностики поражения почек	- дороговизна использования; - возможность оказания влияния на его уровень заболеваний щитовидной железы, ожирения, воспалительной реакции
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin	липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов	синтезируется иммунными клетками, гепатоцитами, клетками предстательной железы, почечных канальцев, эпителием респираторного и пищеварительного трактов (в состоянии стресса)	стимулирует пролиферацию клеток, препятствует синтезу проапоптических белков и обладает противомикробным действием	- превосходит креатинин и цистатин С по точности диагностики поражения почек	- дороговизна метода - уровень маркера в сыворотке крови не отражает полную картину поражения почек, что требует определения маркера в моче

Продолжение Таблицы 6

MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1	бета- хемокин	основной источник моноциты и макрофаги, но экспрессируется множеством клеток	играет решающую роль в активации хемотаксиса, дифференцировки Т-лимфоцитов	уровень маркера в моче отражает наличие и степень активности воспалительных изменений, фиброза в почках.	- дороговизна метода - влияние на уровень маркера может оказывать воспалительный процесс любого генеза
L-FABP	renal liver-type fatty acid binding protein	печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты	клетками печени в ответ на их повреждение, клетками тонкого кишечника, в прямой и извитой частях почечных канальцев в ответ на их повреждение	антиоксидантный и нефропротективный белок, участвует в транспорте жирных кислот между внутри- и внеклеточным пространством	- более чувствителен к степени прогрессирования ХБП, чем протеинурия; - повышается при почечном повреждении даже при нормальной СКФ	- дороговизна метода - влияние на уровень маркера может оказывать воспаление, нестабильность АД
KIM-1	kidney injury molecule-1	трансмембранный белок с доменами иммуноглобулина и муцина	локализован в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев	- обезвреживание токсичных веществ; - рецептор, участвующий в окислении различных протеидов	- отсутствие в почке в норме; - обильная и устойчивая экспрессия при почечном повреждении; - стабильность маркера при	- дороговизна метода



Продолжение Таблицы 6

				канальцевого эпителия	комнатной температуре	
TGF- $\beta$	transforming growth factor beta	профибротический цитокин	преимущественно макрофагами и моноцитами	регулирует пролиферацию, дифференцировку клеток, апоптоз, иммунный ответ, остеогенез, регенерацию и продукцию внеклеточного матрикса	- отражает выраженность фиброза, коррелирует с его степенью	- не специфичен для почечной патологии; - дороговизна метода.
ММР	matrix metalloproteinases	группа протеолитических ферментов	многими клетками, от фибробластов и макрофагов до эндотелиальных и тучных клеток	ремоделирование тканей, ангиогенез и формирование костной системы, поддерживают постоянство внеклеточного матрикса	- диагностика острых и хронических заболеваний почек	-не специфичен для почечной патологии - не подходит для ранней диагностики ОПП

Существенными преимуществами обладают два биомаркера – NGAL и MCP-1. В настоящее время измерение уровня NGAL в крови и в моче широко используется для оценки риска ССЗ. Его повышение связано с поражением коронарных артерий [150], является показателем тяжести и неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности (ХСН) [151], а также является предиктором возникновения ХСН у больных АГ [152]. Однако наиболее изучена экспрессия NGAL в качестве маркера при почечной патологии. Было получено, что экспрессия NGAL с мочой на 24-48 часов опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови при острой почечной патологии [153]. В настоящее время проведен ряд исследований, по данным которых уровень NGAL может быть полезен для оценки нефропатии у пациентов АГ [154]. В исследовании Xiang GD и соавт., в котором участвовали 240 пациентов с ХБП различной степени тяжести, были выявлены тесные корреляционные связи между исходной концентрацией NGAL в моче и величиной СКФ,  $\beta_2$ - макроглобулина и отношением альбумин/креатинин мочи [155], а по данным исследования Gharishvandi F., и соавт. его уровень в сыворотке крови показал более высокую диагностическую ценность для диагностики ранних стадий ХБП, чем сывороточный уровень цистатина С и креатинина [156]. В исследовании О.В. Кузьмина и соавт. показано преимущество NGAL как маркеров раннего тубулоинтерстициального повреждения почек по сравнению с KIM-1 [157]. Учитывая тот факт, что обнаружение NGAL в моче указывает на наличие тубулярной дисфункции почек, данный маркер можно использовать для ранней диагностики гипертонической нефропатии, которая на этом этапе характеризуется именно тубулоинтерстициальным повреждением почек [158]. В ряде работ описано статистически значимое повышение концентрации MCP-1 в моче пациентов с заболеваниями почек, таких как хронический гломерулонефрит [159], волчаночным нефритом [160,161]. Данный белок используется в качестве маркера для прогнозирования снижения функции почек у больных СД 2 типа [162], а также в качестве маркера фиброза почечной ткани [163, 164]. Помимо этого, установлена высокая информативность (чувствительность и специфичность) показателя MCP-1

в моче как маркера интерстициального фиброза и его прогностического значения при хроническом гломерулонефрите [159].

Ожирение несомненно имеет негативное влияние на почечную функцию. Однако, вопросе, влияет ли на почечную функцию ожирение в целом или определенные его формы, остается по-прежнему открытым. ПНЖТ активно секретирует адипокины и цитокины, а при избыточном ее накоплении оказывает механическое сдавление сосудов, тем самым увеличивая интерстициальное давление в почках [165], а также обладает прямым липотоксическим действием [166]. В отечественной популяции не изучена связь различных ЭЖД с наличием почечной дисфункции. Отсутствуют литературные данные о диагностической значимости различных антропометрических индексов для выявления ПНЖТ, в том числе в российской популяции, а также о гендерных различиях распределения данного ЭЖД., что послужило основанием для проведенного нами исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Клинические данные пациентов

Диссертационное исследование проведено на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор В.И. Подзолков) в клинике факультетской терапии №2 Университетской клинической больницы №4 (главный врач – Чернов М.Т.) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ректор – академик РАН, профессор, д.м.н. П.В. Глыбочко).

В диссертационном исследовании принимали участие 372 пациента (152 мужчины и 220 женщин), средний возраст больных составил  $63,49 \pm 13,27$  лет. Распределение пациентов по декадам возраста представлено на Рисунке 2.

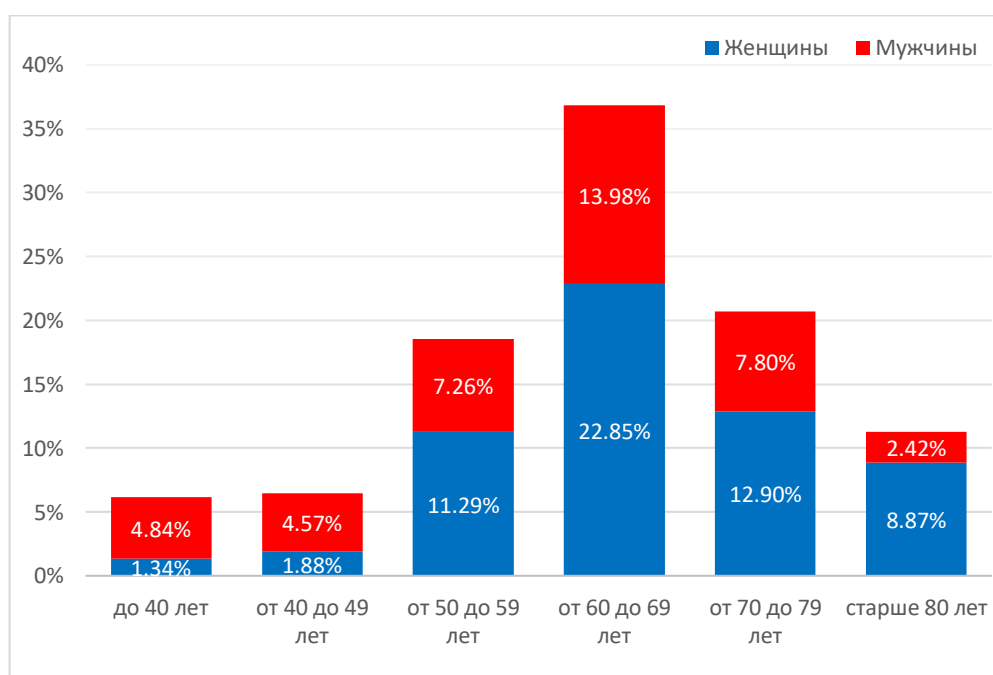


Рисунок 2 - Распределение пациентов по декадам возраста в основной группе

Как показано на данном графике, большинство пациентов, участвующих в нашем исследовании, принадлежали к возрастной группе от 60 до 69 лет, однако, в

наше исследование также были включены пациенты молодого, среднего и старческого 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 [167], альбуминурия  $> 300$  мг/г; онкологические заболевания; беременность, психические заболевания; злоупотребление алкоголем, участие в программе по снижению веса.

До начала проведения диссертационного исследования все пациенты подписывали письменное информированное согласие пациента. Проведение исследования было одобрено Локальным Этическим Комитетом (протокол №01-21 от 22.01.2021 года).

Клиническо-демографическая характеристика пациентов, принявших участие в диссертационном исследовании, представлена в Таблицах 7-9. 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 ( $p > 0,05$ ). Вторая (контрольная) группа включала 34 относительно здоровых пациентов со средним возрастом  $64,14 \pm 10,82$  лет, среди которых 53% мужчин и 47% женщин. Достоверные различия возраста, гендерного состава и частоты курения отсутствовали. Обращают на себя внимание, что большинство пациентов в основной группе имели уровень АД в пределах целевых значений, что нашло отражение в относительно невысоких цифрах систолического АД и диастолического АД. Это обусловлено высокой частотой в группе использования антигипертензивной терапии (82%), в том числе комбинированной

(68,4%). В связи с этим в дальнейшем анализе использовались не цифры АД, а факт наличия АГ. Помимо этого, между группами имелись различия композиционного состава тела, частоты дислипидемии и стажа табакокурения.

Таблица 7 – Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа в целом (n 372)	Пациенты с АГ (n 338)	Пациенты без АГ (n 34)
Пол: муж/жен, n (%)	152 (41) / 220 (59)	134 (40)/204 (60)	18 (53) /16 (47)
Возраст, годы	63,49 ± 13,27	63,38 ± 13,65	64,14 ± 10,82
Вес, кг	85,44±19,49	86,47 ± 19,78*	75,82 ± 11,64*
Избыточная масса тела, n (%)	111 (30)	97 (29)	14 (41)
Ожирение, n (%)	178 (48)	178 (53)	-
Степень ожирения 1/2/3, %	58/28/14	58/28/14	-
Курение, да/в прошлом/никогда, n (%)	127(34,1)/ 24 (6,5)/ 221 (59,4)	115 (34)/ 22 (6,5)/ 201 (59,5)	12 (35,3)/ 2 (5,9)/ 20 (58,8)
Стаж табакокурения, лет	36,8±10,5	38,4±13,9*	18,6±10,0*

Примечание: \*p<0,05

Таблица 8 – Анамнез артериальной гипертензии у обследованных пациентов

Показатель	Группа в целом (n 372)	Пациенты с АГ(n 338)	Пациенты без АГ (n 34)
АГ, n (%)	338 (91)	338 (100)	-
Длительность АГ, лет	13,3±5,7	13,3±5,7	-
Систолическое АД, мм рт.ст.	137,2±19,4	142,2±17,3*	118,1±11,7*

Продолжение Таблицы 8

Диастолическое АД, мм рт.ст.	83,4±10,5	85,8±9,4*	74,3±7,4*
Степень АГ 1/2/3, %	31,4/39,6/19,9	34,5/43,7/21,8	-
Антигипертензивная терапия			
Без препаратов, n (%)	61 (18)	61 (18)	
Монотерапия, n (%)	46 (13,6)	46 (13,6)	-
Комбинированная терапия, n (%)	231 (68,4)	231 (68,4)	
Двойная комбинация, n (%)	172 (50,9)	172 (50,9)	
Тройная комбинация, n (%)	59 (17,5)	59 (17,5)	

Примечание: \*p<0,05, АГ – артериальная гипертензия

Таблица 9 – Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа в целом (n 372)	Пациенты с АГ (n 338)	Пациенты без АГ (n 34)
Дислипидемия, n (%)	283 (76)	283 (84)	-
ОХ, ммоль/л	5,46[4,60;6,47]	5,69[4,71;6,53]	4,78[4,42;5,12]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,61 [2,79;4,47]	3,64 [2,81;4,59]	2,89 [2,46;3,81]
ТГ, ммоль/л	1,57 [1,08;2,04]	1,60 [1,11;2,09]	1,13 [0,95;1,64]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,86;1,35]	1,08 [0,82;1,33]	1,15 [0,94;1,39]
Мочевая кислота, ммоль/л	345 [279;433]	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

На Рисунке 3 представлено распределение пациентов по ИМТ.

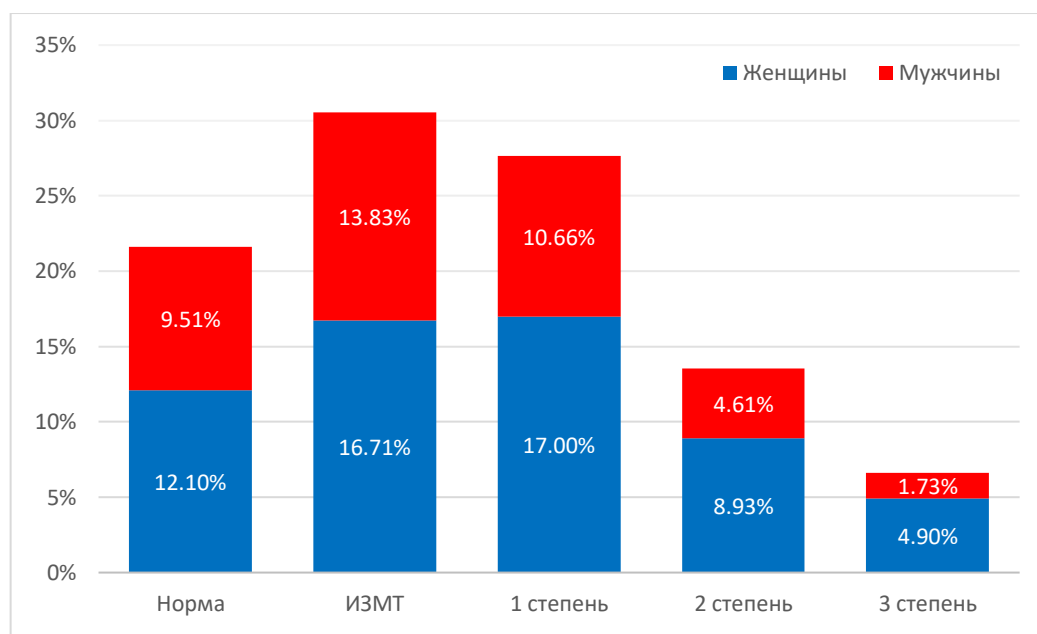


Рисунок 3 - Распределение пациентов по группам ИМТ в основной группе. Примечание: НМТ- нормальная масса тела, ИЗМТ- избыточная масса тела

Как показано на данном графике, большинство пациентов, участвующих в нашем исследовании, имели ИЗМТ, в группе пациентов с ожирением преобладали больные с 1 степенью ожирения с наименьшим количеством больных с ожирением 3 степени, что согласуется с современными эпидемиологическими данными [17].

## 2.2. Дизайн диссертационного исследования

В одноцентровое когортное исследование было включено 372 пациента. Для определения соответствия пациентов критериям включения и невключения в диссертационное исследование всем больным было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, в том числе измерение показателей антропометрии (ИМТ, ОТ, отношение ОТ/р, SAD), BFP, рассчитаны антропометрические индексы (BSA, BAI, VAI), определены тип и фенотип ожирения (метаболически здоровый/нездоровый), наличие висцерального ожирения, уровней концентрации MCP-1, NGAL в моче, МСКТ с определением объема ИТЖТ и толщины ПНЖТ.



## 2.3. Клинико- инструментальное обследование пациентов

Всем пациентам, включенным в наше исследование, проводился сбор жалоб и анамнеза, в том числе учитывалось наличие вредных привычек, в том числе курения и его стажа, злоупотребления алкоголем, являвшееся критерием исключения, а также объективный осмотр.

Офисное измерение АД проводилось непрямым методом Короткова трехкратно с интервалом 3-5 минут в положении сидя в состоянии покоя после 15-минутного отдыха. Для последующего анализа рассчитывалось среднее значение уровня АД. Диагноз АГ верифицировали с использованием клинико-анамнестических данных, результатов физикального обследования при уровне АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст., в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по АГ (ESH), 2018 [209]

### 2.3.1. Антропометрические измерения

Масса тела определялась с использованием весов медицинского назначения «Inner Scan V» (модель BC-545N).

Определение ИМТ производилось по стандартизированной формуле: ИМТ = масса тела, кг/рост, м<sup>2</sup>. Распределение пациентов по степени ожирения проводилось следующим образом: ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> – нормальная масса тела, ИМТ  $\geq 25$  и  $\leq 29,9$  кг/м<sup>2</sup> - избыточная масса тела, ИМТ  $\geq 30$  и  $\leq 34,9$ кг/м<sup>2</sup> – ожирение I степени, ИМТ  $\geq 35$  и  $\leq 39,9$  кг/м<sup>2</sup> – ожирение II степени. ИМТ  $\geq 40$ кг/м<sup>2</sup> – ожирение III степени.

Висцеральное ожирение определялось при повышении ОТ >88 см у женщин и ОТ >102 см у мужчин [129].

Фенотип (метаболически здоровый/нездоровый) ожирения устанавливали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, 2017 [18].

Для анализа отношения ОТ/ОБ и ОТ/р требовалось измерение ОТ и ОБ. ОТ определялся измерением с помощью сантиметровой ленты окружности тела на уровне гребней подвздошных костей; ОБ – на уровне тазобедренных суставов.

Определение SAD проводили следующим образом: в положении лежа на спине с помощью линейки измеряли условный перпендикуляр от верхнего края туловища на уровне подвздошного гребня до поверхности, на которой лежал обследуемый [168].

BSA была рассчитана как для мужчин, так и для женщин по формуле Мостеллера [169]:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{вес(кг)} \times \text{рост(см)}}{3600}}$$

VAI для мужчин и женщин рассчитывался по следующим формулам: Мужчины:  $VAI = (ОТ/39,68 + (1,88 \times ИМТ)) \times ТГ/1,03 \times 1,31/ЛПВП$  Женщины:  $VAI = (ОТ/36,58 + (1,89 \times ИМТ)) \times ТГ/0,81 \times 1,52/ЛПВП$  [170].

BAI был рассчитан как для мужчин, так и для женщин по формуле [171]:

$$BAI = \frac{\text{Окружность бедер в см}}{\text{Рост в м} \times \sqrt{\text{Рост в м}}} - 18$$

BFP был рассчитан по формуле [18]:

$$BFP = (1,2 \times ИМТ) + (0,23 \times \text{возраст}) - (10,8 \times \text{пол}) - 5,4;$$

где пол (женщины)=0, пол (мужчины)=1.

### 2.3.2. Лабораторные методы исследования

Биохимическое исследование крови проводилось по стандартным методикам. Забор крови проводился из локтевой вены натощак как минимум через 12 часов после последнего приема пищи. В пробах венозной крови определялись следующие показатели: ХС, триглицериды, ХС-ЛПВП, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), мочевая кислота, креатинин, глюкоза.

СКФ рассчитывалась по уровню креатинина с использованием формулы СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [167].

Наличие дислипидемии определяли согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска, 2019 [210].

Альбумин и креатинин в моче определялись одноразовыми диагностическими полосками «MicroAlbu PHAN» (Чехия). Одноразовая диагностическая полоска погружалась в мочу на 1-2 секунды. Интерпретация результата проводилась через 60 секунд путем сравнения окраски зон на тестовой полоске с цветной шкалой на этикетке.

С целью оценки уровней концентрации MCP-1 и NGAL всем пациентам проводился забор порции мочи в ранние утренние часы в стерильный контейнер со встроенным устройством для вакуумного забора мочи. Моча подвергалась центрифугированию в течение 30 минут после забора со скоростью 3000 оборотов в минуту, продолжительностью 15 минут. Отбор надосадочной жидкости производился с помощью полуавтоматических пипеток переливанием в пробирки типа Эппендорф 2 мл с последующим замораживанием при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Процессы забора, отбора надосадочной жидкости, хранения мочи были стандартизованы согласно общепринятым рекомендациям.

Исследование уровня MCP-1 проводилось методом иммуноферментного анализа 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).

### **2.3.3. Методы оценки эктопической жировой ткани методом МСКТ грудной клетки и органов брюшной полости**

Всем пациентам выполнялась МСКТ грудной клетки и забрюшинного пространства в спиральном режиме на томографе Toshiba Aquilion Prime по стандартизованному протоколу с пиковым напряжением на трубке 120 кВ и автоматическим выбором силы тока в диапазоне от 100 до 500 мА, 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 в соответствии с методикой, описанной Goldenberg L. с соавт. 2018 [173].

Объём интраторакального жира определяли как разность объёма жира в проекции грудной полости (в пределах зоны интереса, ограниченной париетальной плеврой, задней поверхностью грудины и передней поверхностью грудного позвонка) и объёма перикардального жира с помощью специализированного программного модуля Tissue Composition Module программного пакета QCT Pro (Mindways Inc., USA), позволяющего разграничивать жировую, костную и прочие ткани по величине рентгеновской плотности после калибровки рентгеновского компьютерного томографа по специальному фантому. Для оценки количества ПНЖТ в программном модуле Tissue Composition Module проводилась локализация зон интереса путём оконтуривания изображений ЖТ вокруг сердца и грудной аорты. В дальнейшем количество ЖТ рассчитывалось автоматически программным модулем с получением показателей объёма ЖТ.

#### **2.3.4. Методика фотоплетизмографии**

Для определения функции эндотелия выполнялась фотоплетизмография на аппарате «Ангиоскан-01» (Россия), проводимая натошак. Перед исследованием пациент воздерживался от употребления чая, кофе, алкоголя, курения. Регистрация пульсовой волны проводилась в покое в тихом помещении в положении лежа на указательных пальцах обеих рук таким образом, чтобы провода проходили по тыльным поверхностям кистей, вдоль сухожилий сгибателей пальцев. Оценивались структурные и функциональные показатели, а также индекс отражения RI, индекс жесткости сосудистой стенки SI, индекс аугментации Ap.

Индекс отражения RI отражает эластичность сосудистой стенки, характеризует тонус мелких мышечных артерий. Физиологический смысл индекса жёсткости заключается в оценке скорости прохождения пульсовой волны от сердца до участка отражения. С увеличением жёсткости крупных сосудов скорость распространения пульсовых волн возрастает, как и величина SI. Индекс аугментации AIp представляет собой разницу между вторым и первым систолическими пиками давления пульсовой волны, выраженную в процентах от пульсового давления, возрастающий при повышении жёсткости артерий, обуславливая рост центрального АД и повышение постнагрузки на миокард левого желудочка.

#### **2.4. Статистическая обработка данных**

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.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Взаимосвязь висцерального ожирения и эктопических депо жировой ткани с дисфункцией почек

В обследованной когорте проанализирована частота различных стадий ХБП. Распределение по стадиям, в том числе в зависимости от уровня альбуминурии и гендерного состава представлено на Рисунках 4-5. В когорте отсутствовали лица с ХБП 4 и 5 стадии, а также с уровнем альбуминурии  $>300$  мг/сут, поскольку эти факторы являлись критериями невключения в проведенное нами исследование.

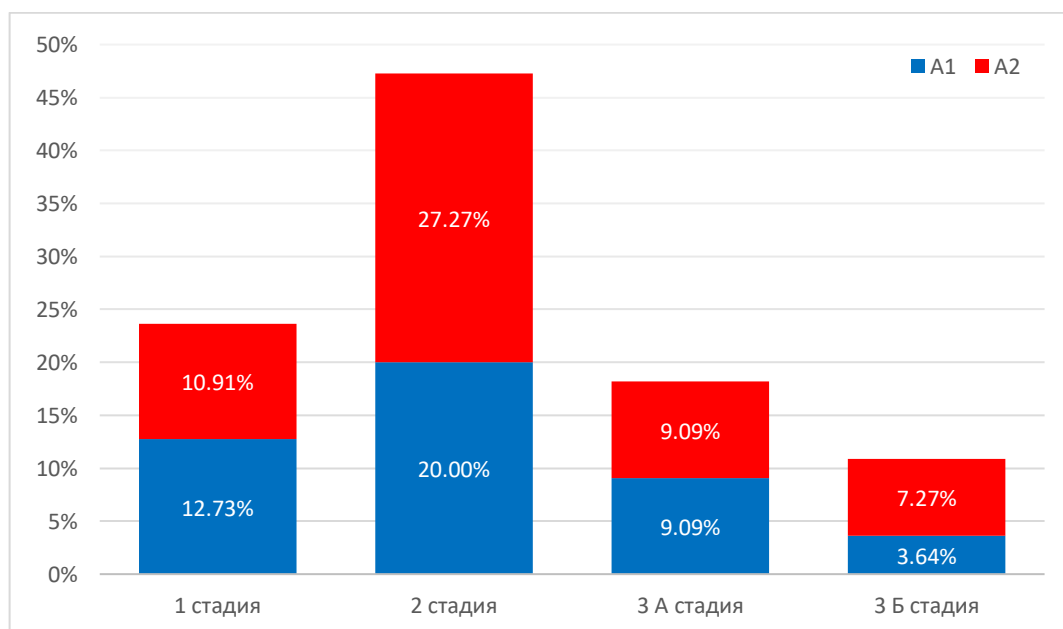


Рисунок 4 – Распределение пациентов в зависимости от стадии ХБП по уровню СКФ и альбуминурии в основной группе

Как видно из Рисунка 4, большинство обследованных нами пациентов (47,27%) имели ХБП 2 стадии. Нормальную СКФ ( $>90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) имели 23,64% пациентов, ХБП 3 стадии – 29,09%, в том числе 3А стадии – 18,18% и 3Б – 10,91%. Доли лиц с А1 и А2 стадиями альбуминурии среди пациентов со всеми стадиями ХБП достоверно не различались ( $\chi^2=1,396$ ,  $p=0,707$ ).

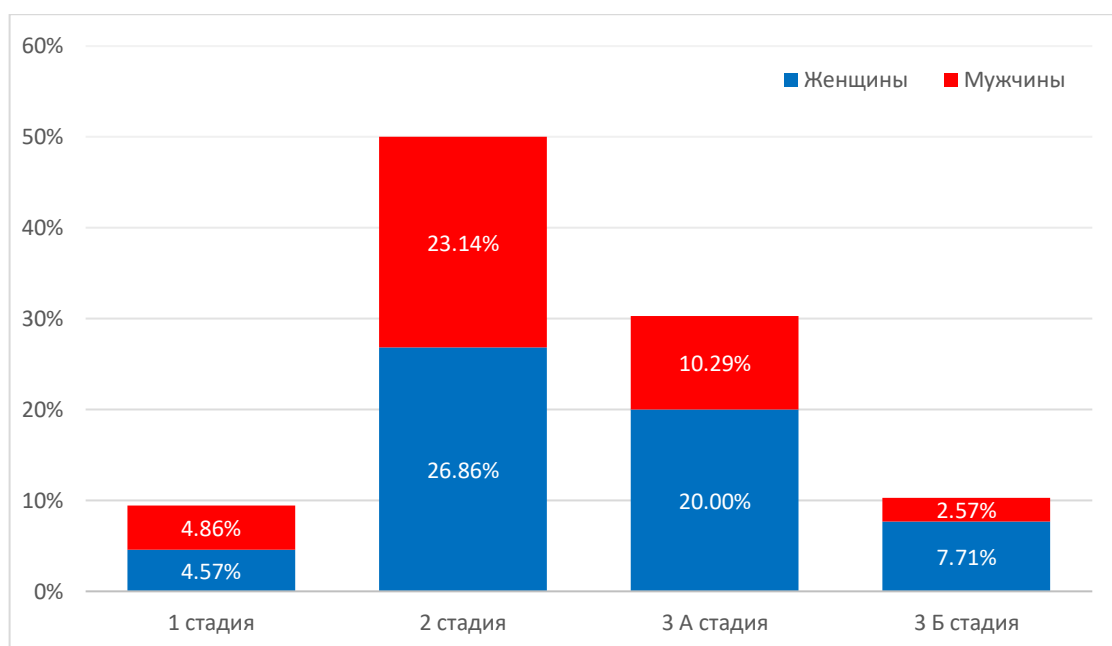


Рисунок 5 – Распределение пациентов в зависимости от стадии ХБП по полу в основной группе

Проанализирован гендерный состав подгрупп с различными стадиями ХБП. Как видно из Рисунка 5 достоверные различия в долях мужчин и женщин отсутствовали ( $\chi^2=2,438$ ,  $p=0,487$ ), что позволяет проводить дальнейшие сопоставления без учета гендерного фактора.

Нами проведено изучение выраженности висцерального ожирения, которое было оценено по трем показателям: ОТ, которая по данным литературы 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.

При анализе толщины ПНЖТ в подгруппах с различными стадиями ХБП были получены следующие показатели толщины ПНЖТ (рисунок 9): при 1 стадии ХБП – 1,02 см [0,84;1,29]; при 2 стадии ХБП – 1,46 см [0,88;1,99]; при 3А стадии ХБП – 1,91 см [1,45;3,05]; при 3Б стадии ХБП – 2,77 см [1,81;3,5]. При проведении сопоставления полученных результатов обнаружено, что толщина ПНЖТ достоверно различалась у пациентов с ХБП 1 была достоверно меньше по

сравнению с пациентами с ХБП 3А ( $p=0,03$ ) и, 3Б стадиями ( $p=0,04$ ) (Рисунок 6) [211].

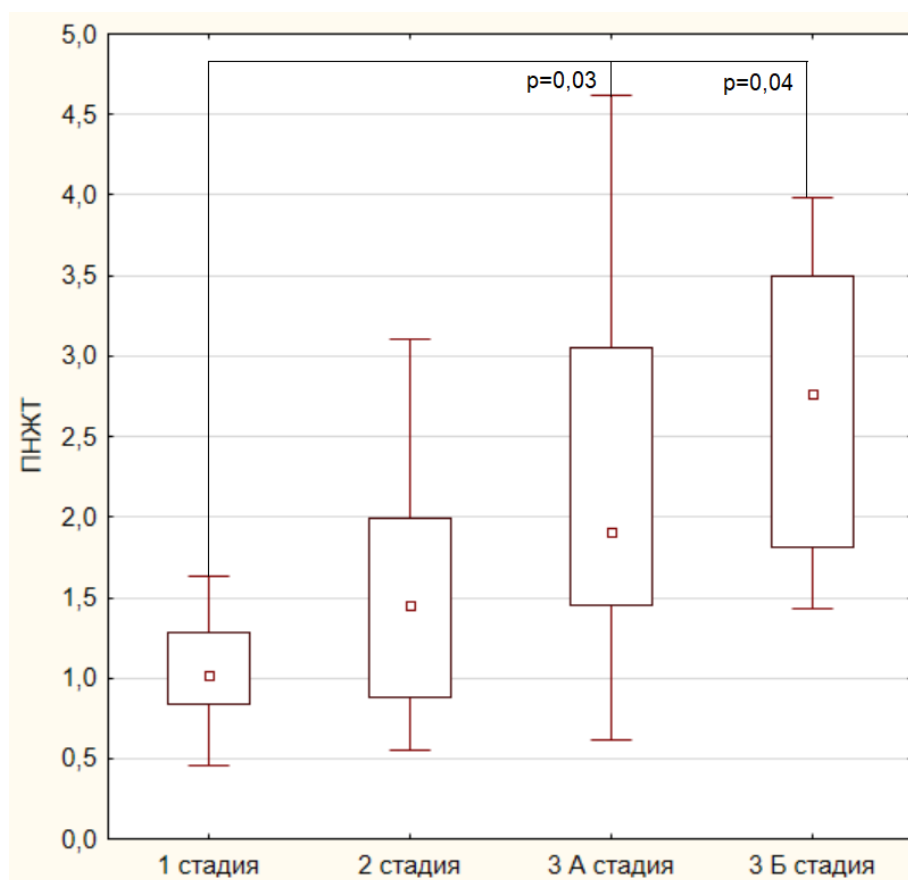


Рисунок 6 – Толщина ПНЖТ в зависимости от стадии ХБП в основной группе  
Примечание: 1 стадия ХБП ( $СКФ > 90$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ), 2 стадия ХБП ( $60 \leq СКФ < 90$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ), 3А стадия ХБП ( $45 \leq СКФ < 60$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ), 3Б стадия ХБП ( $30 \leq СКФ < 45$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ )

Помимо толщины ЖТ непосредственно вокруг почек (ПНЖТ) нами проанализирован маркер глобального висцерального ожирения ОТ у пациентов с различными стадиями ХБП. Были получены следующие результаты: ОТ при 1 стадии ХБП составил 92,0 см [84,0;106,0]; при 2 стадии ХБП – 101,75 см [93,5;110,0]; при 3А стадии ХБП – 101,3 см [91,0;112,0]; при 3Б стадии ХБП – 103,0 см [96,5;113,0]. При сопоставлении полученных данных достоверных различий величины ОТ у пациентов с разными стадиями ХБП выявлено не было (рисунок 7).



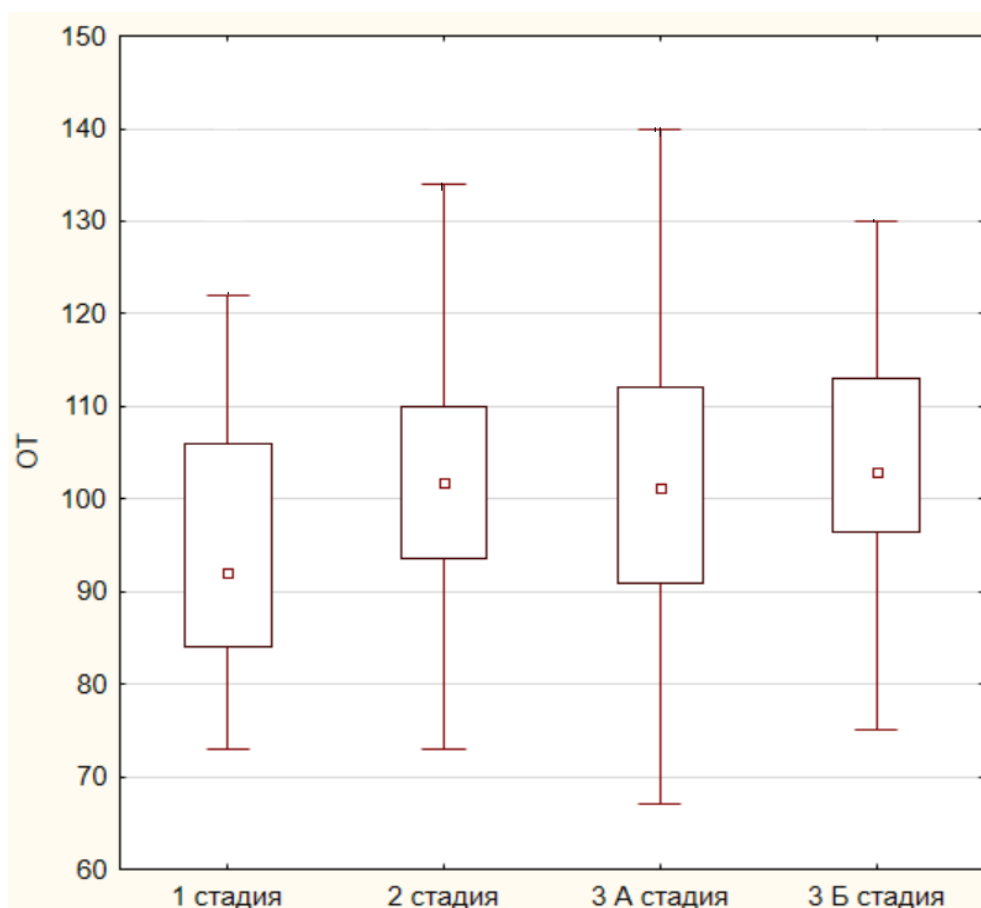


Рисунок 7 – ОТ в зависимости от стадии ХБП в основной группе

Примечание: 1 стадия ХБП ( $СКФ > 90$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ), 2 стадия ХБП ( $60 \leq СКФ < 90$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ), 3А стадия ХБП ( $45 \leq СКФ < 60$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ), 3Б стадия ХБП ( $30 \leq СКФ < 45$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ )

Результаты сопоставления объема ИТЖТ в подгруппах с различными стадиями ХБП представлены на Рисунке 8. Объем данного эктопического депо при 1 стадии ХБП составил  $2,7 \text{ см}^2$  [2,0;4,7]; при 2 стадии ХБП –  $6,15 \text{ см}^2$  [4,4;7,7]; при 3А стадии ХБП –  $6,2 \text{ см}^2$  [4,8;8,1]; при 3Б стадии ХБП –  $6,6 \text{ см}^2$  [4,9;8,1]. Объем ИТЖТ у пациентов с ХБП 1 стадии был достоверно ниже по сравнению с подгруппами с более высокими стадиями ХБП. Так, уровень значимости для различий между ХБП 1 и 2 стадиями составил  $p=0,002$ , у 1 и 3А стадией  $p=0,001$ , ХБП 1 и 3Б стадией  $p=0,001$ . Достоверные различия объема ИТЖТ у пациентов со сниженной СКФ (ХБП 2-3 стадиями) отсутствовали.

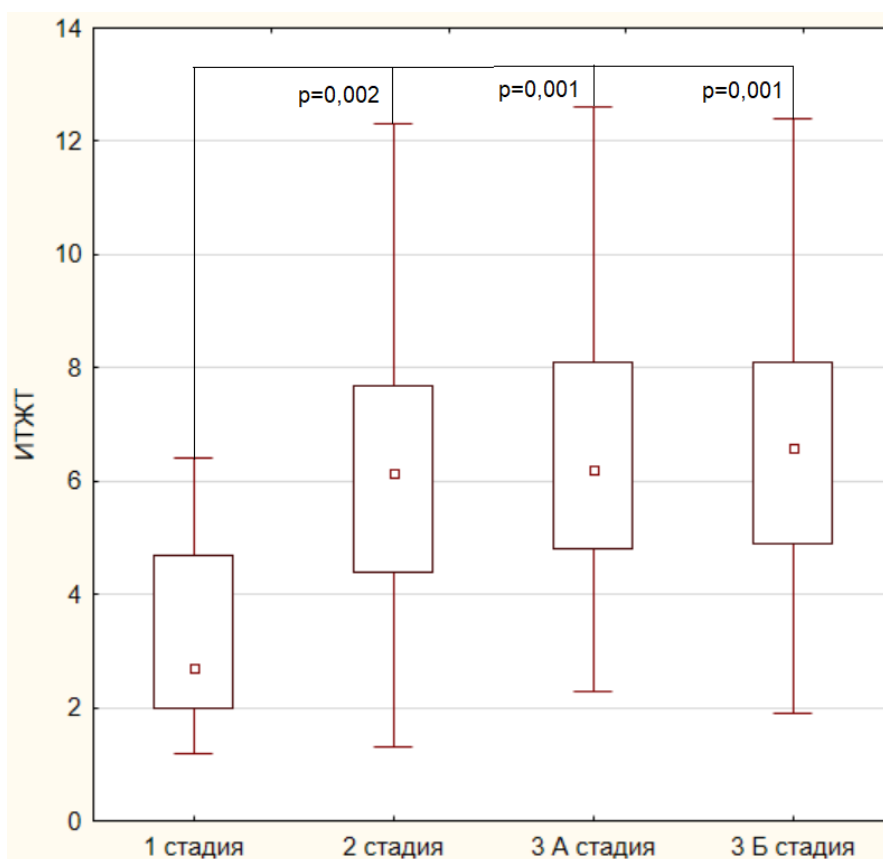


Рисунок 8 – ИТЖТ в зависимости от стадии ХБП в основной группе. Примечание: 1 стадия ХБП (СКФ>90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), 2 стадия ХБП (60≤СКФ<90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), 3А стадия ХБП (45≤СКФ<60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, 3Б стадия ХБП (30≤СКФ<45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)

В повседневной клинической практике альбуминурия является единственным скрининговым лабораторным показателем, позволяющим исключить или подтвердить наличие субклинического поражения почек даже при сохранной СКФ. Нами изучена толщины ПНЖТ в зависимости от отношения альбумин/креатинин мочи. Были получены следующие результаты: у пациентов с нормальным отношением альбумин/креатинин мочи ( $\leq 30$  мг/г) толщина ПНЖТ составила 1,32 см [0,79; 2,2], а при уровне альбумин/креатинин  $>30$  мг/г – 2,17см [1,42;3,01] ( $p=0,034$ ) (Рисунок 9). Таким образом, толщина ПНЖТ у пациентов с уровнем альбумин/креатинин мочи  $\leq 30$  мг/г была достоверно ниже при сравнении с пациентами концентрацией альбумин/креатинин  $>30$  мг/г, что свидетельствует о связи паранефрального жирового депо с наличием почечной дисфункции.

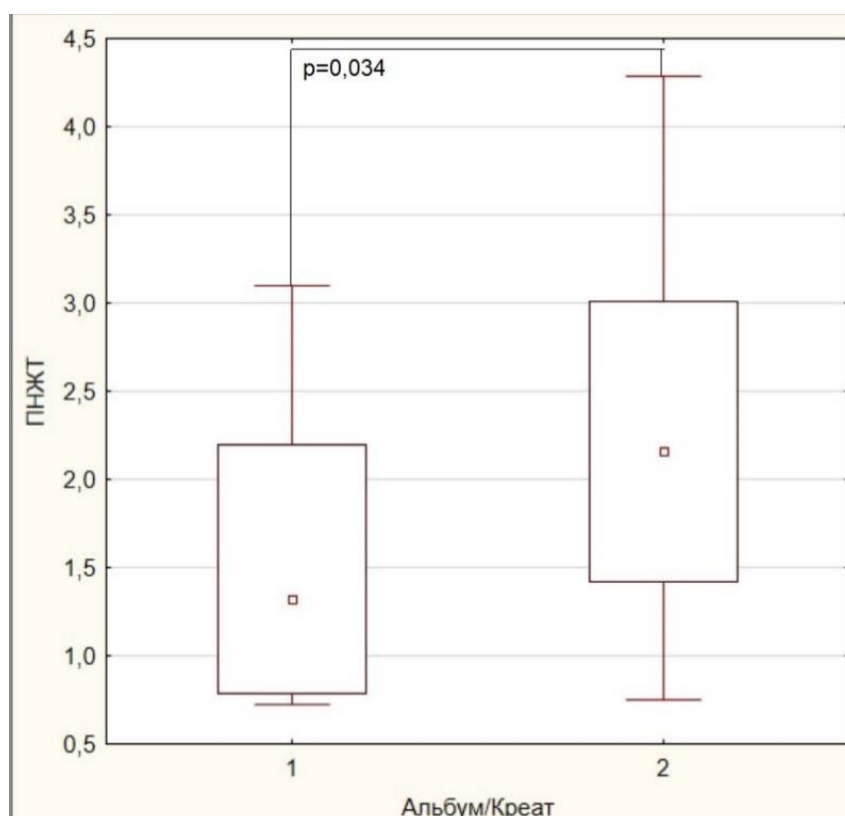


Рисунок 9 – Толщина ЛНЖТ в зависимости от уровня альбумин/креатинин в моче в основной группе. Примечание: 1 – альбумин/креатинин ( $\leq 30$  мг/г), 2 – альбумин/креатинин ( $>30$  мг/г)

В Таблице 10 представлены корреляционные связи толщины ЛНЖТ, объема ИТЖТ и ОТ с СКФ. Была получена отрицательная корреляционная связь СКФ с толщиной ЛНЖТ ( $r=-0,35$ ), объемом ИТЖТ ( $r=-0,28$ ) и ОТ ( $r=-0,16$ ). Обращали на себя внимание слабые связи СКФ с объемом ИТЖТ и ОТ и умеренные связи с толщиной ЛНЖТ. Была получена положительная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и толщиной ЛНЖТ ( $r=0,47$ ), ОТ ( $r=0,31$ ) и объемом ИТЖТ ( $r=0,26$ ).

Таблица 10 – Корреляционные связи между маркерами ожирения и СКФ

	Толщина ЛНЖТ	Объем ИТЖТ	ОТ
СКФ	 $r=-0,35, p<0,05$	 $r=-0,28, p<0,05$	 $r=-0,17, p<0,05$

Для качественного определения информативности (чувствительности и специфичности) взаимосвязи толщины ПНЖТ, ОТ и объема ИТЖТ с наличием дисфункции почек ( $СКФ < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) был проведен логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривых и расчетом AUC (Таблица 11). Наиболее высокая и достоверная величина AUC была получена для связи толщины ПНЖТ со СКФ (0,862), в то время как ОТ и объем ИТЖТ оказались слабо связаны с функциональной активностью почек, что свидетельствует о более значимой паранефральной аккумуляции ЖТ для наличия сниженной СКФ, как маркера почечной дисфункции.

Для оценки значимости различных жировых депо для наличия дисфункции почек были рассчитаны ОШ с 95% ДИ (Таблица 12). Единственным достоверным и значимым из проанализированных для наличия дисфункции почек оказалось лишь депо ПНЖТ, которое повышает вероятность наличия сниженной СКФ в 3,05 раза. Значение ОТ и объема ИТЖТ для наличия  $СКФ < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  оказалось статически недостоверным.

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

Таблица 11 - Чувствительность и специфичность толщины ПНЖТ, объема ИТЖТ и ОТ для выявления почечной дисфункции

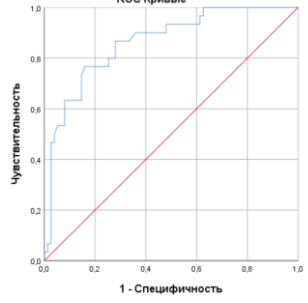
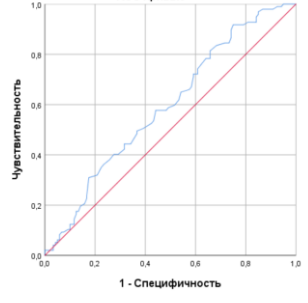
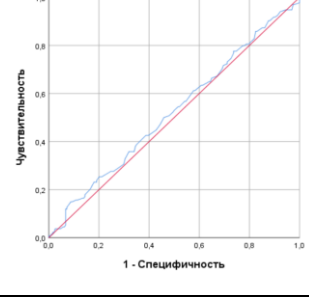
Параметр	Пороговое значение	AUC	CO	95% ДИ	Чувств-ть	Спец-ть	ROC-кривая
Толщина ПНЖТ	2,12 см	0,862*	0,039	0,786- 0,938	76,7%	84,0%	
Объем ИТЖТ	7,15 см <sup>3</sup>	0,594*	0,038	0,519- 0,669	44,3%	68,3%	
ОТ	105,1 см	0,523*	0,033	0,459- 0,586	42,5%	60,3%	

Таблица 12 – ОШ вероятности наличия почечной дисфункции для толщины ПНЖТ, объема ИТЖТ и ОТ

<b>Предиктор развития ХБП</b>	<b>ОШ</b>	<b>ДИ 95%</b>	<b>p</b>
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: \*-p<0,05

Для оценки статистической значимости зависимости СКФ от факторов риска развития ССЗ использовался множественный линейный регрессионный анализ, в который были включены следующие показатели: толщина ПНЖТ, наличие АГ, уровни мочевой кислоты и ХС-ЛПНП, а также факт курения ( $R=0,85$ ,  $R_2=0,72$ ,  $p<0,001$ ). Из всех включенных факторов статистически значимая взаимосвязь СКФ была с толщиной ПНЖТ ( $\beta \pm SE -0,38 \pm 0,14$   $p=0,01$ ) и уровнем ХС-ЛПНП ( $\beta \pm SE -0,32 \pm 0,12$   $p=0,01$ ).

### **3.2. 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 ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ). У оставшихся 34 пациентов была определена толщина ПНЖТ, соответствующая 90-му перцентилю, который составил 1,91 см. Толщина ниже этого значения рассматривалась как нормальная, выше – 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 (Таблица 13)

Таблица 13 – Частота паранефрального ожирения в зависимости от ИМТ в основном

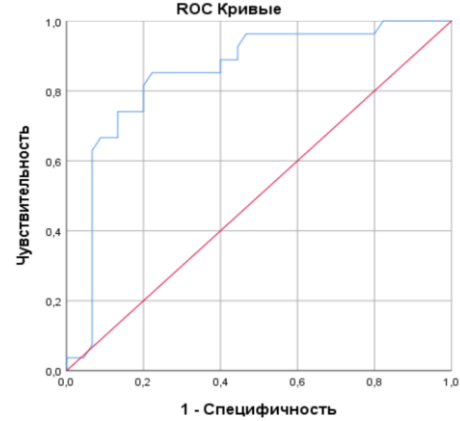
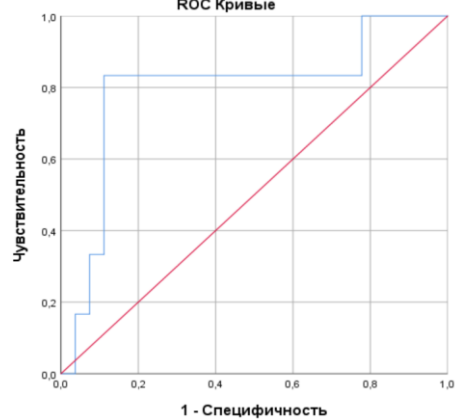
	<b>Норма</b>	<b>ИЗМТ, %</b>	<b>Ожирение 1 степени, %</b>	<b>Ожирение 2 степени, %</b>	<b>Ожирение 3 степени, %</b>
ПНЖТ < 1,91 см	83,04%	70,66%	33,86%	32,33%	9,92%
ПНЖТ ≥ 1,91 см	16,96%	29,34%	66,14%	67,67%	90,08%

Примечание: ПНЖТ- паранефральная ЖТ, ИЗМТ – избыточная масса тела

С учетом того, что у 17% пациентов с нормальной массой тела имеется паранефральное ожирение, которое связано с дисфункцией почек, нами высказано предположение о том, что у лиц без внешних признаков ожирения почечная дисфункция может развиваться вследствие изолированного паранефрального ожирения. В связи с этим мы провели расчет пороговых значений толщины ПНЖТ и риска наличия почечной дисфункции в том числе у лиц без внешних маркеров висцерального ожирения (Таблица 14).

Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у пациентов без внешних признаков висцерального ожирения может выявляться и при более низкой толщине ПНЖТ, чем рассчитанный норматив, а именно при толщине более 1,8 см (AUC=0,796 СО 0,112 95% ДИ 0,569-0,986). Напротив, у пациентов с висцеральным ожирением полученный норматив оказался выше, чем рассчитанный нами ранее и составил 2,22 см (AUC=0,847 СО 0,049 95% ДИ 0,751-0,943).

Таблица 14 - ROC-кривая для логистической регрессионной модели в отношении риска наличия дисфункции почек у пациентов без клинически значимых ССЗ в зависимости от наличия/отсутствия висцерального ожирения

Параметр	Пороговое значение	AUC	CO	95% ДИ	Чувств-ть	Спец-ть	ROC-кривая
Толщина ПНЖТ у пациентов с висцеральным ожирением	2,22 см	0,847	0,049	0,751- 0,943	77,8%	80,0%	
Толщина у пациентов без висцерального ожирения	1,80 см	0,796	0,112	0,569- 0,986	83,3%	89,9%	



Для оценки связи толщины ПНЖТ ожирения с дисфункции почек в зависимости от наличия висцерального были рассчитаны ОШ с 95% ДИ (таблица 15). Было получено, что увеличение толщины ПНЖТ выше 1,80 см у пациентов без внешних признаков висцерального ожирения сопровождается повышением риска выявления нарушения почечной функции в 4,05 раза, а толщина ПНЖТ выше 2,22 см у пациентов с висцеральным ожирением – в 3,20 раза.

Таблица 15 – ОШ в отношении риска наличия дисфункции почек у пациентов без клинически значимых ССЗ в зависимости от наличия/отсутствия висцерального ожирения

<b>Предиктор развития ХБП</b>	<b>ОШ</b>	<b>ДИ 95%</b>	<b>p</b>
У пациентов с висцеральным ожирением	3,20	1,80-5,67	<0,0001*
У лиц без висцерального ожирения	4,05	1,04-15,78	<0,0001*

Примечание: \*-p<0,05

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

Хорошо известны гендерные различия многих анатомических параметров в том числе индекса массы миокарда левого желудочка. Это обусловлено существенными антропометрическими различиями мужчин и женщин. В Таблице 16 представлено сопоставление проанализированных нами антропометрических показателей у мужчин и женщин из обследованной когорты. Как видно из таблицы группы не различались по ИМТ, а соответственно по степеням ожирения, по индексу ОТ/рост, SAD. С другой стороны, имелись достоверные различия по весу

и ненормированных по росту показателей, а именно по ОТ, ОТ/ОБ, BAI, VAI, BFP, BSA. Выявленные различия поднимают вопрос о целесообразности определения гендерных нормативов толщины ПНЖТ.

Таблица 16 – Клиническая характеристика обследуемых групп

<b>Показатель</b>	<b>Мужчины n=152 (41%)</b>	<b>Женщины n=220 (59%)</b>	<b>p</b>
Возраст	64,68±9,36	66,83±9,80	p>0,05
Вес	92,67±20,49	80,83±16,49	p<0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,6±6,27	30,45±6,08	p>0,05
ОТ, см	106,8± 16,68	100,7± 16,14	p<0,05
ОТ/ОБ	1,01±0,13	0,92±0,11	p<0,05
ОТ/рост	0,60±0,1	0,62±0,1	p>0,05
SAD, см	22,15±3,48	20,63±3,76	p>0,05
BAI	29,13±5,83	35,21±6,39	p<0,05
VAI	2,73±1,94	3,62±3,16	p<0,05
BFP,%	32,12±8,28	36,24±7,95	p<0,05
BSA,м <sup>2</sup>	2,12±0,25	1,89±0,21	p<0,05

В связи с этими выявленными различиями нами было высказано предположение о вероятности гендерных различий и толщины ПНЖТ. Для оценки гендерных особенностей распределения паранефрального жира были рассчитаны медианы

толщины ПНЖТ у мужчин и женщины в обследованной когорте пациентов. Нами были выявлены гендерные различия толщины ПНЖТ. У мужчин этот показатель оказался достоверно больше, чем у женщин: 1,97 [1,28; 3,05] см и 1,43 [0,92; 1,91] см, соответственно ( $p=0,0005$ ) (Рисунок 10).

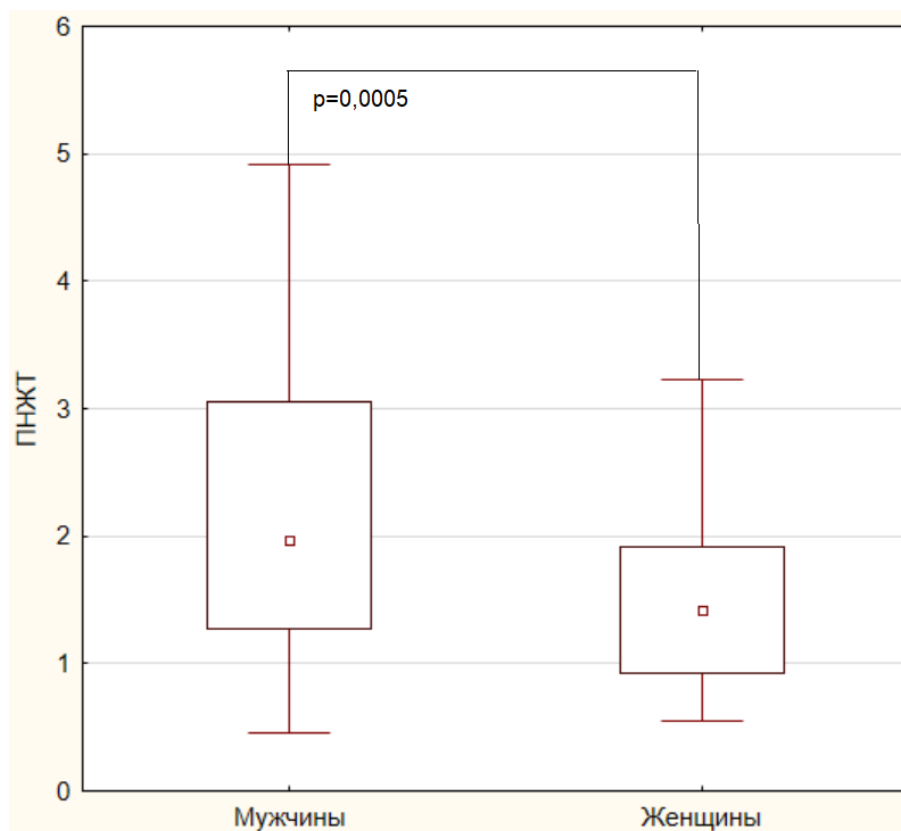


Рисунок 10 – Толщина ПНЖТ у мужчин и у женщин в основной группе. Примечание: ПНЖТ- паранефральная жировая ткань

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 ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ): 34 пациента, в том числе 18 мужчин и 16 женщин. Толщина ПНЖТ >90-го перцентиля у мужчин составила 2,06 см, у женщин – 1,71 см. На рисунке представлена частота паранефрального ожирения у женщин и мужчин соответственно. В исследуемой группе паранефральное ожирение у мужчин встречалось почти в 2 раза чаще, чем у женщин (Рисунок 11).

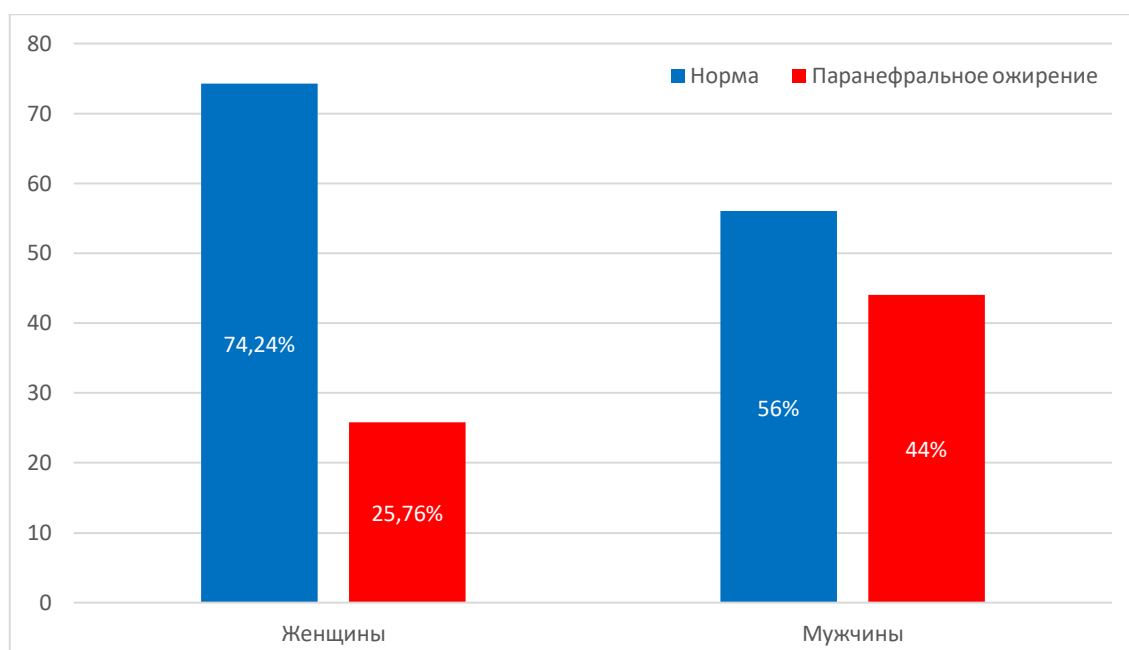


Рисунок 11 - Паранефральное ожирение у мужчин и у женщин в основной группе

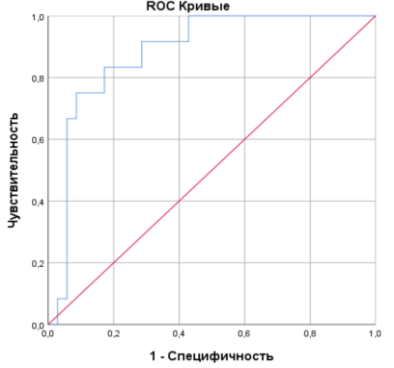
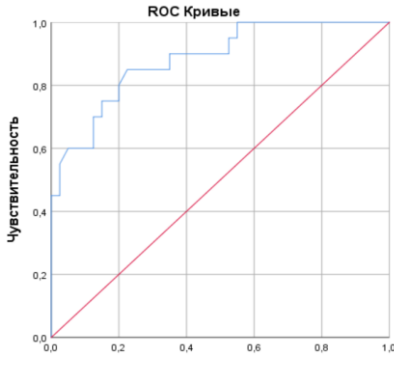
Корреляционные связи толщины ПНЖТ с маркерами почечной дисфункции, выявленные в обследованной когорте в целом, сохранялись в подгруппах мужчин и женщин (Таблица 17) [212]. Стоит отметить, что корреляционная связь с маркерами почечной дисфункции у мужчин была сильнее, чем у женщин. Помимо этого, имелась корреляционная связь с концентрацией мочевой кислоты: у мужчин  $r=0,48$  ( $p<0,05$ ), у женщин  $r=0,39$  ( $p<0,05$ ).

Таблица 17 – Корреляционная связь толщины ПНЖТ с маркерами почечной дисфункции у мужчин и у женщин

Показатель	Коэффициент корреляции (мужчины)	р (мужчины)	Коэффициент корреляции (женщины)	р (женщины)
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	$r=-0,58$	$p<0,05$	$r=-0,42$	$p<0,05$
Альбумин/ Креатинин, мг/г	$r=0,52$	$p<0,05$	$r=0,44$	$p<0,05$

Для оценки пороговых значений толщины ПНЖТ у мужчин и у женщин, при которой имеется почечная дисфункция, был проведен ROC – анализ (Таблица 18).

Таблица 18 – ROC-кривая для логистической регрессионной модели в отношении риска выявления дисфункции почек в зависимости от уровня ПНЖТ у мужчин и женщин без клинически значимых ССЗ

Параметр	Пороговое значение	AUC	CO	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность	ROC-кривая
Толщина ПНЖТ у мужчин	2,20 см	0,883*	0,052	0,782-0,985	91,7%	71,4%	 <p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p>
Толщина ПНЖТ у женщин	1,80 см	0,884*	0,045	0,795-0,972	75,0%	85,0%	 <p>ROC Кривые</p> <p>Чувствительность</p> <p>1 - Специфичность</p>

Было получено, что уровень СКФ  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у мужчин может выявляться при толщине более 2,20 см (AUC=0,883 СО 0,052 95% ДИ 0,782-0,985). с чувствительностью 91,7% и специфичностью 71,4%, а 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 19). Было получено, что увеличение толщины ПНЖТ выше 1,80 см у женщин сопровождается повышением риска наличия нарушения почечной функции в 2,45 раза, а толщина ПНЖТ выше 2,20 см у мужчин – в 4,16 раза.

Таблица 19 – ОШ отношении риска выявления 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: \*- $p < 0,05$

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

В нашей работе проанализирован широкий спектр антропометрических индексов, как широко используемых и валидизированных, таких как ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, так и более новых. В литературе обсуждается значимость данных индексов в выявлении эктопических отложений ЖТ. Так, показано, что ИМТ менее значим для выявления перикардального и периваскулярного депо по сравнению с ОТ и окружностью шеи. В связи с этим предпринята попытка определения значимости

данных показателей для выявления ПНЖТ. На первом этапе нами проведен корреляционный анализ связи индексов с толщиной ПНЖТ. В Таблице 20 представлены средние значения индексов ожирения обследованных пациентов и коэффициенты их корреляции с толщиной ПНЖТ.

Таблица 20 - Индексы ожирения обследованных пациентов и их корреляционные связи с толщиной ПНЖТ

Показатель	Значение	Коэффициент корреляции	P
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,12±6,16	r=0,43	p<0,05
ОТ, см	103,1± 16,61	r=0,57	p<0,05
ОТ/ОБ	0,96±0,13	r=0,23	p>0,05
ОТ/рост	0,61±0,1	r=0,44	p<0,05
SAD, см	21,26±3,69	r=0,58	p<0,05
BAI	32,36±8,23	r=-0,11	p>0,05
VAI	3,35±2,86	r=0,17	p>0,05
BFP,%	34,59±8,32	r=0,48	p<0,05
BSA,м <sup>2</sup>	1,98±0,25	r=0,56	p<0,05

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, SAD – сагиттальный абдоминальный диаметр, BAI – индекс ожирения тела, VAI – индекс висцерального ожирения, BFP – процент жира в организме, BSA – площадь поверхности тела.

Наиболее значимые корреляционные связи с изучаемым эктопическим депо были получены для таких индексов, как OT, BSA и SAD. В обследованной когорте отсутствовала достоверная корреляционная связь толщины ПНЖТ с ВАИ, ВАИ и ОТ/ОБ.

Для оценки чувствительности и специфичности антропометрических параметров для выявления избыточной ПНЖТ был проведен ROC-анализ с расчетом пороговых значений индексов (Приложение). 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 в главе 3.3. норматив: 1,80 см для женщин и 2,20 см для мужчин.

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

Ранее нами была изучена связь толщины ПКЖТ, которая располагается на внешней поверхности париетального перикарда в непосредственной близости от сердца, с наличием сердечно-сосудистых факторов риска [213]. De Pergola и др [174] обнаружили, что толщина ПНЖТ положительно коррелирует с АД у пациентов с избыточным весом и ожирением. Ricci и соавт. [118] в своем исследовании продемонстрировали тесную связь между ПНЖТ и высоким АД. Несмотря на результаты вышеупомянутых исследований, механизм связи между ПНЖТ и сердечно-сосудистой патологией остается недостаточно изученным.

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  $Ap$ , индексом отражения  $RI$  и индексом жесткости  $SI$ . Ранее нами был изучен уровень индекса аугментации  $Ap$  в зависимости от стадии АГ [216].



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 12).

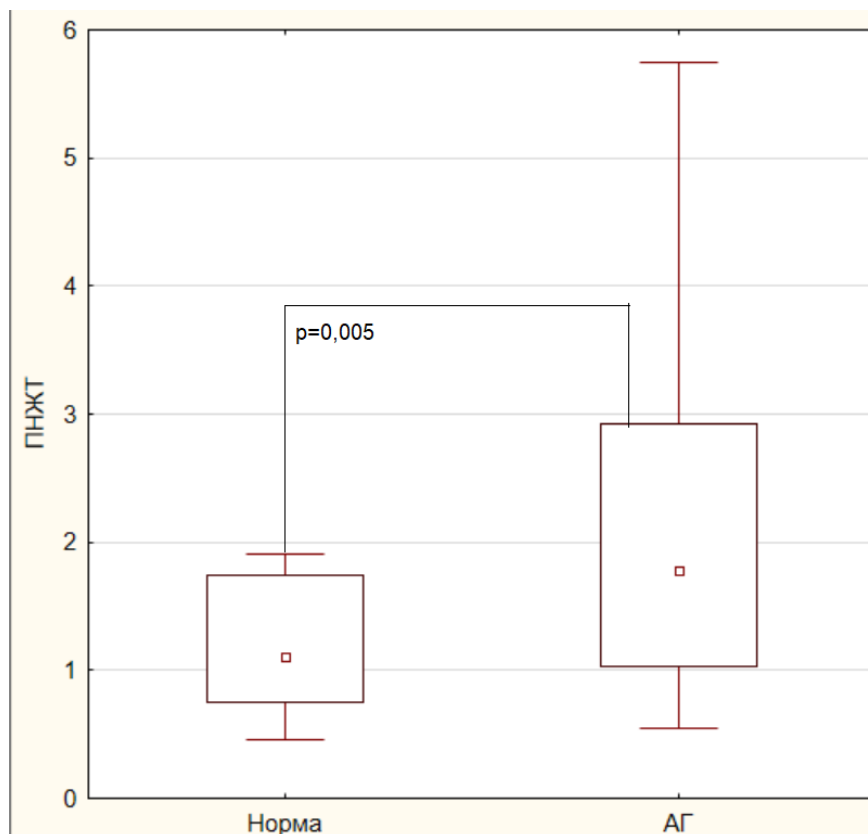


Рисунок 12 – Толщина ПНЖТ в зависимости от наличия/отсутствия АГ. Примечание: ПНЖТ- паранефральная жировая ткань

Учитывая полученные нами данные о большей толщине ПНЖТ у пациентов с АГ, нами была изучена частота встречаемости паранефрального ожирения у обследованных нами пациентов в зависимости от наличия АГ. Было получено, что у пациентов без паранефрального ожирения, включенных в наше исследование, АГ отсутствовала, у 58 % пациентов с паранефральным ожирением была диагностирована АГ. Частота АГ в зависимости от наличия паранефрального ожирения в обследованной нами когорте представлена на Рисунке 13.

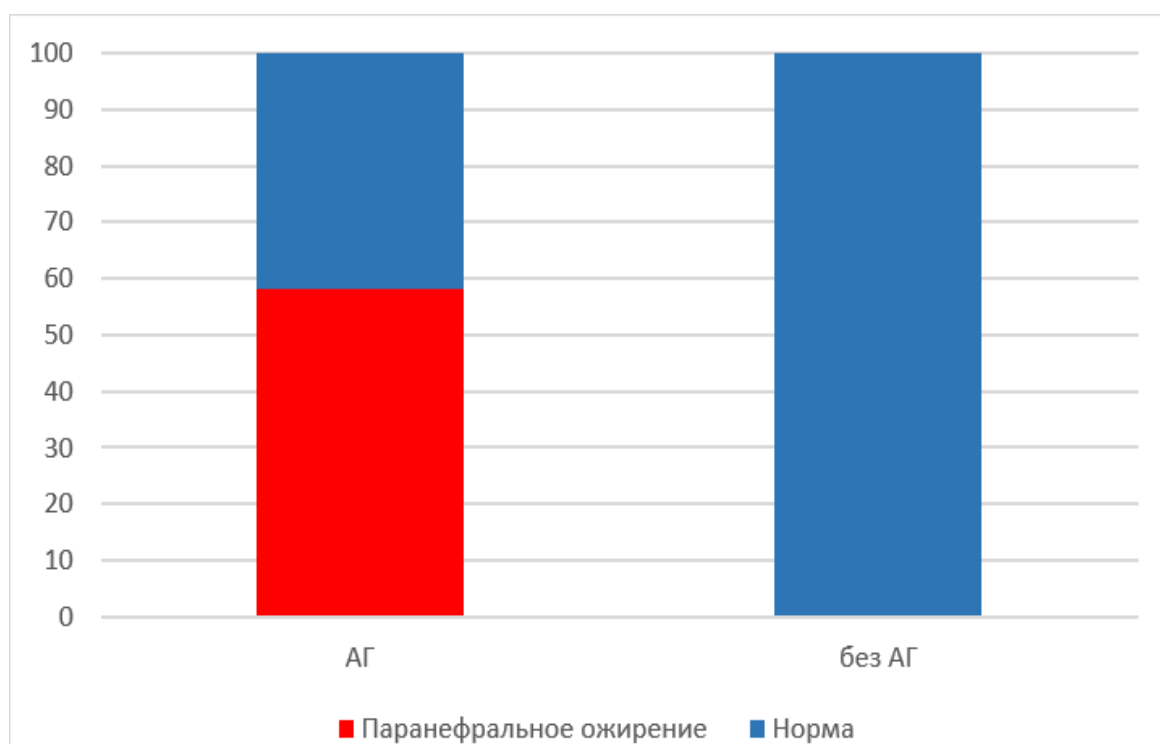


Рисунок 13 – Частота паранефрального ожирения в зависимости от наличия АГ в основной группе ( $\chi^2=95,665$ ,  $p < 0,001$ )

Для оценки связи толщины ПНЖТ и сосудистой дисфункции был проведен корреляционный анализ данного депо с фотоплетизмографическими маркерами жесткости сосудистой стенки. Была получена отрицательная корреляционная связь толщины ПНЖТ с индексом отражения RI ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ). Не было получено достоверной корреляционной связи толщины ПНЖТ с индексом аугментации AIp ( $r = -0,05$ ,  $p < 0,05$ ) и индексом жесткости SI ( $r = 0,16$ ,  $p < 0,05$ ).

Нами был изучен уровень показателей индекса аугментации AIp, индекса отражения RI и индекса жесткости SI в зависимости от наличия избыточной толщины ПНЖТ, рассчитанной нами для обоих полов. Полученные результаты представлены на Рисунках 14-16. Статистически значимые различия выявлены только для одного маркера сосудистой жесткости – индекса отражения RI (рисунок 15). Уровень индекса аугментации достоверно не отличался у лиц с паранефральным ожирением и без него (рисунок 14). Различия показателя индекса жесткости SI также не достигали уровня статистической значимости, однако были в пределах статистической тенденции (рисунок 16).

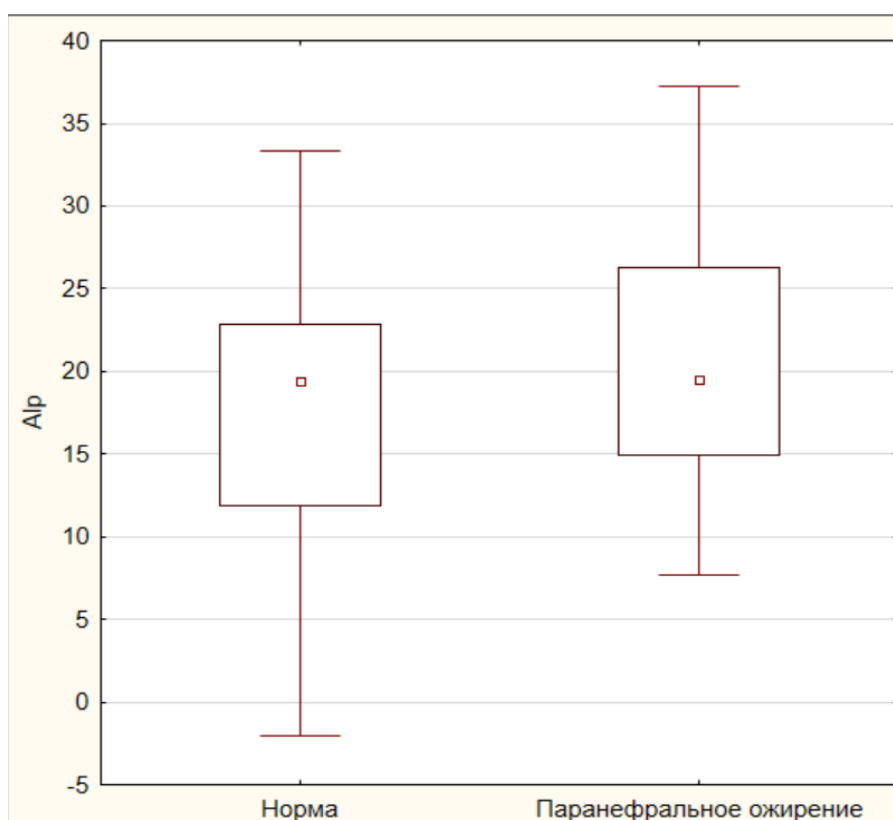


Рисунок 14 – Величина индекса аугментации AIp в зависимости от наличия паранефрального ожирения в основной группе

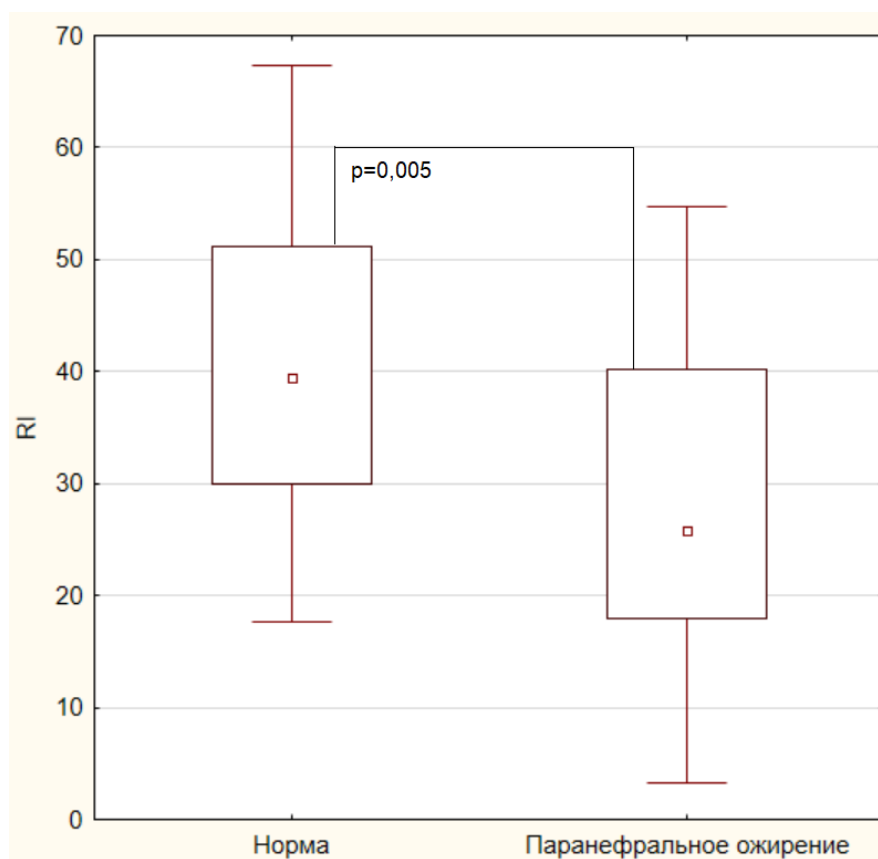


Рисунок 15 – Величина индекса отражения RI в зависимости от наличия паранефрального ожирения в основной группе

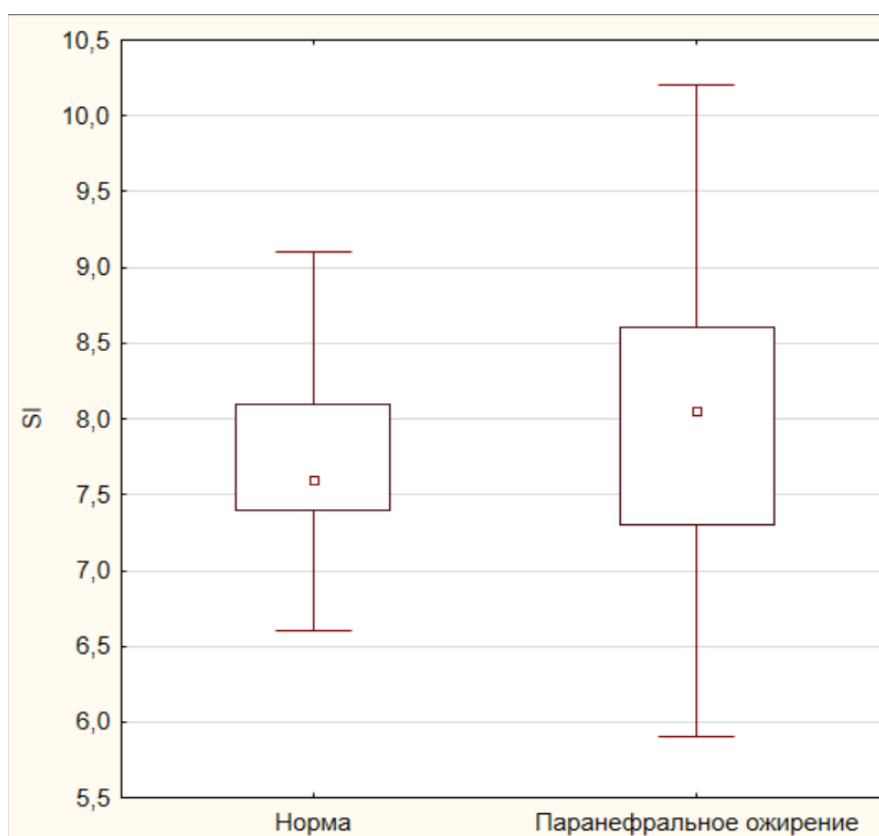


Рисунок 16 – Величина индекса жесткости SI в зависимости от наличия паранефрального ожирения в основной группе

### 3.6. Связь паранефральной жировой ткани с метаболическими параметрами и ожирением

По данным литературы и нашим данным, эктопические депо ЖТ характеризуются высокой гуморальной активностью и связью с кардиометаболическими факторами риска [214]. В связи с этим нами проведен анализ связи толщины околопочечного жирового депо с глобальным ожирением, биохимическими показателями, отражающими сердечно-сосудистый риск.

Была рассчитана толщина ПНЖТ в зависимости от величины ИМТ (Рисунок 17). У лиц с нормальной массой тела ( $ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$ ) толщина ПНЖТ составила 0,94 [0,62; 1,60] см, при избыточной массе тела ( $25 \leq ИМТ < 30 \text{ кг/м}^2$ ) - 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 нормальной массой тела и ожирением ( $p < 0,05$ ), у пациентов с избыточной массой тела и ожирением ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий

толщины ПНЖТ у пациентов с нормальной и избыточной массой тела выявлено не было.

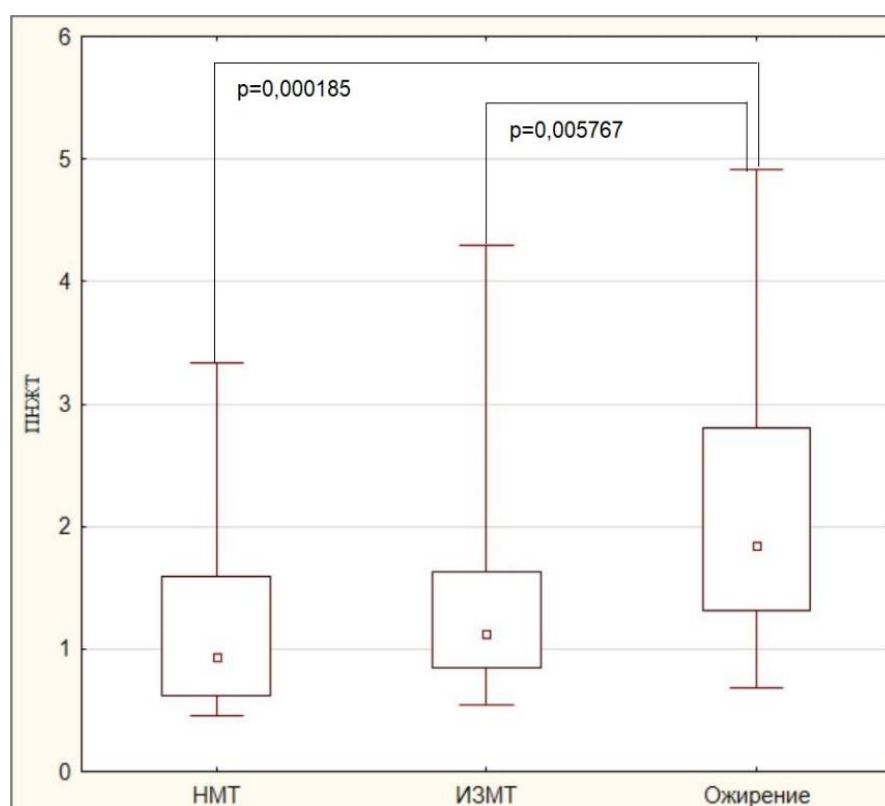


Рисунок 17 – Средние значения толщины ПНЖТ у пациентов с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением в основной группе. Примечание: ПНЖТ- паранефральная жировая ткань, НМТ- нормальная масса тела, ИЗМТ – избыточная масса тела

Нами была также изучена толщина ПНЖТ в зависимости от степени ожирения. Было установлено, что у лиц с ожирением 1 степени ( $30 \leq \text{ИМТ} < 35 \text{ кг/м}^2$ ) объем ПНЖТ составил 1,70 [1,26; 2,24] см, при ожирении 2 степени ( $35 \leq \text{ИМТ} < 40 \text{ кг/м}^2$ ) - 1,97 [1,32; 3,30] см, при ожирении 3 степени ( $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ ) - 2,14 [1,37; 2,85] см. Выявлена большая толщина ПНЖТ у лиц с более высокой степенью ожирения, однако различия достигли лишь уровня статистической тенденции, что, возможно, обусловлено недостаточным объемом выборки. Достоверных различий толщины ПНЖТ у пациентов с различной степенью ожирения выявлено не было (Рисунок 18).

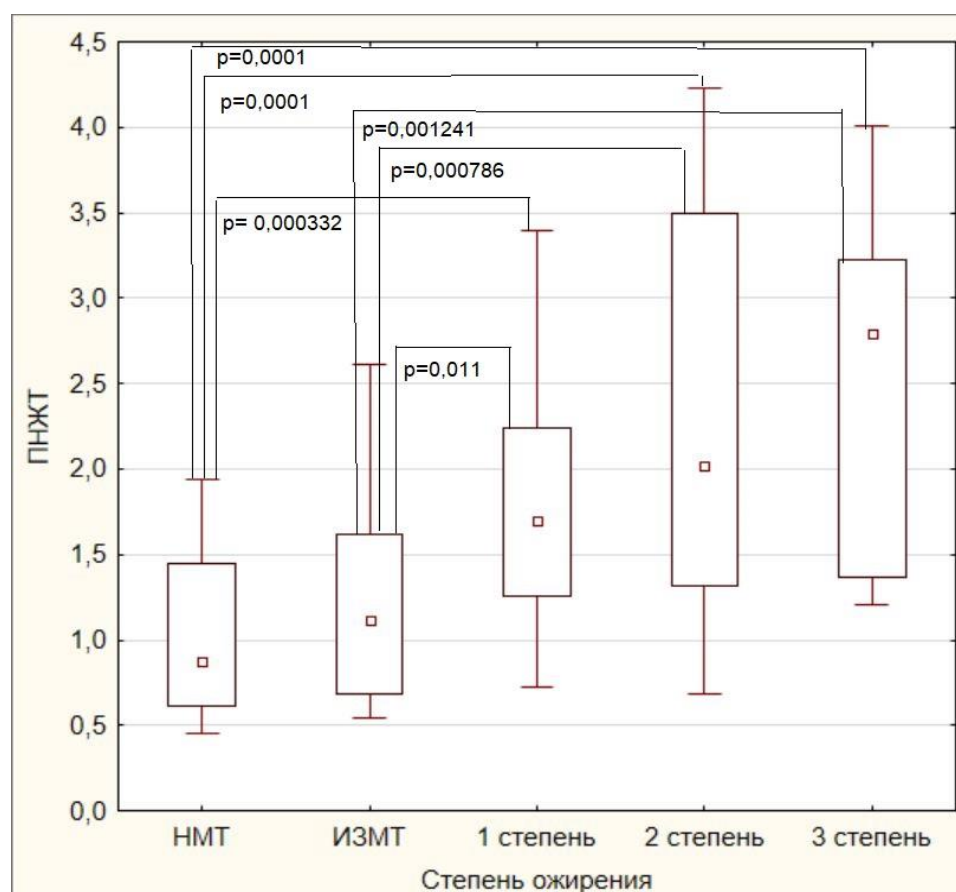


Рисунок 18 - Толщина ПНЖТ в зависимости от степени ожирения в основной группе. Примечание: ПНЖТ- паранефральная жировая ткань, НМТ- нормальная масса тела, ИЗМТ – избыточная масса тела

Нами проведена оценка связи толщины ПНЖТ с кардиометаболическими факторами риска, в том числе уровнем гликемии, концентрациями липидов и мочевой кислоты. Результаты корреляционного анализа представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Корреляционная связь толщины ПНЖТ с кардиометаболическими факторами риска

Показатель	Коэффициент корреляции	P
Глюкоза, ммоль/л	$r=0,43^*$	$p<0,05$
ТГ, ммоль/л	$r=0,33^*$	$p<0,05$
ХС, ммоль/л	$r=-0,13$	$p>0,05$

Продолжение Таблицы 21

ХС ЛПНП, ммоль/л	$r=-0,17$	$p>0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$r=-0,20$	$p>0,05$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$r=0,47^*$	$p<0,05$

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

Была получена положительная корреляционная связь между толщиной ПНЖТ и уровнем глюкозы натощак, ТГ и мочевой кислоты. Между уровнем ХС, ХС-ЛПНП и ХС ЛПВП значимой корреляционной связи получено не было, что может быть связано с приемом гиполипидемической терапии пациентами, участвующими в нашем исследовании.

Учитывая результаты проведенных крупных эпидемиологических исследований, которые показали, что не у всех пациентов с ожирением имеются выраженные метаболические нарушения, активно обсуждается вопрос об определении фенотипа у пациентов с ожирением. Предложены и широко применяются термины метаболически здоровое и нездоровое ожирение. В зависимости от наличия АГ, нарушений углеводного и липидного обмена обследованная нами группа пациентов с ожирением была разделена на больных с МЗО и МНЗО. В обследованной нами когорте в подгруппе пациентов с ожирением 31% имели метаболически здоровый, 69% метаболически нездоровый фенотип. В зависимости от фенотипа ожирения были получены следующие различия толщины ПНЖТ (Рисунок 19). 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 ( $p=0,03$ ).

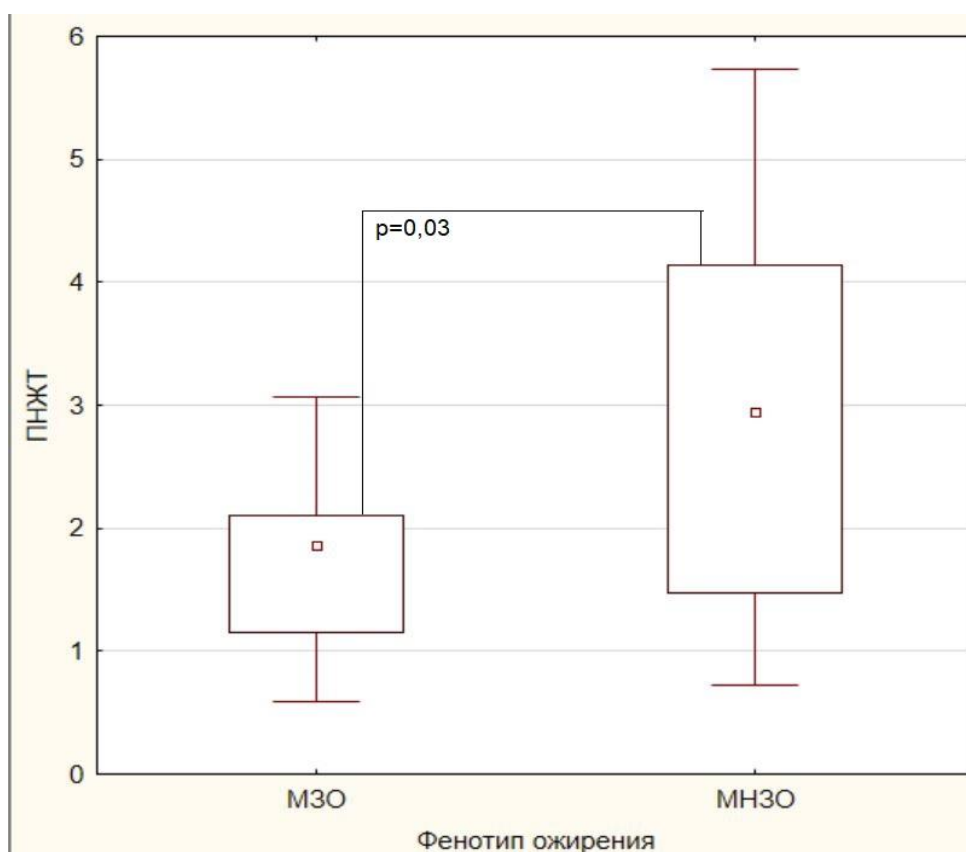


Рисунок 19 – Толщина ПНЖТ в зависимости от фенотипа ожирения в основной группе. Примечание: ПНЖТ- паранефральная жировая ткань, МЗО- метаболически здоровое ожирение, МНЗО- метаболически нездоровое ожирение

Полученные нами результаты о достоверно большей толщине ПНЖТ у пациентов с МНЗО при сравнении с пациентами с МЗО, а также положительная корреляционная связь толщины ПНЖТ с уровнем глюкозы натощак, ТГ, концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови свидетельствует о связи паранефрального жира с метаболическим статусом пациентов.

Нами была изучена медиана толщины ПНЖТ в зависимости от наличия висцерального ожирения, диагностированного на основании превышения ОТ более 88 см у женщин и более 102 см у мужчин. В зависимости от наличия висцерального ожирения были получены следующие различия толщины ПНЖТ (Рисунок 20). У пациентов с висцеральным ожирением толщина ПНЖТ оказалась достоверно выше и составила 2,06 [1,42; 3,05] см, у пациентов без висцерального ожирения – 1,25 [0,75; 1,63] см ( $p=0,00006$ ).



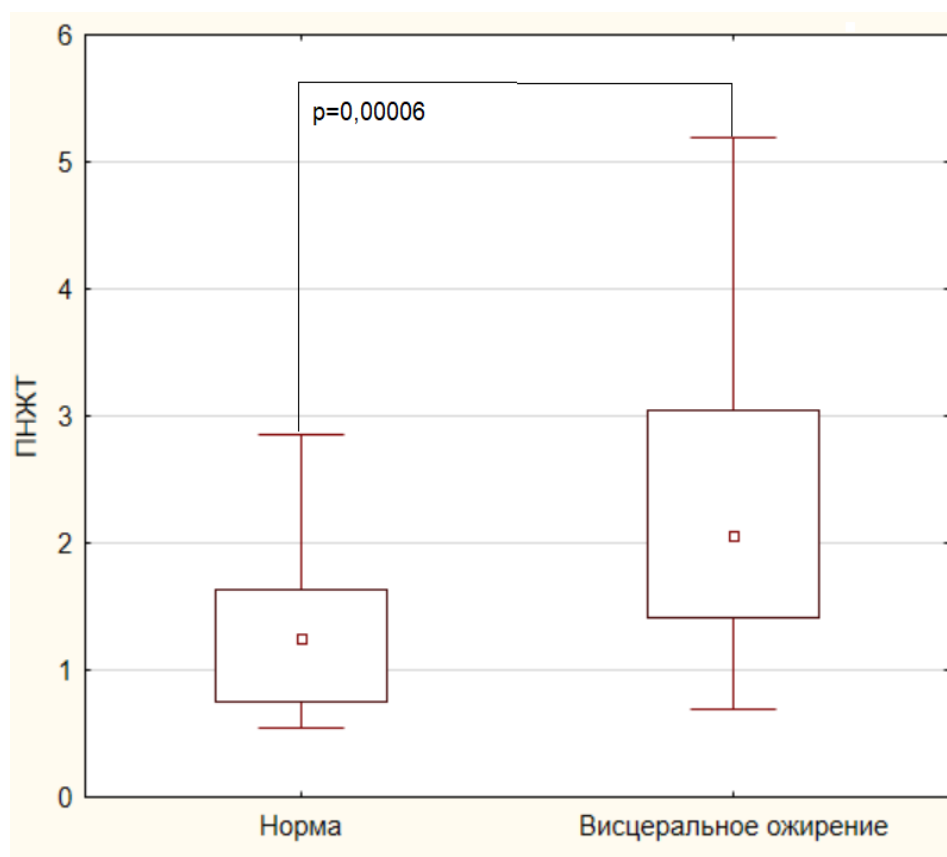


Рисунок 20 – Толщина ПНЖТ в зависимости от наличия висцерального ожирения. Примечание: ПНЖТ- паранефральная жировая ткань

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

Артериальная гипертензия и ожирение, в особенности его висцеральный вариант, являются значимыми факторами повреждения почечного клубочка, развития клубочковой гиперfiltrации, повышения проницаемости мембраны, альбуминурии, с последующим прогрессированием фиброза.

По данным литературы MCP-1 и NGAL представляют собой маркеры раннего повреждения почки. Для подтверждения репрезентативности выборки и достоверности выбранных показателей в качестве ранних маркеров почечной патологии (субклинического воспаления и фиброза) нами были изучены медианы концентрации MCP-1 и NGAL в моче в зависимости от стадии ХБП в нашей когорте.

В зависимости от стадии ХБП были получены следующие показатели концентрации NGAL (Рисунок 21): при 1 стадии ХБП ( $\text{СКФ} > 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) – 50,0 [49,4; 85,5] пг/мл, при 2 стадии ХБП ( $60 \leq \text{СКФ} < 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) – 62,2 [50,0; 151,0] пг/мл; при 3 стадии ХБП ( $30 \leq \text{СКФ} < 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) – 126,45 [57,5; 205,15] пг/мл. Обращало на себя внимание более высокие уровни NGAL с более продвинутыми стадиями повреждения почки, однако уровня статистической достоверности различия достигали только у пациентов с 1 и 3 стадией ХБП ( $p=0,04$ ).

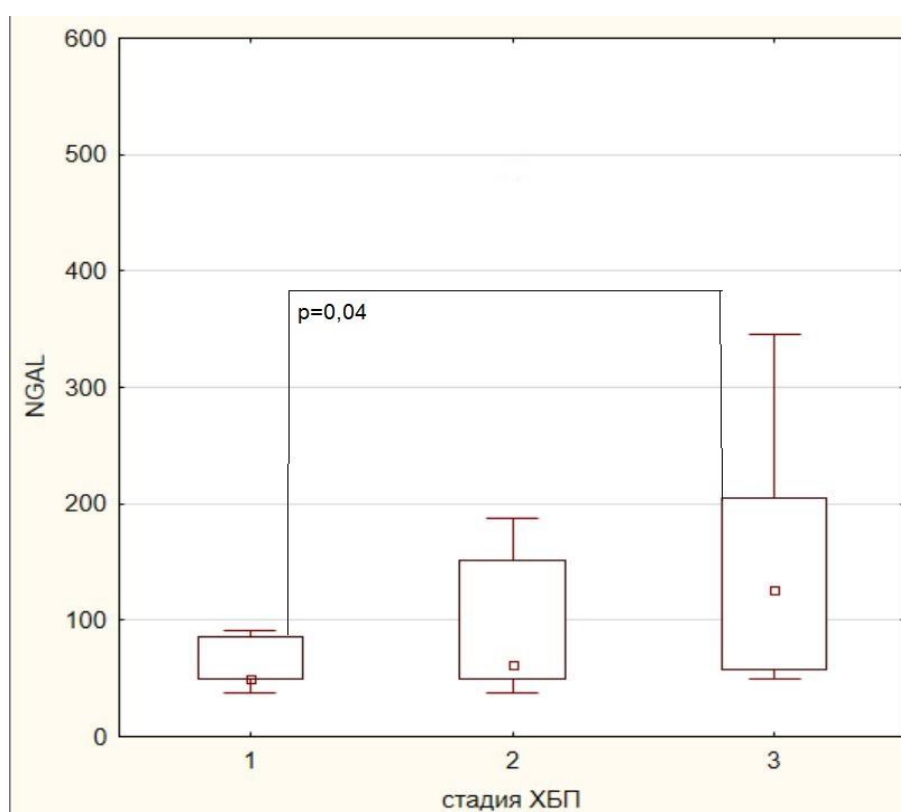


Рисунок 21 – Концентрация NGAL в моче в зависимости от стадии ХБП. Примечание: 1 – 1 стадия ХБП ( $\text{СКФ} > 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), 2 – 2 стадия ХБП ( $60 \leq \text{СКФ} < 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), 3 – 3 стадия ХБП ( $30 \leq \text{СКФ} < 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)

Концентрации МСР-1 также различались у лиц с разными стадиями ХБП: при 1 стадии ХБП ( $\text{СКФ} > 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) – 0,33 [0,21; 1,35] пг/мл; при 2 стадии ХБП ( $60 \leq \text{СКФ} < 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) – 0,61 [0,12; 4,20] пг/мл; при 3 стадии ХБП ( $30 \leq \text{СКФ} < 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) – 4,47 [0,23; 10,81] пг/мл. Достоверные различия концентраций МСР-1 в моче выявлены у пациентов с 1 и 3 стадией ХБП ( $p=0,04$ ) (Рисунок 22).

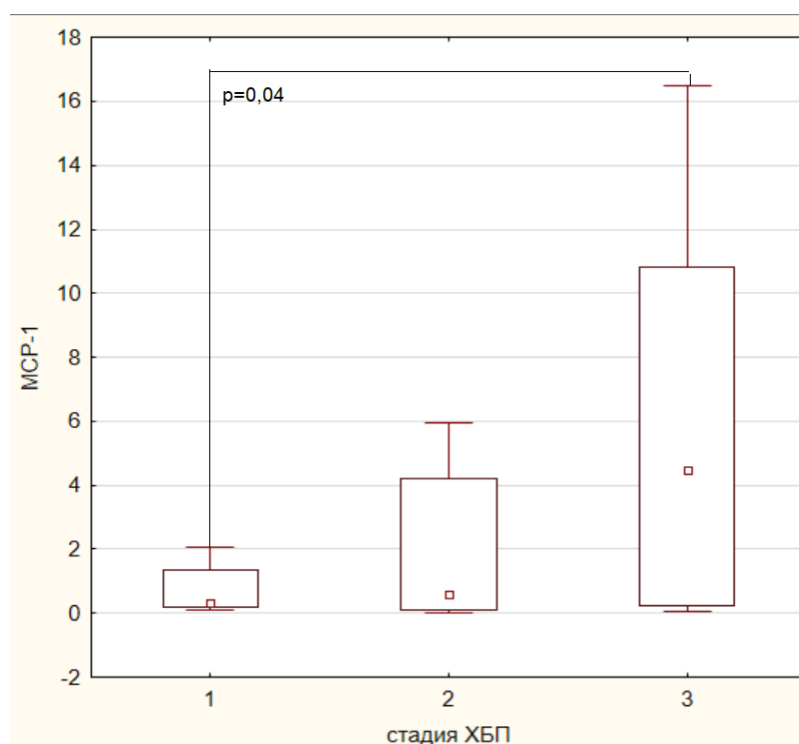


Рисунок 22 – Концентрация MCP-1 в моче в зависимости от стадии ХБП в основной группе. Примечание: 1 – 1 стадия ХБП (СКФ>90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), 2 – 2 стадия ХБП (60≤СКФ<90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), 3 – 3 стадия ХБП (30≤СКФ<60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)

Артериальная гипертензия и ожирение представляют собой факторы неиммунного повреждения клубочкового аппарата почки. Для оценки почечного повреждения у пациентов с МЗО и МНЗО нами была изучена медиана концентраций MCP-1 и NGAL у пациентов в данных подгруппах. В зависимости от фенотипа ожирения было получено, что у пациентов с МЗО концентрация NGAL в моче составила 50,0 [49,4;62,2] пг/мл, у пациентов с МНЗО- 98,3 [50,0;174,8] пг/мл (Рисунок 23). Концентрация NGAL в моче у пациентов с МЗО была достоверно ниже, чем у пациентов с МНЗО (p=0,04).

В зависимости от фенотипа ожирения было получено, что у пациентов с МЗО концентрация MCP-1 в моче составила 0,65 [0,21;2,15] пг/мл, у пациентов с МНЗО – 3,28 [2,05;5,22] пг/мл (p=0,014) (Рисунок 24).

Полученные результаты подтверждают значимость кардиометаболических факторов риска, в том числе ожирения, АГ и нарушений липидного обмена, для формирования субклинического воспаления и фиброза с последующим прогрессированием дисфункции почки.

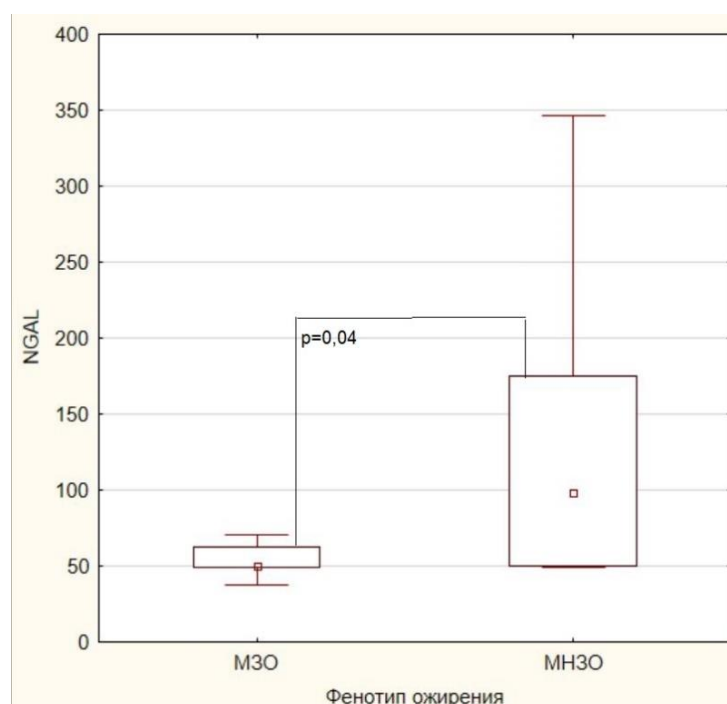


Рисунок 23 – Концентрация NGAL в моче в зависимости от фенотипа ожирения. Примечание: ПНЖТ- паранефральная жировая ткань, МЗО- метаболически здоровое ожирение, МНЗО- метаболически нездоровое ожирение

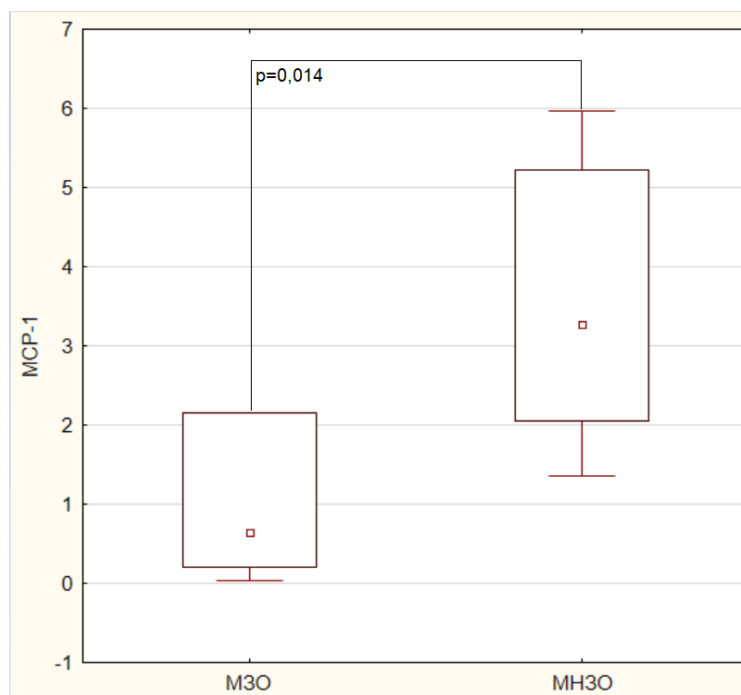


Рисунок 24 – Концентрация MCP-1 в моче в зависимости от фенотипа ожирения в основной группе. Примечание: ПНЖТ - паранефральная жировая ткань, МЗО - метаболически здоровое ожирение, МНЗО - метаболически нездоровое ожирение

Для оценки связи мочевых концентраций MCP-1 и NGAL с толщиной ПНЖТ нами была изучена медиана их концентраций в зависимости от наличия

паранефрального ожирения. У пациентов с ПНЖТ  $<1,91$  см концентрация МСР-1 в моче составила 0,98 [0,21; 2,05] пг/мл, NGAL – 50,0 [48,9; 67,8] пг/мл, в то время как у пациентов с ПНЖТ  $\geq 1,91$  см 2,35 [0,37; 5,22] пг/мл и 98,3 [68,4; 187,1] пг/мл соответственно. Уровни обоих маркеров оказались достоверно выше у лиц с паранефральным ожирением: для МСР-1  $p$  составило 0,028 (Рисунок 25), для NGAL – 0,002 (Рисунок 26).

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии почечного повреждения у пациентов с паранефральным ожирением. Цитокин МСР-1 хорошо изучен для диагностики воспалительных заболеваний почек. Однако, в нашем исследовании воспалительные заболевания и СД являлись критерием невключения. Полученный нами уровень МСР-1 мочи был значительно ниже, чем в проведенных ранее исследованиях [159,160], что подтверждает отсутствие у обследованных нами пациентов воспалительных заболеваний почек и тяжелой степени почечного повреждения.

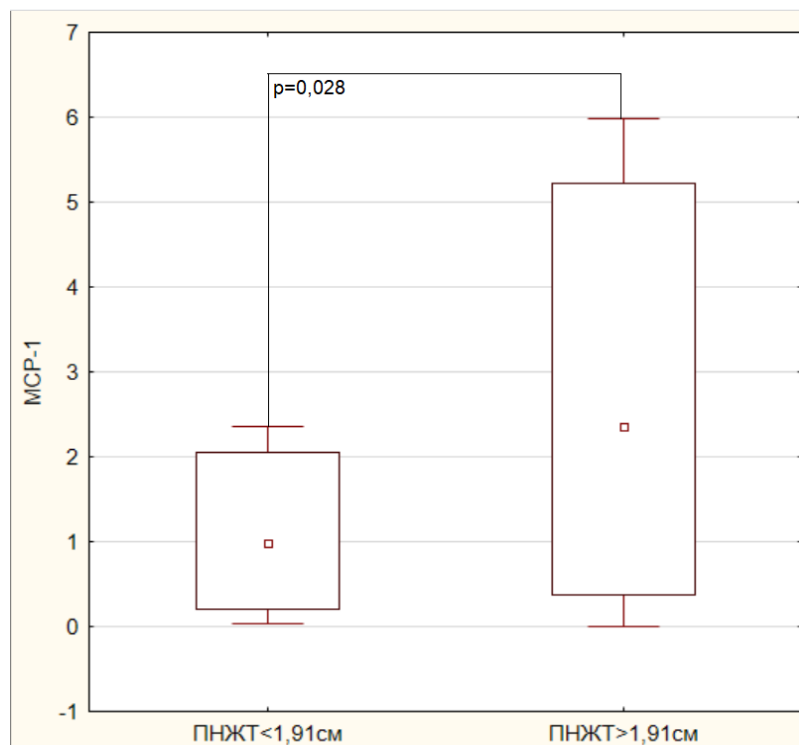


Рисунок 25 – Концентрация МСР-1 в моче у пациентов с нормальной толщиной ПНЖТ и паранефральным ожирением. Примечание: ПНЖТ – паранефральная жировая ткань

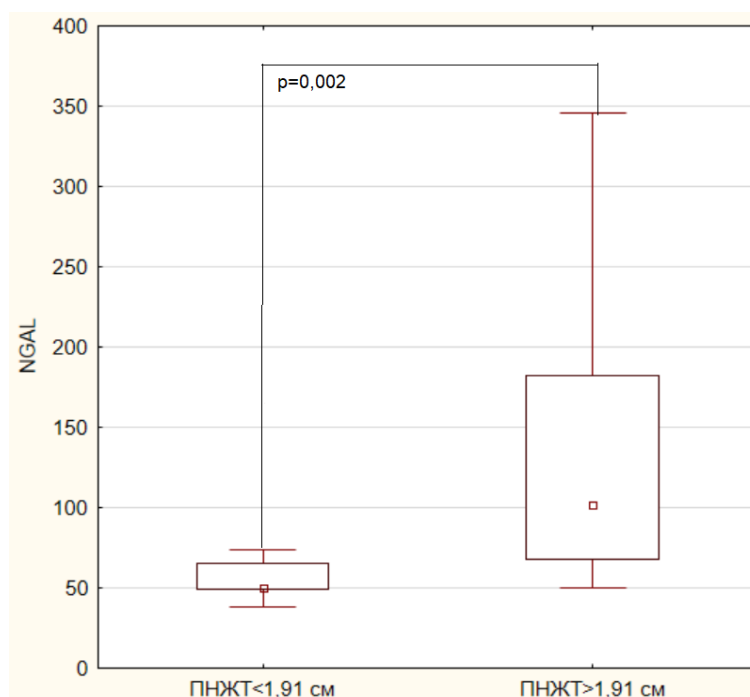


Рисунок 26 – Концентрация NGAL в моче у пациентов с нормальной толщиной ПНЖТ и паранефральным ожирением в основной группе. Примечание: ПНЖТ – паранефральная жировая ткань

Для оценки связи толщины ПНЖТ и концентраций MCP-1 и NGAL был проведен корреляционный анализ. При проведении корреляционного анализа была получена положительная корреляционная связь между толщиной ПНЖТ и концентрацией в моче MCP-1 ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ) и NGAL ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ) (Таблица 22), что также может свидетельствовать о неблагоприятном воздействии ПНЖТ на почечную функцию при ее избыточном накоплении.

Таблица 22 – Корреляционная связь толщины ПНЖТ с концентрацией MCP-1 и NGAL в моче

	MCP-1	NGAL
Толщина ПНЖТ	<p><math>r=0,46</math>, <math>p&lt;0,05</math></p>	<p><math>r=0,53</math>, <math>p&lt;0,05</math></p>

Примечание: ПНЖТ – паранефральная жировая ткань

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наличие ИЗМТ способствует развитию и прогрессированию факторов риска общих для развития ССЗ и ХБП, таких как АГ, СД, дислипидемия [3], а также является причиной развития специфической, ассоциированной с ожирением гломерулопатии [175].

ХБП является важным предиктором ССЗ и сердечно-сосудистой смертности [176]. У пациентов, нуждающихся в диализе, ССЗ признаны основной причиной смерти. Однако показано, что пациенты с более ранними стадиями ХБП также страдают от высокого уровня фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [177]. Недавнее проспективное когортное исследование показало, что пациенты на ранних стадиях ХБП, даже без проявлений ССЗ, были подвержены риску развития ИБС [178]. По этой причине ХБП в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска развития ССЗ и эквивалент ИБС для смертности от всех причин [178].

В многочисленных исследованиях было показано, что значимое влияние на риск развития и прогрессирования ССЗ и ХБП оказывает висцеральный тип ожирения [45, 46]. Проблеме композиционного строения тела, «скрытых» форм ожирения, эктопических жировых депо уделяется много внимания. По-прежнему, не поставлена точка в вопросе, влияет ли на почечную функцию ожирение в целом или определенные его формы. Именно это стало основанием для проведенного нами исследования.

Во-первых, избыток ПНЖТ, окруженный почечной фасцией, проникает в почечный синус, сдавливает почечную паренхиму и сосуды, что способствует повышению реабсорбции натрия АД. Избыток ПНЖТ инкапсулирует почку, еще больше увеличивая интерстициальное гидростатическое давление и уменьшая почечный кровоток. Эти эффекты приводят к гемодинамическим изменениям, включая изменение секреции ренина и СКФ [95,97,113].

Во-вторых, при ожирении отмечается повышенное образование СЖК. В исследовании Sun X et al. была получена положительная корреляционная связь

между толщиной ПНЖТ и экскрецией альбумина с мочой, а также с циркулирующими СЖК [114]. Было обнаружено, что уровень СЖК значительно выше в почечной венозной крови, чем в венозной крови яремной вены, что указывает на то, что СЖК, высвобождаемые ПНЖТ, участвуют в повреждении почек [98]. Кроме того, липотоксичность, индуцированная СЖК, также может повышать артериальное почечное сопротивление, о чем свидетельствует высокое сопротивление междолевых артерий у пациентов с альбуминурией [115].

В-третьих, избыток ПНЖТ может влиять на почки путем секреции воспалительных цитокинов. [97,103].

И, наконец, избыток ПНЖТ может действовать синергически с метаболическими факторами риска, усугубляя повреждение почек.

Нами высказана гипотеза о том, что дисфункция почек может быть связана с любым жировым депо. Для уточнения этого, нами протестированы связи СКФ с тремя маркерами ожирения: ОТ как маркера глобального ожирения, околопочечного скопления ЭЖТ (ПНЖТ) и удаленной от почек, но достаточно крупной ИТЖТ, которая по данным литературы характеризуется существенной гуморальной и метаболической активностью [215]. Несмотря на то, что мы обнаружили слабую положительную корреляционную связь ОТ ( $r=0,31$ ) и объема ИТЖТ ( $r=0,26$ ) с мочевой кислотой, а также отрицательную корреляционную связь ОТ ( $r=-0,16$ ) и объема ИТЖТ ( $r=-0,28$ ) с СКФ, достоверного влияния ОТ и ИТЖТ на риск наличия почечной дисфункции нами выявлено не было. В отличие от них, избыточная толщина ПНЖТ ( $>2,12$  см) увеличивает риск выявления почечной дисфункции в 3,05 раза, что позволяет сделать вывод о значимости связи именно толщины ПНЖТ с дисфункцией почек.

Таким образом, из изученных нами депо жировой ткани значимой связью с дисфункцией почек обладает лишь ПНЖТ. Наличие паранефрального ожирения (толщина ПНЖТ  $>2,12$  см) увеличивает риск выявления почечной дисфункции в 3,05 раза.

Учитывая отсутствие связи почечной дисфункции с ОТ и объемом ИТЖТ в обследованной нами когорте, дальнейший анализ нами проводился только в



отношении толщины ПНЖТ. Следует отметить, что большинство проведенных исследований, посвященных данной теме, включали пациентов с ССЗ (ИБС, ХСН) и/или СД 2 типа, которые сами по себе вызывают развитие и прогрессирование нефропатии [14]. Значение ПНЖТ в развитии почечной дисфункции у пациентов без ССЗ и СД не изучалось.

В обследованной когорте нами было установлена более выраженная почечная дисфункция при большей толщине ЖТ в данном эктопическом депо, а также выявлена отрицательная связь между ПНЖТ и СКФ, подтвержденная результатами корреляционного и регрессионного анализа. Схожие результаты получены в ряде исследований [91,179], где была установлена связь между толщиной ПНЖТ и расчетной СКФ. Однако, следует отметить, что в данные исследования были включены пациенты с СД 2 типа, а толщина ПНЖТ определялась с помощью ультразвуковой диагностики, а не МСКТ. Помимо этого, нами обнаружена положительная корреляционная связь толщины ПНЖТ с отношением альбумин/креатинин в моче и уровнем мочевой кислоты, которые также являются маркерами состояния почечной функции. Эти результаты согласуются с работой Luis D Marco и соавт. [180], проведенной с участием 103 пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, в котором также была выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией мочевой кислоты и толщиной ПНЖТ. При этом у пациентов с 4-5 стадиями ХБП отмечались достоверно более высокие значения толщины ПНЖТ. Аналогичные результаты получены в исследованиях, выполненных с участием пациентов с СД 2 типа [91,179]. Отличительной особенностью нашей работы является оценка связей толщины ПНЖТ с функциональным состоянием почек у пациентов с нормальной СКФ или при субклиническом поражении почки [209]. Это подчеркивает важность выявления ПНЖТ для ранней предикции формирования дисфункции почки.

В зависимости от наличия альбуминурии нами были получены достоверно более высокие значения толщины ПНЖТ у пациентов с уровнем альбумин/креатинин мочи >30 мг/г. Альбуминурия является ранним маркером дисфункции почек и ЭД. Схожие результаты получены в исследовании Feng-Chih Shen и соавт. [181]. В

группе 89 пациентов с СД 2 типа была получена положительная корреляционная связь между толщиной ПНЖТ и альбуминурией ( $r = 0,233$ ), помимо этого, толщина ПНЖТ, измеренная методом ультразвуковой диагностики, оказалась достоверно связана с альбуминурией и по данным множественного линейного регрессионного анализа (ОР 19,3; 95% ДИ 2,25-165,00;  $p = 0,01$ ). Отличием данного исследования от нашего является выборка пациентов с СД. Однако, этот факт сильно меняет патогенетическую ситуацию, поскольку СД является мощнейшим фактором, повреждающим сосудистую стенку в целом, и клубочковый аппарат почки в частности.

В нашем исследовании в ходе проведенного регрессионного анализа у обследуемых пациентов была получена значимая связь СКФ с уровнем ХС-ЛПНП и толщиной ПНЖТ. Полученные результаты имеют подтверждение в литературе, так, в исследовании [182] у 14510 мужчин в возрасте 20-60 лет была установлена отрицательная корреляционная связь между СКФ и уровнем ХС-ЛПНП.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о связи толщины ПНЖТ со снижением почечной функции, а также с основными маркерами ухудшения функции почек, такими как СКФ, отношением альбумин/креатинин мочи, что поднимает вопрос необходимости дальнейшего изучения вклада данного ЭЖД в формирование риска развития дисфункции почек.

Использование на практике любого метода диагностики требует решения вопроса о нормативах используемого показателя. Для проведения дальнейшего анализа нами были рассчитаны ориентировочные нормативы толщины ПНЖТ. С этой целью нами был проведен отбор относительно здоровых пациентов путем исключения из общей группы пациентов с ожирением ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), больных АГ и/или получающих антигипертензивную терапию, с дислипидемией ( $ТГ \geq 1,7$  ммоль/л, с ХС-ЛПВП  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин или  $< 1,2$  ммоль/л у женщин) и/или получающих гиполипидемическую терапию. После поправок на ФР группа здоровых лиц составила 34 пациента (10,2% от всей группы обследованных пациентов). За высокий уровень была принята толщина ПНЖТ, превышающая 90<sup>ый</sup> перцентиль в отобранной группе здоровых пациентов. Толщина ПНЖТ менее 90<sup>ого</sup>

процентия рассматривалась как «нормальная» и составила 1,91 см. Ограничением нашей работы является отсутствие возрастного анализа толщины ПНЖТ, что обусловлено относительно небольшим для данной цели размером выборки.

Включенные в наше исследование пациенты были разделены по степени ожирения в зависимости от наличия или отсутствия паранефрального ожирения. На Рисунке 27 представлена частота паранефрального ожирения в зависимости от ИМТ.

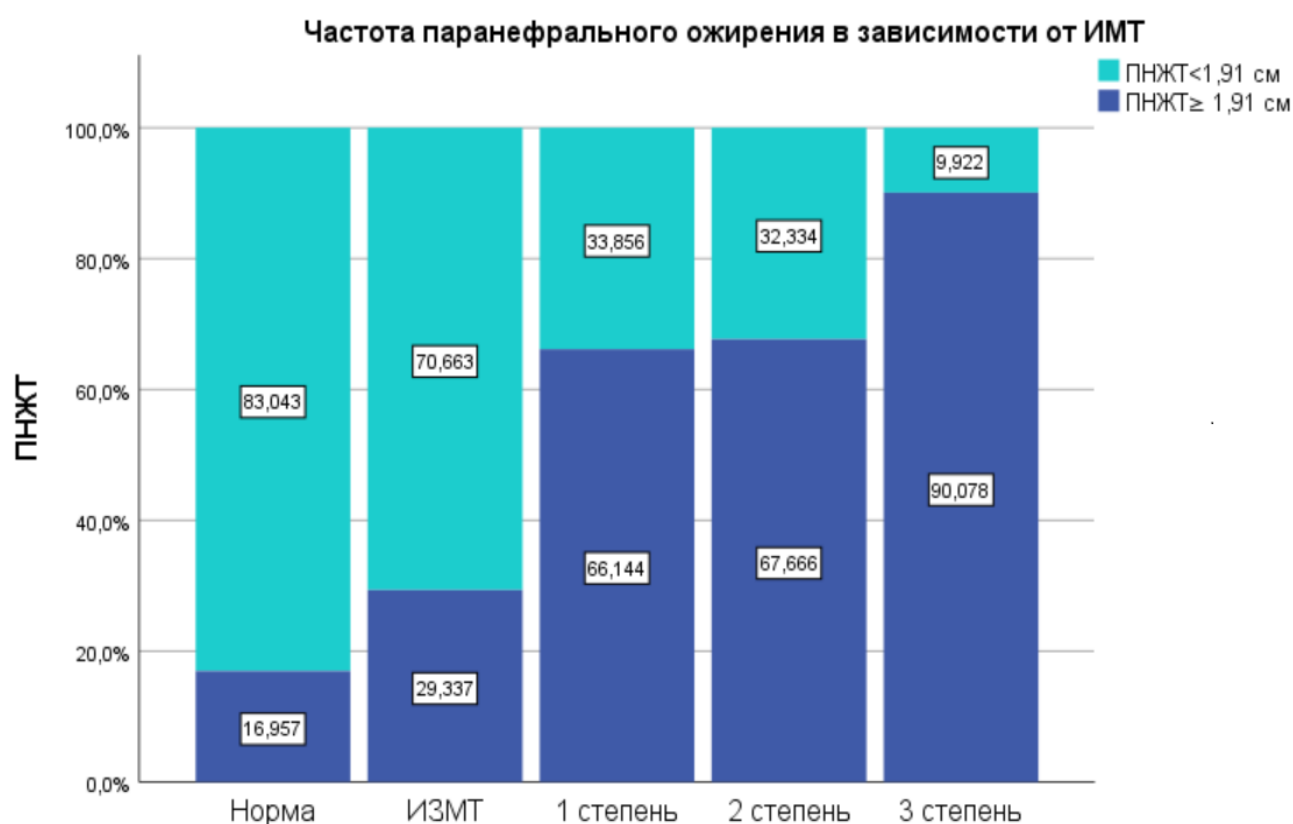


Рисунок 27 – Частота паранефрального ожирения в зависимости от ИМТ ( $\chi^2=19,91$ ,  $p<0,001$ ). Примечание: ПНЖТ- паранефральная ЖТ, ИЗМТ – избыточная масса тела

При более высоком ИМТ была выявлена бóльшая частота паранефрального ожирения с наименьшими значениями у лиц с НМТ (17%) и наибольшими при ожирении 3 степени (90%). Кроме того, паранефральное ожирение может отсутствовать у каждого десятого пациента с морбидным ожирением и, наоборот, выявляться у существенной доли лиц без ожирения: у 17% пациентов с НМТ и у

29% лиц с ИЗМТ. Аналогичных исследований о частоте паранефрального ожирения проведено не было. Имеются данные о сходных трендах в отношении перикардального и периваскулярного ожирения. Так, в диссертационной работе Джафаровой З.Б. 2022г. было также выявлена большая частота избыточных ЭЖД у лиц с более высоким ИМТ. Частота перикардального и периваскулярного ожирения у пациентов с НМТ составляла 17% и 28,6% соответственно при отсутствии данных разновидностей ожирения у части пациентов с ожирением (12,5% и 43,7% соответственно).

Таким образом, можно сделать вывод о наличии в популяции доли лиц со «скрытым» изолированным эктопическим ожирением, которое может не сопровождаться увеличением таких стандартных маркеров ожирения, как ИМТ и ОТ. Это поднимает вопрос о необходимости поиска приемлемых скрининговых маркеров, позволяющих заподозрить наличие эктопического ожирения.

Учитывая, что у 17% с НМТ может быть выявлено паранефральное ожирение, мы предприняли попытку расчета порогового значения толщины ПНЖТ, повышающей риск выявления почечной дисфункции для лиц без внешних маркеров висцерального ожирения, которое составило 1,80 см (ОШ 4,05 AUC=0,796 СО 0,112 95% ДИ 0,569-0,986). Таким образом, мы получили, что уровень СКФ  $<90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у пациентов без внешних признаков висцерального ожирения может быть выявлен и при меньшей толщине ПНЖТ, чем рассчитанный нами норматив. Сходные результаты о более низкой пороговой ОТ для формирования метаболических нарушений и АГ у пациентов без ожирения получены в диссертации Шальной С.А. 2023 г.

Учитывая известные гендерные различия многих антропометрических данных, нами были изучены различия толщины ПНЖТ у мужчин и у женщин. Было получено, что толщина ПНЖТ у мужчин достоверно выше, чем у женщин ( $p=0,0005$ ). Важно отметить тот факт, что исследуемые группы мужчин и женщин были сопоставимы по возрасту и ИМТ, но у мужчин ОТ была достоверно выше, чем у женщин. Сопоставимые результаты были получены в исследовании Yuan Fang и соавт. [183] и в исследовании Favre G. и соавт. [184]. Однако, работа Yuan

Fang и соавт. была выполнена в китайской популяции, имеющей антропометрические особенности. В исследование Favre G. и соавт. была включена меньшая по сравнению с нашей выборка и не производился учет кардиометаболических факторов риска.

С целью определения ориентировочных нормативов толщины ПНЖТ у мужчин и у женщин нами была проведена поправка на факторы риска, группа здоровых лиц составила 34 пациента (16 мужчин и 18 женщин). За высокий уровень была принята толщина ПНЖТ, превышающая 90<sup>ый</sup> перцентиль в отобранной группе здоровых пациентов. Толщина ПНЖТ менее 90<sup>ого</sup> перцентиля рассматривалась как «нормальная» и составила у мужчин 2,06 см, у женщин – 1,71 см. Исходя из полученных нами результатов, нами проведен расчет частоты паранефрального ожирения среди мужчин и женщин. Исходя из наших данных, паранефральное ожирение у мужчин встречалось практически в 2 раза чаще, чем у женщин.

Нами изучена гендерные различия связи толщины ПНЖТ с рядом биохимических маркеров почечной дисфункции. Была получена положительная корреляционная связь толщины ПНЖТ с отношением альбумин/креатин в моче (у мужчин  $r=0,52$ , у женщин  $r=0,44$ ) и уровнем сывороточной мочевой кислоты (у мужчин  $r=0,48$ , у женщин  $r=0,39$ ), и отрицательная корреляционная связь толщины ПНЖТ с уровнем СКФ (у мужчин  $r=-0,58$ , у женщин  $r=-0,42$ ), однако у мужчин эта корреляционная связь была сильнее. В исследовании Yuan Fang и соавт. была получена отрицательная корреляционная связь между толщиной ПНЖТ, измеренной ультразвуковым методом, и уровнем СКФ у пациентов с СД 2 типа, однако после разделения пациентов по гендерному признаку, у мужчин корреляционная связь с СКФ, по-прежнему, осталась значимой ( $r = -0,264$ ,  $p = 0,019$ ), а у женщин отсутствовала ( $r = -0,199$ ,  $p = 0,062$ ). В исследовании также была получена положительная корреляционная связь между толщиной ПНЖТ и сывороточной мочевой кислотой, однако ее гендерные различия не оценивались [183].

С целью оценки пороговых значений толщины ПНЖТ при которой может быть выявлена почечная дисфункция, нами был проведен ROC-анализ. Было получено,

что у мужчин риск выявления почечной дисфункции увеличивается в 4,16 раз при повышении толщины ПНЖТ  $> 2,20$  см, а у женщин в 2,45 раз при повышении толщины ПНЖТ  $> 1,80$  см.

Таким образом, нами получены гендерные нормативы толщины ПНЖТ: для мужчин 2,06 см, для женщин – 1,71 см, а при повышении толщины ПНЖТ  $> 2,20$  см у мужчин и  $> 1,80$  см у женщин риск выявления почечной дисфункции увеличивается в 4,16 и 2,45 раз у мужчин и женщин соответственно

Факт того, что паранефральное ожирение может выявляться у пациентов без внешних признаков висцерального ожирения, но при этом все равно связано с метаболически неблагоприятным статусом, поднимает вопрос о поиске оптимального метода, позволяющего диагностировать или заподозрить наличие увеличенной толщины ЖТ в данном ЭЖД для использования в ежедневной клинической практике.

Основным методом выявления ЭЖД является МСКТ, которая позволяет точно верифицировать и измерять толщину и объем жировых депо различной локализации, однако, учитывая стоимость данного метода и риски, сопряженные с его использованием в рутинной врачебной практике, его применение в качестве скринингового метода ограничено. Однако, в ежедневной клинической практике для диагностики ожирения разработаны и широко применяются различные антропометрические индексы.

Для диагностики ожирения наиболее часто используются ИМТ и ОТ, реже ОТ/ОБ, ОТ/рост. Разработаны более сложные антропометрические измерения, в том числе SAD, индексы, включающие в свою формулу биохимические параметры (VAI), для определения состава тела используются специальные инструментальные методы исследования – биоимпедансометрия. Большинство из вышеперечисленных показателей являются доступным в повседневной практике, не сопряжены с рисками для пациента и не требуют дополнительных временных и материальных затрат. Однако, возникает вопрос о необходимости тестирования их для оценки их значимости в выявлении паранефрального ожирения.

В доступной литературе имеются данные о наличии связи таких антропометрических показателей таких, как ИМТ [120,185], ОТ [121,186] и ОТ/рост [120,121,187] с развитием почечной дисфункции, а также с неблагоприятными исходами у пациентов с ХБП. Однако, большинство этих работ (4 из 5) выполнены в азиатской популяции, которая, как известно, имеет особенности антропометрических показателей.

Несмотря на информативность антропометрических методов в отношении диагностики подкожного ожирения, их значимость для выявления ЭЖД не так очевидна [188]. Имеются немногочисленные зарубежные публикации о взаимосвязи толщины ПНЖТ с индексами ожирения. В работе Geraci G. с соавт. включающая 296 пациентов с АГ, была проанализирована связь толщины ПНЖТ с такими показателями, как ИМТ, ОТ, ОТ/рост [189]. В исследовании была получена положительная корреляционная связь толщины ПНЖТ с ИМТ ( $r=0,484$ ), ОТ ( $r=0,461$ ), ОТ/рост ( $r=0,353$ ) и BSA ( $r=0,420$ ). В исследовании Ricci MA с соавт. проводилась оценка взаимосвязи ПНЖТ с ИМТ и ОТ у 284 пациентов с морбидным ожирением более молодого по сравнению с нашей когортой возраста (средний возраст пациентов - 44 года), из которых 126 пациентам было проведено бариатрическое хирургическое вмешательство. Коэффициенты корреляции в данном исследовании составили  $r=0,396$  для связи толщины ПНЖТ с ИМТ и  $r=0,468$  – с ОТ [190]. Однако в этом исследовании толщина ПНЖТ измерялась ультразвуковым методом, который обладает меньшей точностью, а также оператороспецифичностью при сравнении с МСКТ, используемой в нашей работе. Тем не менее, в нашем исследовании получены сопоставимые результаты корреляционного анализа. Наиболее высокие коэффициенты корреляции были получены для SAD ( $r=0,58$ ), BSA ( $r=0,58$ ) и ОТ ( $r=0,57$ ), в то время как для ИМТ он был ниже ( $r=0,43$ ). Во многих литературных источниках обсуждается тот факт, что ИМТ не отражает истинный объем ЖТ в организме [126, 127] и не позволяет ранжировать пациентов по уровню распространенности метаболических факторов риска ССЗ [128]. Рядом зарубежных авторов высказывалось мнение, что такие индексы как ОТ и ОТ/рост превосходят ИМТ в качестве скринингового метода

оценки риска кардиометаболических нарушений и ХБП [131,132], что подтверждается и результатами нашего исследования о более высоких корреляционных связях данных индексов с толщиной ПНЖТ. Кроме того, как нами было показано, НМТ, определенная по данным ИМТ не позволяет полностью исключить наличие паранефрального ожирения.

В обследованной нами когорте отсутствовала достоверная корреляционная связь толщины ПНЖТ с BAI и VAI. В литературе данные индексы и ранее подвергались критике. Так, в работе Elizalde-Barrera CI с соавт. с участием 268 пациентов было показано, что уровень триглицеридов и показатель ОТ/рост представляют собой более точные маркеры нарушения толерантности к глюкозе, чем VAI и BAI [123]. Freedman DS с соавт. в своем исследовании, в котором были проанализированы данные более 1000 человек, также подвергают критике индекс BAI. Авторами было показано, что данный показатель менее точен при сравнении с ИМТ, ОТ и ОБ для выявления ожирения [124], что согласуется с полученными нами результатами.

Для оценки чувствительности и специфичности различных антропометрических параметров для диагностики повышенной толщины ПНЖТ нами был проведен ROC-анализ с расчетом чувствительности и специфичности этих индексов. Учитывая различный пороговый уровень для диагностики паранефрального ожирения у мужчин и женщин, оценка проводилась в зависимости от гендерной принадлежности. Пороговые значения антропометрических индексов для диагностики паранефрального ожирения представлены в Таблице 22.

Таблица 23 – Пороговые значения антропометрических индексов ожирения для диагностики паранефрального ожирения

<b>Показатель</b>	<b>Пол</b>	<b>Пороговое значение</b>	<b>Чувствительность, %</b>	<b>Специфичность, %</b>
Вес, кг	мужчины	90,5	56,0	79,9



Продолжение Таблицы 23

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

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОТ/рост – отношение окружности талии к росту, SAD – сагиттальный абдоминальный диаметр, BFP – процент жира в организме, BSA – площадь поверхности тела.

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 ОТ и SAD. В некоторых работах получены сопоставимые с нашими результаты о более высокой диагностической ценности ОТ и SAD по сравнению с ИМТ. Так, в исследовании Pouliot M. С. в своем исследовании с участием 151 пациента получили, что для диагностики интраабдоминальной ЖТ наиболее предпочтительны индексы ОТ и SAD, а не ОТ/ОБ, и что повышение  $ОТ > 100$  см и  $SAD > 25$  см, может быть связано с «атерогенными» метаболическими нарушениями [191]. В исследовании Hua Xiao и соавт. было получено, что повышенные значения SAD связаны с увеличением риска по Фрамингемской шкале у недиализных пациентов с ХБП [192], а M. Zamboni и соавт. продемонстрировали возможность использования индекса SAD для диагностики висцерального ожирения [193]. В мета-анализе Rabkin S.W. также было показано, что висцеральная ЖТ эктопических жировых депо имеет наиболее высокую корреляционную связь с ОТ [194].

Накоплено немало свидетельств преимуществ ОТ и SAD для выявления висцеральной ЖТ, однако, исследований оценки приемлемости антропометрических индексов для выявления именно ПНЖТ ранее не проводилось.

Таким образом, не все антропометрические индексы демонстрируют достоверные связи с изученным эктопическим депо жировой ткани. Наиболее чувствительными и специфичными для выявления избыточного объема ПНЖТ являются ОТ и SAD.

Нами была изучена связь толщины ПНЖТ с метаболическими параметрами и ожирением. Оказалось, что толщина ПНЖТ была достоверно ниже у пациентов с НМТ ( $p=0,0002$ ) и ИЗМТ ( $p=0,006$ ) при сравнении с пациентами с ожирением. При анализе толщины ПНЖТ в зависимости от степени ожирения достоверных различий выявлено не было. Также были обнаружены достоверные различия толщины ПНЖТ у пациентов с МЗО и МНЗО ( $p=0,03$ ). В исследовании Alex R Chang [195] было показано, что при ожирении наблюдается снижение почечной функции независимо от его фенотипа, однако МНЗО было сильнее связано со

снижением почечной функции, что согласуется с полученными нами результатами. Была получена положительная корреляционная связь толщины ПНЖТ с уровнем глюкозы ( $r=0,43$ ) и уровнем ТГ ( $r=0,33$ ). Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о взаимосвязи ПНЖТ с основными диагностическими критериями ожирения, а также с фенотипом ожирения. Этот факт поднимает вопрос о необходимости дальнейшего изучения вклада ПНЖТ в формирование развития ССЗ.

Нами проанализирована связь толщины ПНЖТ с АГ и параметрами, отражающими состояние сосудистой стенки. Были получены достоверные различия толщины ПНЖТ у пациентов с АГ и нормотензивных лиц ( $p=0,005$ ). Хорошо известно, что висцеральное ожирение связано с развитием АГ. G. De Pergola с соавт. [92] установили наличие положительной корреляционной связи между толщиной ПНЖТ и средним значением диастолического АД при 24-часовом мониторинге у пациентов с избыточным весом и ожирением. В другом исследовании с участием 284 пациентов с морбидным ожирением было показано, что накопление околопочечного жира может способствовать развитию АГ [196]. По данным японских авторов, увеличение объема ЖТ в проекции почечного синуса является предиктором быстрого прогрессирования атеросклероза, АГ и коронарной кальцификации [94]. Помимо оценки связи с АГ изучена связь толщины ПНЖТ с такими сосудистыми параметрами, как RI, отражающим эластичность сосудистой стенки, SI (показатель, отражающий жесткость сосудистой стенки) и индексом аугментации  $\Delta p$ . Выявлена достоверная отрицательная связь толщины ПНЖТ и RI ( $p=-0,34$ ), отражающим эластичность сосудистой стенки. Это подтверждается экспериментальными данными о стимуляции развития ЭД почечной артерии периренальным жиром у свиней [89].

Как и любая висцеральная ЖТ, ПНЖТ считается высоко активной гуморальной тканью. Для оценки секреторной активности ПНЖТ в нашей работе были изучены уровни мочевых концентраций NGAL и провоспалительного цитокина MCP-1. В работах как отечественных, так и зарубежных авторов была представлена взаимосвязь мочевой концентрации NGAL [157,197,198] и MCP-1 [157,199] с

развитием почечной дисфункции. Основным источником MCP-1 являются моноциты/макрофаги [200], экспрессию MCP-1 активно стимулируют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , LPS (липополисахарид) и GM-CSF [201]. Поэтому данный белок активно используется в качестве маркера воспалительных почечных патологиях: при хроническом гломерулонефрите [159], волчаночном нефрите [160], кроме того, установлена высокая информативность (чувствительность и специфичность) показателя MCP-1 в моче в качестве маркера интерстициального фиброза и его прогностического значения в определении прогноза хронического гломерулонефрита [159].

Известен факт развития неиммунной гломерулопатии при АГ с явлениями внутриклубочковой гипертензии, которая в первую очередь проявляется гиперfiltrацией. Наша когорта пациентов была во многом представлена лицами с избыточной массой тела и ожирением. Любая висцеральная ткань и ПНЖТ в том числе активно секретирует адипокины и цитокины, среди которых: адипонектин, лептин, резистин, ФНО- $\alpha$ , висфатин, ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  [202]. В связи с этим было высказано предположение и протестирована идея о том, что при АГ и ожирении может присутствовать и воспалительный компонент поражения клубочкового аппарата почки, для чего нами была оценена мочевая экскреция данного белка. В почках NGAL экспрессируется в петле Генле и клетках собирательного канальца [203]. В литературных источниках описано использование данного белка для ранней диагностики ХБП [157]. Согласно исследованию Gharishvandi F., с соавт. уровень NGAL в сыворотке крови показал более высокую диагностическую ценность для диагностики ранних стадий ХБП, чем сывороточный уровень цистатина С и креатинина [156]. В зависимости от стадии ХБП были получены достоверные различия мочевых концентраций MCP-1 ( $p=0,04$ ) и NGAL ( $p=0,04$ ) у пациентов с 1 и 3 стадией ХБП, что согласуется с литературными данными о связи этих мочевых маркеров с поражением клубочкового аппарата почки. В исследовании Xiang GD и соавт. с участием 240 пациентов были получены схожие результаты: концентрация NGAL в моче тесно коррелировала с ХБП различной степени тяжести [155]. Следует подчеркнуть, что абсолютных значения MCP-1 и

NGAL в нашей когорте были существенно ниже, полученных у пациентов с хроническим гломерулонефритом [159], но в целом совпадало с результатами в группах с тубулоинтерстициальным повреждением при АГ [162].

В нашем исследовании была получена положительная корреляционная связь толщины ПНЖТ с мочевой концентрацией NGAL ( $r=0,53$ ) и MCP-1 ( $r=0,46$ ). Эти результаты согласуются с данными о том, что ПНЖТ является источником провоспалительных цитокинов и играет роль в развитии почечной дисфункции. Кроме этого, при сравнении концентраций MCP-1 ( $p=0,028$ ) и NGAL ( $p=0,002$ ) у пациентов с нормальной толщиной ПНЖТ и паранефральным ожирением, были получены достоверные различия, которые свидетельствуют о связи паранефрального ожирения со снижением почечной функции и согласуются с проведенными ранее исследованиями [204]. Также были найдены различия концентраций MCP-1 ( $p=0,014$ ) и NGAL ( $p=0,04$ ) в зависимости от фенотипа ожирения. В исследовании Alex R Chang [195] было получено, что при ожирении наблюдается снижение почечной функции независимо от его фенотипа, однако МНЗО было сильнее связано со снижением почечной функции.

Таким образом, полученные данные подтверждают нашу концепцию не только о гемодинамическом, но и гуморальном повреждении клубочка при АГ и ожирении, что проявляется более высокой мочевой экскрецией маркеров воспаления и повреждения почки у лиц с паранефральным ожирением. В пользу неблагоприятных эффектов ПНЖТ в отношении сосудистой стенки свидетельствует наличие отрицательной связи между толщиной ПНЖТ и индексом резистентности RI, а также его более низкий уровень у лиц с паранефральным ожирением, что отражает нарушение эластических свойств сосудистой стенки и возможно делает свой вклад в поражение сосудистой стенки почечных клубочков наряду с внутриклубочковой гипертензией и гиперфилтрацией, свойственным АГ и ожирению.

Таким образом, наличие избыточной ПНЖТ следует рассматривать не только как компонент глобального ожирения, но и как изолированную форму ожирения, которая несмотря на отсутствие внешних стигм сопровождается метаболическими

и гуморальными последствиями, свойственными висцеральному ожирению. Наличие избыточной ПНЖТ сопряжено со снижением СКФ и повышением соотношения альбумин/креатинин. Выявление паранефрального ожирения как прямыми методами визуализации ЖТ, так и опосредованно с помощью наиболее чувствительных и специфичных антропометрических индексов может позволить уточнить метаболический статус пациента и сформировать более персонализированную траекторию профилактики развития у него осложнений ожирения.

## 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 интраабдоминальной 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  $\geq 300$  мг/сут толщина ПНЖТ достоверно выше, чем при 1 стадии и при экскреции альбумина  $< 300$  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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ- артериальная гипертензия  
АД- артериальное давление  
ВЖТ- висцеральная жировая ткань  
ЖТ- жировая ткань  
ИБС- ишемическая болезнь сердца  
ИЗМТ- избыточная масса тела  
ИЛ-1 $\beta$ - интерлейкин- 1 $\beta$   
ИЛ-6- интерлейкин- 6  
ИМТ- индекс массы тела  
ИР- инсулинорезистентность  
ИТЖТ- интраабдоминальная жировая ткань  
МЗО- метаболически здоровое ожирение  
МНЗО- метаболически нездоровое ожирение  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
МС- метаболический синдром  
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  
ПЖТ- подкожная жировая ткань  
ПНЖТ- паранефральная жировая ткань  
РААС - ренин - ангиотензин - альдостероновая система  
СД- сахарный диабет  
СЖК- свободные жирные кислоты  
СКФ- скорость клубочковой фильтрации  
СН- сердечная недостаточность

ССЗ- сердечно- сосудистые заболевания

ССО- сердечно-сосудистые осложнения

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФНО- $\alpha$ - фактор некроза опухоли- $\alpha$

ФП- фибрилляция предсердий

ФР- фактор риска

ХБП- хроническая болезнь почек

ХС- холестерин

ХС-ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС-ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ЭД- эндотелиальная дисфункция

ЭЖД- эктопические жировые депо

AUC- площадь по кривой

BAI- индекс ожирения тела

BFP- процент жира в организме

BSA- площадь поверхности тела

MCP-1- моноцитарный хемоаттрактантный протеин

NGAL- липокалин- 2

SAD- сагиттальный абдоминальный диаметр

UCP-1- разобщающий белок-1

VAI- индекс висцерального ожирения

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. WHO. Obesity and overweight / WHO // Fact sheet. – 2015. – №311. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения 13.04.2022). Доступна на WHO.
2. Centers for Disease Control and Prevention. National Chronic Kidney Disease Fact Sheet // Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. – 2014. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/144177687.pdf> (дата обращения 13.04.2022). Доступна на CORE.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. (Suppl.)*. – 2013. – Vol. 3. – P. 259–305.
4. Национальные рекомендации Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / Г.П. Арутюнов, С.А. Бойцов, А.С. Галявич [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – Т. 8 – № 112. – С. 7–37.
5. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes / R. Middleton, R. Foley, J. Hegarty [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2006. – Vol. 21. – № 1. – P. 88–92.
6. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients / J. Segura, J. Garcia-Donair, M. Praga [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2006. – Vol. 17. – № 2. – P. 136–140.
7. Renal Data System: USRDS annual report, 2021: база данных. URL: <https://adr.usrds.org> (дата обращения 13.04.2022). Режим доступа: открытый доступ.
8. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community / G. Manjunath, H. Tighiouart, H. Ibrahim [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2003. – Vol. 41. – № 1. – P. 47–55.
9. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021

- Update: A Report From the American Heart Association / S. Virani, A. Alonso, H.J. Aparicio [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – № 8. – P. 254–743.
10. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease / N. Bansal, D. Fan, C.Y. Hsu [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – № 5. – P. 569–574.
11. Chronic kidney disease measures and the risk of abdominal aortic aneurysm / Matsushita K., Kwak L., Ballew S.H. [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 279. – P. 107–113.
12. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis / W.G. Goodman, J. Goldin, B.D. Kuizon [et al.] // *N Engl J Med*. – 2000. – Vol. 342. – № 20. – P. 1478–1483.
13. Pippias, M. The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2014: a summary / M. Pippias // *Clin Kidney J*. – 2017. – Vol. 10. – № 2. – P. 1–10.
14. Бобкова, И.Н. Поражение почек при ожирении: варианты течения, механизмы развития / И.Н. Бобкова, С.С. Гуссаова, Е.В. Ставровская // *Терапия*. – 2019. – Vol. 6. – № 32. – С. 87–93.
15. WHO. Obesity and overweight. Report of a WHO Consultation on Obesity / WHO // *Technical report Series*. – 2016. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения 16.04.2022). Доступна на WHO.
16. WHO. Global Health Observatory Data Repository / WHO // *Technical report Series*. – 2013. URL: <https://www.who.int/data/gho> (дата обращения 16.04.2022). Доступна на WHO.
17. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Ю.Е. Ефремова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова [и др.] // *Системные гипертензии*. – 2017. – Т. 14. – № 1. – С. 6–11.
18. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Е.В. Шляхто, С.В.

Недогода, А.О. Конради [и др] // Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Ассоциация клинических фармакологов. – 2017. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie\\_klin\\_rek\\_proekt](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt) (дата обращения 10 июня 2021).

19. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis / S. Mottillo, K.B. Filion, J. Genest [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – № 14. – P. 1113–1132.

20. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study / H.B. Hubert, M. Feinleib, P.M. McNamara [et al.] // Circulation. – 1983. – Vol. 67. – № 5. – P. 968–977.

21. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis / D.P. Guh, W. Zhang, N. Bansback [et al.] // BMC Public Health. – 2009. – Vol. 9. – № 1. – P. 9–88.

22. Куликов, В.А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза / В.А. Куликов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 11. – № 2. – С.16–22.

23. Factors associated with the prevalence of hypertension in the southeastern United States: insights from 69,211 blacks and whites in the Southern Community Cohort Study / U.K. Sampson, T.L. Edwards, E. Jahangir [et al.] // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2014. – Vol. 7. – № 1. – P. 33–54.

24. Драпкина, О. М. Бурая жировая ткань - новая мишень борьбы с ожирением? / О.М. Драпкина, О.Т. Ким // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Vol. 20. – № 5. – С. 134–138.

25. Белая и бурая жировые ткани: взаимодействие со скелетной мышечной тканью / О.Д. Мяделец, В.О. Мяделец, И.С. Соболевская [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2014. – Vol. 13. – № 5. – С. 32–45.

26. Вавилова, Т.П. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний / Т.П. Вавилова, А.П. Плетень, Р.К. Михеев // Вопросы питания. – 2017. – Vol. 82. – № 2. – С. 5–13.

27. Brown and Beige Adipose Tissue and Aging / E. Zoico, S. Rubele, A. De Caro [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 1–37.
28. BMP8 and activated brown adipose tissue in human newborns / A. Urisarri, I. González-García, Á. Estévez-Salguero [et al.] // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 1–13.
29. Moonen, M.P. Human brown adipose tissue: Underestimated target in metabolic disease? / M.P. Moonen, E.B. Nascimento, W.D. van Marken Lichtenbelt // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* – 2019. – Vol. 1864. – № 1. – P. 104–112.
30. Brown Adipose Tissue Activation Is Linked to Distinct Systemic Effects on Lipid Metabolism in Humans / M. Chondronikola, E. Volpi, E. Børsheim [et al.] // *Cell Metab.* – 2016. – Vol. 23. – № 6. – P. 1200–1206.
31. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue / M.C. Zingaretti, F. Crosta, A. Vitali [et al.] // *FASEB J.* – 2009. – Vol. 23. – № 9. – P. 3113–3120.
32. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity / M. Saito, Y. Okamatsu-Ogura, M. Matsushita [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58. – № 7. – P. 1526–1531.
33. Differences in the metabolic status of healthy adults with and without active brown adipose tissue / Q. Zhang, H. Ye, Q. Miao [et al.] // *Wien Klin Wochenschrift.* – 2013. – Vol. 125. – № 21. – P. 687–695.
34. Brown and Beige Adipose Tissue and Aging / E. Zoico, S. Rubele, A. De Caro [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – P. 1–10.
35. Young, P. Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse / P. Young, J.R. Arch, M. Ashwell // *FEBS Lett.* – 1984. – Vol. 167. – № 1. – P. 10–14.
36. Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells / L.Z. Sharp, K. Shinoda, H. Ohno [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – № 11. – P. 1-10.
37. Park, A. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells / A. Park // *WJSC.* – 2014. – Vol. 6. – № 1. – P. 33–42.

38. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани / Е.О. Кокшарова, А.Ю. Майоров, М.В. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. – Vol. 17. – № 4. – С. 5–15.
39. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity / S. Fujioka, Y. Matsuzawa, K. Tokunaga [et al.] // Metabolism. – 1987. – Vol. 36. – №1. – P. 54–59.
40. Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K, and tritium / L. Sjostrom, H. Kvist, A. Cederblad [et al.] // American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. – 1986. – Vol. 250. – № 6. – P. 736–774.
41. Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний: роль локальных жировых депо / М.О. Азимова, Н.В. Блинова, Ю.В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – Vol. 15. – № 6. – С. 39–43.
42. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска / Г.А. Чумакова, Т. Ю. Кузнецова, М. А. Дружилов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Vol. 23. – № 5. – С. 7–14.
43. Differences in Adiponectin Protein Expression: Effect of Fat Depots and Type 2 Diabetic Status / F.M. Fisher, P.G. McTernan, G. Valsamakis [et al.] // Horm Metab Res. – 2002. – Vol. 34. – № 11. – P. 650–654.
44. Титов, В.Н. Ожирение — патология адипоцитов: число клеток, объем артериального русла, локальные пулы циркуляции in vivo, натрийуретические пептиды и артериальная гипертензия / В.Н. Титов, В.А. Дмитриев // Трансляционная медицина. – 2015. – Vol. 1. – С. 26–38.
45. Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular risk profile in patients with hypertension / M. Thoenes, J.C. Reil, B.V. Khan [et al.] // Vasc Health Risk Manag. – 2009. – Vol. 5. – P. 577–585.
46. Association of visceral fat area with chronic kidney disease and metabolic syndrome risk in the general population: analysis using multi-frequency bioimpedance / S.H. Kang, K.H. Cho, J.W. Park [et al.] // Kidney Blood Press Res. – 2015. – Vol. 40. – № 3. – P. 223–230.

47. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis / T. Ito, K. Nasu, M. Terashima [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2012. – Vol. 13. – № 5. – P. 408–415.
48. Visceral adipose tissue influences on coronary artery calcification at young and middle-age groups using computed tomography angiography / R. Abazid, M. Kattea, S. Sayed [et al.] // *Avicenna Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 5. – № 3. – P. 83–88.
49. Периваскулярная жировая ткань и методы ее неинвазивной оценки / А.Н. Коков, Н.К. Брель, В.Л. Масенко [и др.] // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2020. – №3. – С. 115–122.
50. Lohn, M. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor / M. Lohn // *The FASEB Journal*. – 2002. – Vol. 16. – № 9. – P. 1057–1063.
51. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? / Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, Л.В. Квиткова [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. – 2017. – Vol. 14. – № 2. – С. 3–8.
52. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives / F. Natale, M. Tedesco, R. Mocerino // *Eur. J. Echocardiography*. – 2009. – Vol. 10. – № 4. – P. 549–555.
53. Association of Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation / C.Y. Chu, W.H. Lee, P.C. Hsu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95. – № 11. URL: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/03150/Association\\_of\\_Increased\\_Epicardial\\_Adipose\\_Tissue.6.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/03150/Association_of_Increased_Epicardial_Adipose_Tissue.6.aspx) (дата обращения: 18.03.2022). Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.
54. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S.S. Mahmood, D. Levy, R.S. Vasan [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – № 9921. – P. 999–1008.
55. Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications / G. Iacobellis, H. J. Willens // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22. – № 12. – P. 1311–1319.



56. Marchington, J.M. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, foetal development and biochemical properties / J.M. Marchington, C.A. Mattacks, C.M. Pond // *Comp Biochem Physiol.* – 1989. – Vol. 94B. – P. 225–232.
57. Automated quantitation of pericardiac fat from noncontrast CT / D. Dey, Y. Suzuki, S. Suzuki, [et al.] // *Investigative radiology.* – 2008. – Vol. 43. – №. 2. – P. 145–153.
58. Pericardial, But Not Hepatic, Fat by CT Is Associated With CV Outcomes and Structure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / R.V. Shah, A. Anderson, J. Ding [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2017. – Vol. 10. – № 9. – P. 1016–1027.
59. Бондаренко, В.М. Ультразвуковая диагностика локальных жировых депо у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / В.М. Бондаренко, С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко // *Вестник ВГМУ.* – 2019. – Т. 18. – №5. – С. 84–98.
60. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / J. Ding, F.C. Hsu, T.B. Harris [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2009. – Vol. 90. – №3. – P. 499–504.
61. Regional differences in perivascular adipose tissue impacting vascular homeostasis / M. Gil-Ortega, B. Somoza, Y. Huang [et al.] // *Trends in Endocrinology & Metabolism.* – 2015. – Vol. 26. – № 7. – P. 367–375.
62. Siegel-Axel, D.I. Perivascular adipose tissue: a unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome / D.I. Siegel-Axel, H.U. Häring // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* – 2016. – Vol. 17. – №.1. – P. 51–60.
63. Perivascular fat, AMP activated protein kinase and vascular diseases / T.A. Almagro, M.A. Ewart, I.P. Salt [et al.] // *British Journal of Pharmacology.* – 2014. – Vol. 171. – №. 3. – P. 595–617.
64. Szasz, T. Perivascular adipose tissue: more than just structural support / T. Szasz, R.C. Webb // *Clinical science.* – 2012. – Vol. 122. – № 1. – P. 1–12.
65. Marx, W.J. Renal fascia: its radiographic importance / W.J. Marx, S.K. Patel // *Urology.* – 1979. – № 13. – P. 1–7.

66. Novel insight into perirenal adipose tissue: A neglected adipose depot linking cardiovascular and chronic kidney disease / N. Huang, E.W. Mao, N.N. Hou [et al.] // *World J Diabetes*. – 2020. – Vol. 11. – № 4. – P. 115–125.
67. Possible function of human brown adipose tissue as suggested by observation on perirenal brown fats from necropsy cases of variable age groups / Y. Tanuma, M. Ohata, T. Ito [et al.] // *Arch Histol Jpn*. – 1976. – Vol. 39. – P. 117–145.
68. The occurrence of brown adipose tissue in perirenal fat in Japanese / Y. Tanuma, M. Tamamoto, T. Ito [et al.] // *Arch Histol Jpn*. – 1975. – Vol. 38. – P. 43–70.
69. A large proportion of mediastinal and perirenal visceral fat of Siberian adult people is formed by UCP1 immunoreactive multilocular and paucilocular adipocytes / A. Efremova, M. Senzacqua, W. Venema // *J Physiol Biochem*. – 2020. – Vol. 76. – №2. – P. 185–192.
70. The significance of the renal capsular arteries / M.A. Meyers, R.M. Friedenber, M.C. King [et al.] // *Br J Radiol*. – 1967. – Vol. 40. – №480. – P. 949–956.
71. Fetal topographical anatomy of the upper abdominal lymphatics: its specific features in comparison with other abdominopelvic regions / J.H. Kim, E.H. Han, Z.W. Jin [et al.] // *Anat Rec (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 295. – № 1. – P. 91–104.
72. Liu, B.X. Perirenal Fat: A Unique Fat Pad and Potential Target for Cardiovascular Disease / B.X. Liu, W. Sun, X.Q. Kong // *Angiology*. – 2019. – Vol. 70. – № 7. – P. 584–593.
73. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity / J.R. Weisinger, R.L. Kempson, F.L. Eldridge // *Ann Intern Med*. – 1974. – Vol. 81. – № 4. – P. 440–447.
74. Body mass index and risk for end-stage renal disease / C.Y. Hsu, C.E. McCulloch, C. Iribarren [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2006. – Vol. 144. – № 1. – P. 21–28.
75. Othman, M. Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study / M. Othman, B. Kawar, A.M. El Nahas // *Nephron Clin Pract*. – 2009. – Vol. 113. – № 1. – P. 16–23.
76. Microalbuminuria and obesity: impact on cardiovascular disease and mortality / K.P. Klausen, H.H. Parving, H. Scharling [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2009. – Vol. 71. – № 1. – P. 40–45.

77. Obesity and risk for chronic renal failure / E. Ejerblad, C.M. Fored, P. Lindblad // *J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – № 6. – P. 1695–1702.
78. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic / C.P. Kovesdy, S.L. Furth, C. Zoccali [et al.] // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 91. – № 2. – P. 260–262.
79. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis / V. D'Agati, A. Chagnac, A. de Vries [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* – 2016. – Vol. 12. – № 8. – P. 453–471.
80. Tianhua, X. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment / X. Tianhua, S. Zitong, Y. Li // *Front Med.* – 2017. – Vol. 11. – № 3. – P. 340–348.
81. The Renal Pathology of Obesity / N. Tsuboi, Y. Okabayashi, A. Shimizu [et al.] // *Kidney Int Rep.* – 2017. – Vol. 2. – № 2. – P. 251–260.
82. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy / C.M. Chen, Z. Liu, C.H. Zeng [et al.] // *AJKD.* – 2006. – Vol. 48. – № 5. – P. 772–779.
83. Obesity-related glomerulopathy and podocyte injury: a mini review / M. Camici, F. Galetta, N. Abraham [et al.] // *Front Biosci (Elite Ed).* – 2017. – Vol. 4. – № 3. – P. 1058–1070.
84. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. [и др.] // *Системные гипертензии.* – 2015. – Т. 12. – № 3. – С. 19–24.
85. Ковесди, Ч. Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемии / Ч. Ковесди., С. Фурс., К. Зоккали // *Нефрология* – 2017. – Т. 21. – №2. – С. 10–19.
86. Redon J. The kidney in obesity / J. Redon, E. Lurbe // *Curr Hypertens Rep.* – 2015. – Vol. 17. – № 6. – P. 557–567.
87. Halberg, N. The adipocyte as an endocrine cell / N. Halberg, I. Wernstedt-Asterholm, P.E. Scherer // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2008. – Vol. 37. – № 3. – P. 753–768.

88. ERA-EDTA Working Group Diabetes. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease / A.P. de Vries, P. Ruggenenti, X.Z. Ruan // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2. – № 5. – P.417–426.
89. Perirenal Fat Promotes Renal Arterial Endothelial Dysfunction in Obese Swine through Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  / S. Ma, X.Y. Zhu, A. Eirin [et al.] // *J. Urol.* – 2016. – Vol. 195. – № 4. – P. 1152–1159.
90. Perirenal fat thickness is associated with metabolic risk factors in patients with chronic kidney disease / L.D. Marco, J. Salazar, M. Cortez // *Kidney Res Clin Pract.* – 2019. – Vol. 38. – № 3. – P. 365–372.
91. Para- and perirenal fat thickness is an independent predictor of chronic kidney disease, increased renal resistance index and hyperuricaemia in type-2 diabetic patients / O. Lamacchia, V. Nicastro, D. Camarchio [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – № 3. – P. 892–898.
92. Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects / G. De Pergola, N. Campobasso, A. Nardecchia [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2015. – Vol. 15. – P.108.
93. Morbid obesity and hypertension: The role of perirenal fat / M.A. Ricci, M. Scavizzi, S. Ministrini [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2018. – Vol. 20. – № 10. – P. 1430–1437.
94. Renal sinus fat volume on computed tomography in middle-aged patients at risk for cardiovascular disease and its association with coronary artery calcification / Y. Murakami, Y. Nagatani, M. Takahashi [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 246. – P. 374–381.
95. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease / M.E. Hall, J.M. do Carmo, A.A. da Silva // *Int J Nephrol Renovasc Dis.* – 2014. – Vol. 7. – P. 75–88.
96. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease / J.E. Hall, E.D. Crook, D.W. Jones // *Am J Med Sci.* – 2002. – Vol. 324. – № 3. – P. 127–137.

97. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases / J.P. Montani, J.F. Carroll, T.M. Dwyer [et al.] // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2004. – Vol. 28. – № 4. – P. 58–65.
98. Perirenal fat associated with microalbuminuria in obese rats / N. Hou, F. Han, M. Wang [et al.] // *Int Urol Nephrol.* – 2014. – Vol. 46. – № 4. – P. 839–845.
99. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors / D.J. Rea, J.K. Heimbach, J.P. Grande [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – №9. – P. 1636–1641.
100. Loss of biliverdin reductase-A promotes lipid accumulation and lipotoxicity in mouse proximal tubule cell / S.O. Adeosun, D.M. Gordon, M.F. Weeks [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2018. – Vol. 315. – №2. – P. 323–331.
101. Sun, X. High FFA levels related to microalbuminuria and uncoupling of VEGF-NO axis in obese rats / X. Sun, Y. Yu, L. Han // *Int Urol Nephrol.* – 2013. – Vol. 45. – №4. – P. 1197–1207.
102. Protective effects of adiponectin on uncoupling of glomerular VEGF-NO axis in early streptozotocin-induced type 2 diabetic rats / N. Hou, N. Huang, F. Han [et al.] // *Int Urol Nephrol.* – 2014. – Vol. 46. – №10. – P. 2045–2051.
103. Katsiki, N. Abnormal Peri-Organ or Intra-organ Fat (APIFat) Deposition: An Underestimated Predictor of Vascular Risk? / N. Katsiki, V.G. Athyros, D.P. Mikhailidis // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2016. – Vol. 14. – P. 432–441.
104. Inhibition of PAI-1 attenuates perirenal fat inflammation and the associated nephropathy in high-fat diet-induced obese mice / Y. Liu, L. Wang, M. Luo [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 316. – №2. – P. 260–267.
105. Telmisartan Ameliorates Nephropathy in Metabolic Syndrome by Reducing Leptin Release From Perirenal Adipose Tissue / H. Li, M. Li, P. Liu [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 68. – №2. – P. 478–490.
106. Visceral fat accumulation is an indicator of adipose tissue macrophage infiltration in women / A. Michaud, R. Drolet, S. Noël [et al.] // *Metabolism.* – 2012. – Vol. 61. – №5. – P. 689–698.

107. Ndisang, J.F. The heme oxygenase system suppresses perirenal visceral adiposity, abates renal inflammation and ameliorates diabetic nephropathy in Zucker diabetic fatty rats / J.F. Ndisang, A. Jadhav, M. Mishra // *PLoS One*. – 2014. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0087936> (дата обращения 01.04.2022). Доступна на PubMed.
108. Increased glomerular filtration rate in early metabolic syndrome is associated with renal adiposity and microvascular proliferation / Z. Li, J.R. Woollard, S. Wang [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2011. – Vol. 301. – №5. – P. 1078–1087.
109. Para-perirenal distribution of body fat is associated with reduced glomerular filtration rate regardless of other indices of adiposity in hypertensive patients / G. Geraci, M.M. Zammuto, A. Mattina [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2018. – Vol. 20. – №10. – P. 1438–1446.
110. Relationship of para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects / C. Manno, N. Campobasso, A. Nardecchia [et al.] // *Eat Weight Disord*. – 2019. – Vol. 24. – №1. – P. 67–72.
111. Rao, A. Obesity and insulin resistance in resistant hypertension: implications for the kidney / A. Rao, V. Pandya, A. Whaley-Connell // *Adv Chronic Kidney Dis*. – 2015. – Vol. 22. – №3. – P. 211–217.
112. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis / T. Deckert, B. Feldt-Rasmussen, K. Borch-Johnsen [et al.] // *Diabetologia*. – 1989. – Vol. 32. – №4. – P. 219–226.
113. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors / D.J. Rea, J.K. Heimbach, J.P. Grande [et al.] // *Kidney Int*. – 2006. – Vol. 70. – №9. – P. 1636–1641.
114. Sonographic evaluation of para- and perirenal fat thickness is an independent predictor of early kidney damage in obese patients / X. Sun, F. Han, W. Miao [et al.] // *Int Urol Nephrol*. – 2013. – Vol. 45. – №6. – P. 1589–1595.
115. Correlation of ultrasonographic measurement of intrarenal arterial resistance index with microalbuminuria in nonhypertensive, nondiabetic obese patients / F. Han, N. Hou, W. Miao [et al.] // *Int Urol Nephrol*. – 2013. – Vol. 45. – №4. – P. 1039–1045.

116. Increased glomerular filtration rate in early metabolic syndrome is associated with renal adiposity and microvascular proliferation / Z. Li, J.R. Woollard, S. Wang [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2011. – Vol. 301. – №5. – P. 1078–1087.
117. Perirenal fat thickness is associated with metabolic risk factors in patients with chronic kidney disease / L. D'Marco, J. Salazar, M. Cortez [et al.] // *Kidney Res Clin Pract*. – 2019. – Vol. 38. – №3. – P. 365–372.
118. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. – 2021. – Т. 18. – №1. – С. 5–99.
119. Брель, Н.К. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения / Н.К. Брель, А.Н. Коков, О.В. Груздева // *Ожирение и метаболизм*. – 2018. – Т.15. – №. 4 – С. 3–8.
120. Obesity-related indices are associated with albuminuria and advanced kidney disease in type 2 diabetes mellitus / Y.L. Ou, M.Y. Lee, I.T. Lin [et al.] // *Ren Fail*. – 2021. – Vol. 43. – №1. – P. 1250–1258.
121. The association of chronic kidney disease and waist circumference and waist-to-height ratio in Chinese urban adults / Y. He, F. Li, F. Wang [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95. – №25. – P. 1–8.
122. International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I.J. Neeland, R. Ross, J.P. Després [et al] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2019. – Vol. 7. – №9. – P. 715–725.
123. Triglycerides and waist to height ratio are more accurate than visceral adiposity and body adiposity index to predict impaired fasting glucose / C.I. Elizalde-Barrera, A.F. Rubio-Guerra, J.J. Lozano-Nuevo [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2019. – Vol. 153. – P. 49–54.
124. The body adiposity index (hip circumference ÷ height(1.5)) is not a more accurate measure of adiposity than is BMI, waist circumference, or hip circumference / D.S. Freedman, J.C. Thornton, F.X. Pi-Sunyer [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2012. – Vol. 20. – №12. – P. 2438–2444.

125. World Gastroenterology Organisation global guideline: obesity / World Gastroenterology Organisation (WGO). – 2011. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/obesity> (дата обращения 05.04.2022).
126. Waist circumference, not body mass index, is associated with renal function decline in Korean population: Hallym aging study / H. Oh, S.A. Quan, J.Y. Jeong [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – №3. – P. 1–8.
127. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI / A.M. Nevill, A.D. Stewart, T. Olds [et al.] // *Am J Phys Anthropol*. – 2006. – Vol. 129. – №1. – P.151–156.
128. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity / J. Gómez-Ambrosi, C. Silva, J.C. Galofré [et al.] // *Int J Obes*. – 2012. – Vol. 36. – №2. – P. 286–294.
129. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care / D. DurrerSchutz, L. Busetto, D. Dicker [et al.] // *Obes Facts*. – 2019. – Vol. 12. – P. 40–66.
130. Сваровская, А.В. Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь? / А.В. Сваровская, А.А. Гарганеева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20. – №4. – С. 114–121.
131. Comparison of the Correlates Between Body Mass Index, Waist Circumference, Waist-to-Height Ratio, and Chronic Kidney Disease in a Rural Chinese Adult Population / S. Yang, M. Li, Y. Chen [et al.] // *J Ren Nutr*. – 2019. – Vol. 29. – №4. – P. 302–309.
132. Comparison of body mass index, waist circumference, conicity index, and waist-to-height ratio for predicting incidence of hypertension: the rural Chinese cohort study / X. Chen, Y. Liu, X. Sun [et al.] // *J Hum Hypertens*. – 2018. – Vol. 32. – №3. – P. 228–235.
133. Associations between traditional and non-traditional anthropometric indices and cardiometabolic risk factors among inpatients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study / S. Golabi, S. Ajloo, F. Maghsoudi [et al.] // *J Int Med Res*. – 2021. – Vol. 49. – №10. – P. 1–22.



134. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population / M.C. Amato, C. Giordano, M. Pitrone [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2011. – Vol. 10. – P. 1-8.
135. Visceral Adiposity Index Is Associated with Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Adults Aged 20-50 / P.J. Liu, F. Ma, H.P. Lou [et al.] // *Ann Nutr Metab.* – 2016. – Vol. 68. – №4. – P. 235–43.
136. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук, И. Н. Гайворонский [и др.] // *Вестник СПбГУ Медицина.* – 2017. – Т. 12. – № 4. – С. 365–384.
137. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography / F. Mauad, F. Chagas-Neto, A. Benedeti [et al.] // *Radiol Bras.* – 2017. – Vol. 50. – №3. – P. 141–147.
138. Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования / В. М. Бондаренко, В. П. Марчук, С. И. Пиманов [и др.] // *Вестник ВГМУ.* – 2013. – Т. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korrelyatsiya-soderzhaniya-vistseralnoy-zhirovoy-tkani-po-dannym-kompyuternoy-tomografii-s-antropometricheskimi-pokazatelyami> -i (дата обращения: 07.04.2022). Доступна на PubMed.
139. The relationship between coronary artery disease and pericoronary epicardial adipose tissue thickness / A.M. Aydın, A. Kayalı, A.K. Poyraz [et al.] // *J Int Med Res.* – 2015. – Vol. 43. – №1. – P. 17–25.
140. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue / S. Lemieux, D. Prud'homme, C. Bouchard [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 1996. – Vol. 64. – №5. – P. 685–693.
141. Despre`s, J.P. Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease / J.P. Despre`s, B. Lamarche // *Nutr Res Rev.* – 1993. – Vol. 6. – №1. – P. 137–159.

142. The relationship between coronary artery disease and pericoronary epicardial adipose tissue thickness / A.M. Aydın, A. Kayalı, A.K. Poyraz [et al.] // *J Int Med Res.* – 2015. – Vol. 43. – №1. – P. 17–25.
143. Biomarkers in Progressive Chronic Kidney Disease. Still a Long Way to Go / T. Ntriniias, M. Papasotiriou, L. Balta [et al.] // *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* – 2019. – Vol. 40. – №3. – P. 27–39.
144. Вельков, В.В. NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии / В.В. Вельков // *Клинико-лабораторный консилиум.* – 2011. – Т. 2. – №38. – С. 90–100.
145. Цистатин С и NGAL (липокалин 2): маркеры преклинической болезни почек и субклинического острого повреждения почек у больных артериальной гипертензией / А. С. Волков, О. В. Шевченко, Э. А. Федотов [и др.] // *Здоровье и образование в XXI веке.* – 2012. – Т. 14. – №2. – С. 36–38.
146. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population / H. Takase, T. Sugiura, N. Ohte [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94. – №6. – P. 1–7.
147. Urinary albumin excretion is related to cardiovascular risk indicators, not to flow-mediated vasodilation, in apparently healthy subjects / G.F. Diercks, E.S. Stroes, A.J. van Boven [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2002. – Vol. 163. – №1. – P. 121–126.
148. Coronary artery calcification and risk cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease / J. Chen, M.J. Budoff, M.P. Reilly [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2017. – Vol. 2. – №6. – P. 635–643.
149. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии / О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин [и др.] // *Артериальная гипертензия.* – 2016. – Т. 22. – №5. – С. 519–527.
150. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease / K.M. Choi, J.S. Lee, E.J. Kim [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158. – №2. – P. 203–207.

151. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure / D. Bolignano, G. Basile, P. Parisi [et al.] // *Rejuvenation Res.* – 2009. – Vol. 12. – №1. – P. 7–14.
152. The multi-biomarker approach for heart failure in patients with hypertension / A. Bielecka-Dabrowa, A. Gluba-Brzózka, M. MichalskaKasiczak [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2015. – 2007. – Vol. 16. – №5. – P. 10715–10733.
153. Schmidt Ott, K.M. Dual action of neutrophil gelatinase associated lipocalin / K.M. Schmidt Ott, K. Mori, J.Y. Li // *J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – №2. – P. 407–413.
154. The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive chronic kidney disease / K. Chaudhary, G. Phadke, R. Nistala [et al.] // *Curr Diab Rep.* – 2010. – Vol. 10. – №1. – P. 37–42.
155. Clinical applications of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the revised chronic kidney disease classification / G.D. Xiang, H. Zhang, Y. Bai [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2014. – Vol. 7. – №10. – P. 7172–7181.
156. Iran Comparative assessment of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension / F. Gharishvandi, F. Kazerouni, E. Ghanei [et al.] // *Biomed J.* – 2015. – Vol. 19. – №2. – P. 76–81.
157. Раннее выявление тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией: сравнительная оценка биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи / О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, Д.Н. Бегун [и др.] // *Артериальная гипертензия.* – 2019. – Vol. 25. – №4. – С. 407–415.
158. Миронова, С.А. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? / С.А. Миронова, Н.Э. Звартау, А.О. Конради // *Артериальная гипертензия.* – 2016. – Vol. 22. – №6. – С. 536–550.
159. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- b1 (TGF-b1) – неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом

- гломерулонефрите / И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, Л.В. Козловская // Нефрология. – 2006. – Vol. 10. – №4. – С. 49–55.
160. TNF-R1, VEGF and other cytokines as markers of disease activity in systemic lupus erythema tosus and lupus nephritis / Z. Adhya, M. El Anbari, S. Anwar [et al.] // Lupus. – 2019. – Vol. 28. – №6. – P. 713–721.
161. Combined utilization of untimed single urine of MCP-1 and TWEAK as a potential indicator for proteinuria in lupus nephritis: A case control study / X. Dong, Z. Zheng, X. Luo [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97. – №16. URL: [https://journals.lww.com/mdjournal/Fulltext/2018/04200/Combined\\_utilization\\_of\\_untimed\\_single\\_urine\\_of.10.aspx](https://journals.lww.com/mdjournal/Fulltext/2018/04200/Combined_utilization_of_untimed_single_urine_of.10.aspx) (Дата обращения 13.04.2022). Доступна на PubMed.
162. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratio as predictors for rapid loss of renal function in type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease / B. Satirapoj, R. Dispan, P. Radinahamed [et al.] // BMC Nephrol. – 2018. – Vol. 19. – №1. – P. 1–10.
163. Biomarkers for the detection of renal fibrosis and prediction of renal outcomes: a systematic review / S.G. Mansour, J. Puthumana, S.G. Coca [et al.] // BMC Nephrol. – 2017. – Vol. 18. – №1. – P. 1–13.
164. Urinary Markers of Fibrosis and Risk of Cardiovascular Events and Death in Kidney Transplant Recipients: The favorit trial / M. Park, R. Katz, M.G. Shlipak [et al.] // Am J Transplant. – 2017. – Vol. 17. – №10. – P. 2640–264.
165. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases / J.P. Montani, J.F. Carroll, T.M. Dwyer [et al.] // Int J Obes Relat Metab Dis. – 2004. – Vol. 28. – №4. – P. 58–65.
166. Changes in fat mass correlate with changes in soluble sCD163, a marker of mature macrophages, in patients with CKD / J. Axelsson, H.J. Moller, A. Witasp [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2006. – Vol. 48. – P. 916–925.
167. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid [et al.] // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150. – №9. – P. 604–612.

168. Sjöström, C.D. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study. Swedish Obese Subjects / C.D. Sjöström, L. Lissner, L. Sjöström // *Obes Res.* – 1997. – Vol. 5. – №6. – P. 519–530.
169. Body surface area, height, and body fat percentage as more sensitive risk factors of cancer and cardiovascular disease / S. Si, M.A. Tewara, X. Ji [et al.] // *Cancer Med.* – 2020. – Vol. 9. – №12. – P. 4433–4446.
170. Visceral Adiposity Index (VAI) Is Predictive of an Altered Adipokine Profile in Patients with Type 2 Diabetes / M.C. Amato, G. Pizzolanti, V. Torregrossa [et al.] // *Plos One.* – 2014. – Vol. 9. – №3. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091969> (дата обращения 13.04.2022). Доступна на PubMed.
171. A better index of body adiposity / R.N. Bergman, D. Stefanovski, T.A. Buchanan [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2011. – Vol. 19. – №5. – P. 1083–1089.
172. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Ассоциация клинических фармакологов // Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Ассоциация клинических фармакологов. – 2017. URL:[https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie\\_klin\\_rek\\_proekt.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf) (дата обращения 13.04.2022). Доступна на scardio.
173. The impact of abdominal fat on abdominal aorta calcification measured on non-enhanced CT / L. Goldenberg, W. Saliba, H. Hayeq [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97. – №49. URL: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/12070/The\\_impact\\_of\\_abdominal\\_fat\\_on\\_abdominal\\_aorta.17.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/12070/The_impact_of_abdominal_fat_on_abdominal_aorta.17.aspx) (дата обращения: 10.02.2022). Доступна на PubMed.
174. Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects / G. De Pergola, N. Campobasso, A. Nardecchia [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2015.

URL:<https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-015-0101-6> (дата обращения: 10.02.2022). Доступна на PubMed.

175. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic / N. Kambham, G.S. Markowitz, A.M. Valeri [et al.] // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59. – №4. – P.1498–1509.

176. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – №13. – P.1635–1701.

177. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community / G. Manjunath, H. Tighiouart, H. Ibrahim [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – №1. – P. 47–55.

178. Briasoulis, A. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent / A. Briasoulis, G.L. Bakris // *Curr Cardiol Rep.* – 2013. – Vol. 15. – №3. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-012-0340-4> (дата обращения: 02.02.2022). Доступна на PubMed.

179. The Relationship between Perirenal Fat Thickness and Reduced Glomerular Filtration Rate in Patients with Type 2 Diabetes / Y. Fang, Y. Xu, Y. Yang [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2020. URL: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2020/6076145> (дата обращения: 02.02.2022). Доступна на PubMed.

180. Perirenal fat thickness is associated with metabolic risk factors in patients with chronic kidney disease / L. D'Marco, J. Salazar, M. Cortez [et al.] // *Kidney Res Clin Pract.* – 2019. – Vol. 38. – №3. – P. 365–372.

181. Shen, F.C. Peri-renal fat thickness is positively associated with the urine albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes / F.C. Shen, B.C. Cheng, J.F. Chen // *Obes Res Clin Pract.* – 2020. – Vol. 24. – №4. – P. 345–349.

182. Impact of low-density lipoprotein cholesterol on decline in estimated glomerular filtration rate in apparently healthy young to middle-aged working men / A. Kuma, B. Uchino, Y. Ochia [et al.] // *Clin Exp Nephrol.* – 2018. – Vol. 22. – №1. – P. 15–27.
183. The Relationship between Perirenal Fat Thickness and Reduced Glomerular Filtration Rate in Patients with Type 2 Diabetes / Y. Yang, Y. Xu, Y. Yang [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2020. URL: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2020/6076145/> (дата обращения: 16.02.2022). Доступна на PubMed.
184. Perirenal fat thickness measured with computed tomography is a reliable estimate of perirenal fat mass / G. Favre, C. Grangeon-Chapon, C. Raffaelli [et al.] // *PloS one.* – 2017. – Vol. 12. – №4. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0175561> (дата обращения: 19.02.2022). Доступна на PubMed.
185. Cignarelli, M. Obesity and kidney disease / M. Cignarelli, O. Lamacchia // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2007. – Vol. 17. – №10. – P. 757–762.
186. Body mass index combined with waist circumference can predict moderate chronic kidney disease: A retrospective study / H. Cai, Y. Zhan, J. Lu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – Vol. 100. – №12. URL: [https://journals.lww.com/mdjournal/fulltext/2021/03260/body\\_mass\\_index\\_combined\\_with\\_waist\\_circumference.33.aspx](https://journals.lww.com/mdjournal/fulltext/2021/03260/body_mass_index_combined_with_waist_circumference.33.aspx) (дата обращения: 02.03.2022). Доступна на PubMed.
187. Liu, L. Waist height ratio predicts chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis, 1998-2019 / L. Liu, Y. Wang, W. Zhang // *Arch Public Health.* – 2019. – Vol. 55. URL: <https://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13690-019-0379-4> (дата обращения: 18.02.2022). Доступна на PubMed.
188. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I. J. Neeland, R. Ross, J.P. Després [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7. – №9. – P. 715–725.
189. Para-perirenal distribution of body fat is associated with reduced glomerular filtration rate regardless of other indices of adiposity in hypertensive patients / G. Geraci, M.M. Zammuto, A. Mattina [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2018. – Vol. 20. – №10. – P. 1438–1446.

190. Morbid obesity and hypertension: The role of perirenal fat / M.A. Ricci, M. Scavizzi, S. Ministrini [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2018. – Vol. 20. – №10. – P. 1430–1437.
191. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women / M.C. Pouliot, J.P. Després, S. Lemieux [et al.] // *Am J Cardiol*. – 1994. – Vol. 73. – №7. – P. 460–468.
192. Sagittal abdominal diameter and Framingham risk score in non-dialysis chronic kidney disease patients / H. Xiao, Y. Bao, M.Y. [et al.] // *Int Urol Nephrol*. – 2018. – Vol. 50. – №9. – P. 1679–1685.
193. Sagittal abdominal diameter as a practical predictor of visceral fat / M. Zamboni, E. Turcato, F. Armellini [et al.] // *Int J Obes Relat Metab Disord*. – 1998. – Vol. 22. – №7. – P. 655–660.
194. Rabkin, S.W. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis / S.W. Rabkin // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2014. – Vol. 12. – №1. – P. 31–42.
195. Metabolically Healthy Obesity and Risk of Kidney Function Decline / A.R. Chang, A. Surapaneni, H.L. Kirchner [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2018. – Vol. 26. – №4. – P. 762–768.
196. Morbid obesity and hypertension: The role of perirenal fat / M.A. Ricci, M. Scavizzi, S. Ministrini [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2018. – Vol. 20. – №10. – P. 1430–1437.
197. Prognostic significance of NGAL in early stage chronic kidney disease / T. Basturk, O. Sari, Y. Koc [et al.] // *Minerva Urol Nefrol*. – 2017. – Vol. 69. – №3. – P. 307–312.
198. Sinna, M.M. Serum and Urinary NGAL and Cystatin C Levels as Diagnostic Tools for Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease: A Histobiochemical Comparative Study / M.M. Sinna, F.M. Altaf, O.F. Mosa // *Curr Pharm Des*. – 2019. – Vol. 25. – №10. – P. 1122–1133.

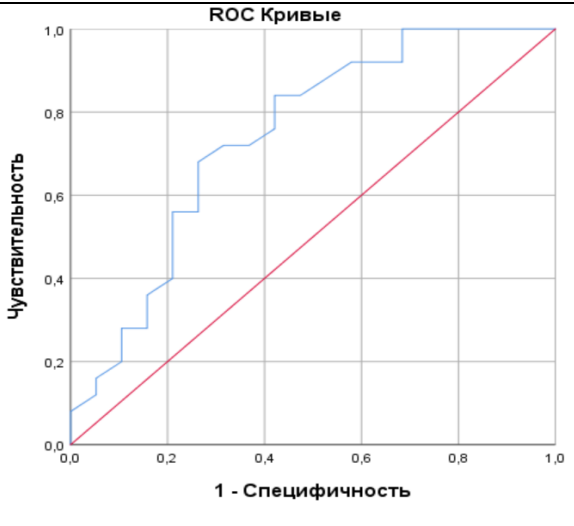
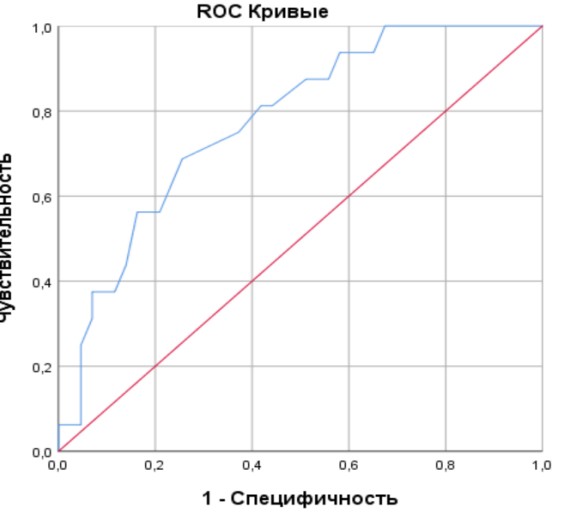


199. Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases / H.R. Vianna, C.M. Soares, K.D. Silveira [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2013. – Vol. 28. – №3. – P. 63–69.
200. Иванов, А.М. Исследование моноцитарного хемотаксического фактора в моче / А.М. Иванов, Д.Ю. Соснин, К.Р. Галькович // *Пермский медицинский журнал.* – 2020. – Vol. 37. – №1. – С. 93–101.
201. Panee, J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes / J. Panee // *Cytokine.* – 2012. – Vol. 60. – №1. – P. 1–12.
202. Perirenal fat: A unique fat pad and potential target for cardiovascular disease / B.X. Liu, W. Sun, X.Q. Kong [et al.] // *Angiology.* – 2019. – Vol. 70. – №7. – P. 584–593.
203. In vivo mechanism study of NGAL in rat renal ischemia-reperfusion injury / X.J. Zang, S.X. An, Z. Feng [et al.] // *Genetics and molecular research.* – 2014. – Vol. 13. – №4. – P. 8740–8748.
204. 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 // *Am J Nephrol.* – 2022. – Vol. 53. – №5. – P. 416–422.
205. Perirenal fat is related to carotid intima-media thickness in children / J. Bassols, J.M. Martínez-Calcerrada, A. Prats-Puig [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2018. – Vol. 42. – №4. – P. 641–647.
206. Xiong, X.Q. Adipose afferent reflex: Sympathetic activation and obesity hypertension / X.Q. Xiong, W.W. Chen, G.Q. Zhu // *Acta Physiol.* – 2014. – Vol. 210. – №3. – P. 468–478.
207. Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-age and elderly individuals at risk for cardiovascular events / H.L. Chughtai, T.M. Morgan, M. Rocco [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56. – №5. – P. 901–906.
208. Relationship of para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects / C. Manno, N. Campobasso, A. Nardecchia [et al.] // *Eat. Weight Disord. Stud. Anorex. Bulim. Obes.* – 2018. – Vol. 24. – №1. – P. 67–72.
209. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC)

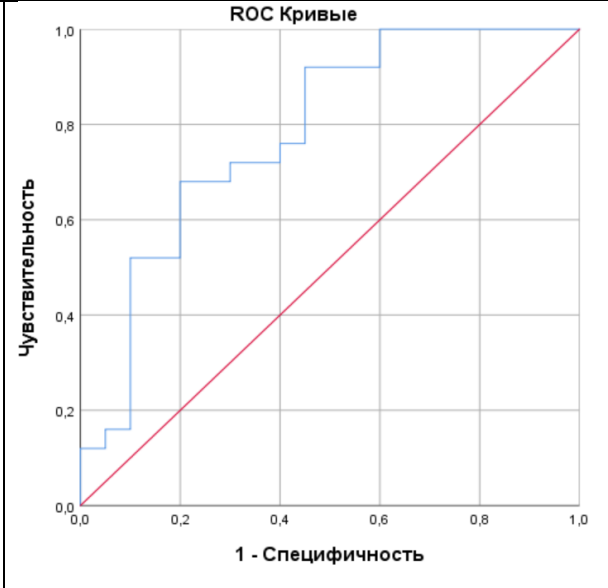
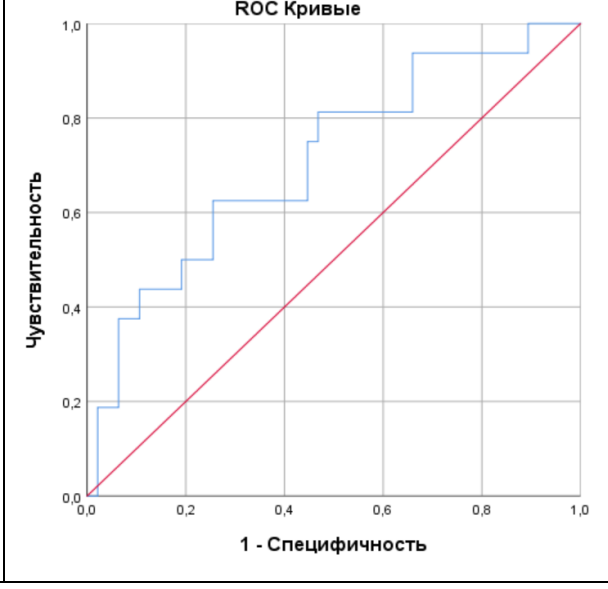
- and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 36. – №10. – P.1953–2041.
210. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – №1. –P.111–188.
211. 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 // *Am J Nephrol.* – 2022. – Vol. 53. – №. 5. – P. 416–422.
212. 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. – Vol. 18. – №. 5. – С. 516–521.
213. 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 // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2021. – Vol. 19. – №. 9. – P. 524–530.
214. 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. URL: <https://romj.org/2022-0104> (дата обращения 12.01.2023). Доступна на PubMed.
215. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high pericardial and intrathoracic fat depots in the Framingham heart study / G. Thanassoulis, J.M. Massaro, U. Hoffmann [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2010. – Vol. 3. – № 5. – P. 559–566.
216. 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.

## Приложение А. Пороговые значения антропометрических индексов для диагностики паранефрального ожирения

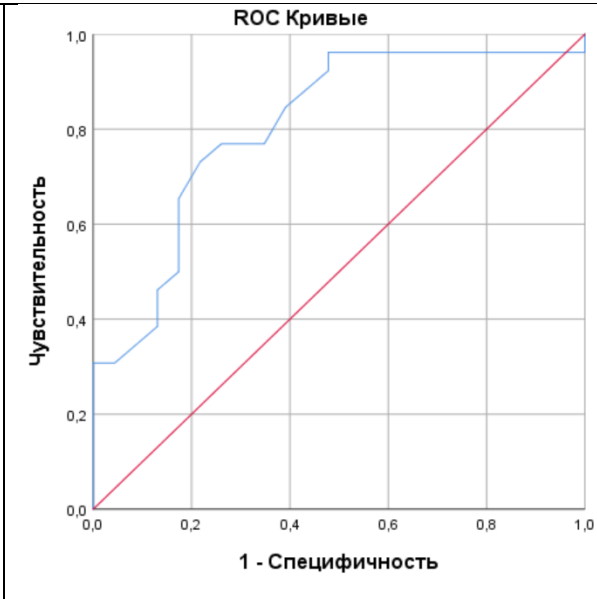
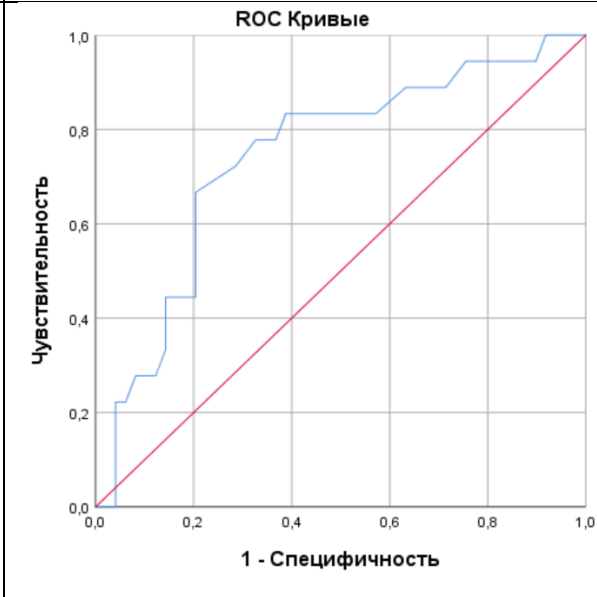
Таблица А.1 - Пороговые значения антропометрических индексов для диагностики паранефрального ожирения

Параметр	Пол	Пороговое значение	AUC	CO	95% ДИ	Чувств-ть	Спец-ть	ROC-кривая
Вес, кг	Мужчины	90,5	0,742*	0,078	0,589- 0,895	56,0%	79,9%	
	Женщины	89,5	0,776*	0,064	0,651- 0,902	56,3%	83,7%	

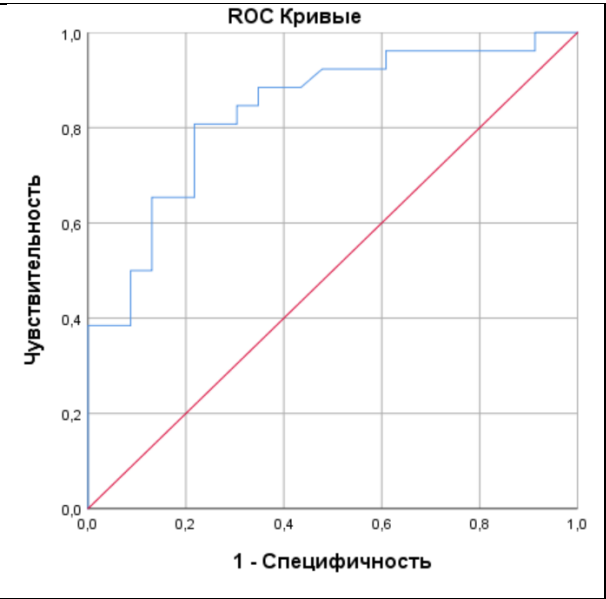
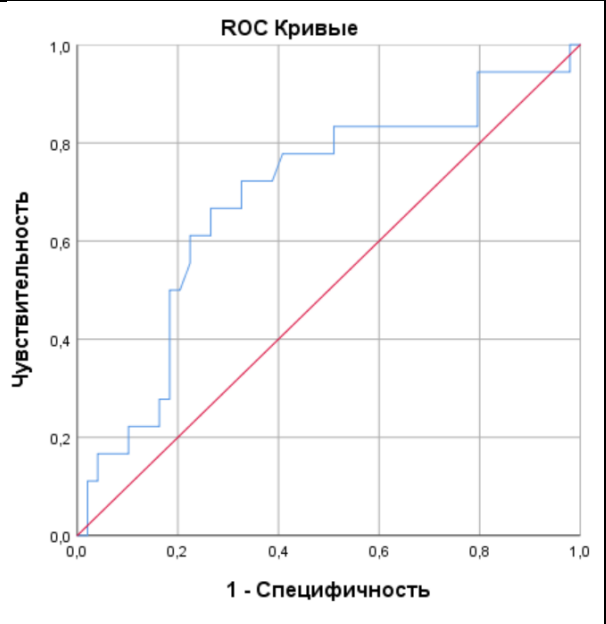
Продолжение Таблицы А.1

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Мужчи ны	29,36	0,782*	0,071	0,643- 0,921	68,0%	80,0%	
	Женщи ны	33,32	0,719*	0,076	0,561- 0,860	62,5%	74,5%	

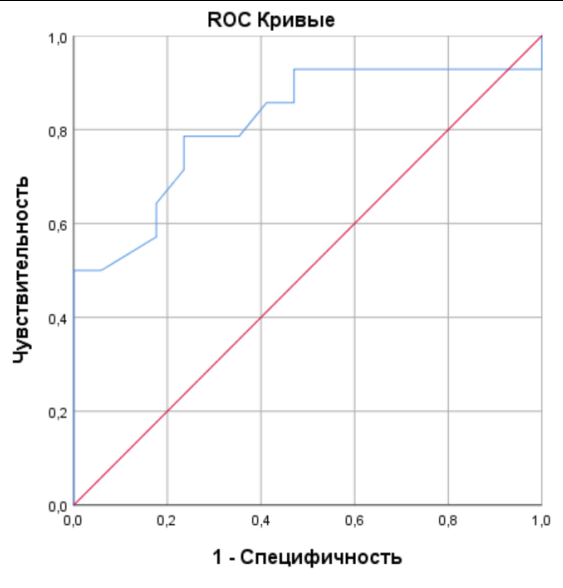
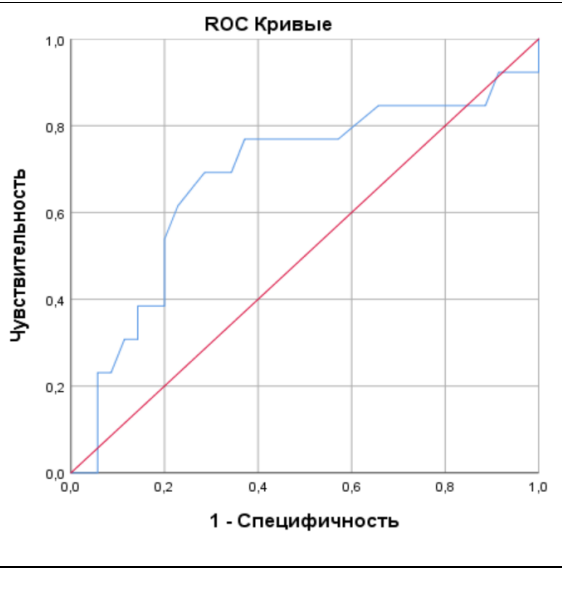
Продолжение Таблицы А.1

ОТ, см	Мужчи НЫ	105,5	0,808*	0,063	0,607- 0,877	65,4%	82,6%	
	Женщи НЫ	107,0	0,742*	0,069	0,607- 0,877	66,7%	79,6%	

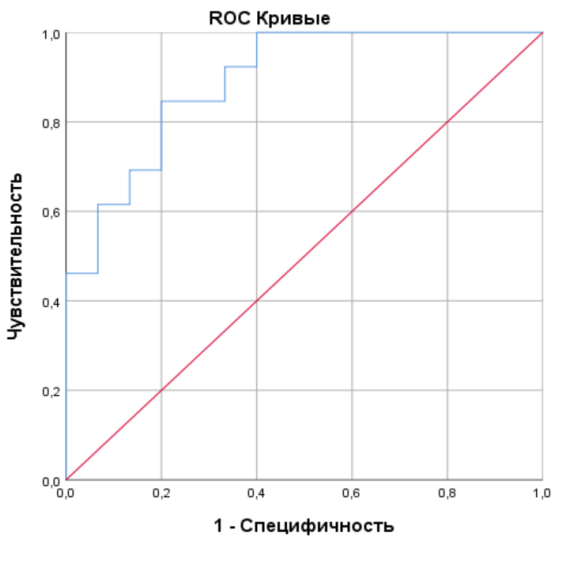
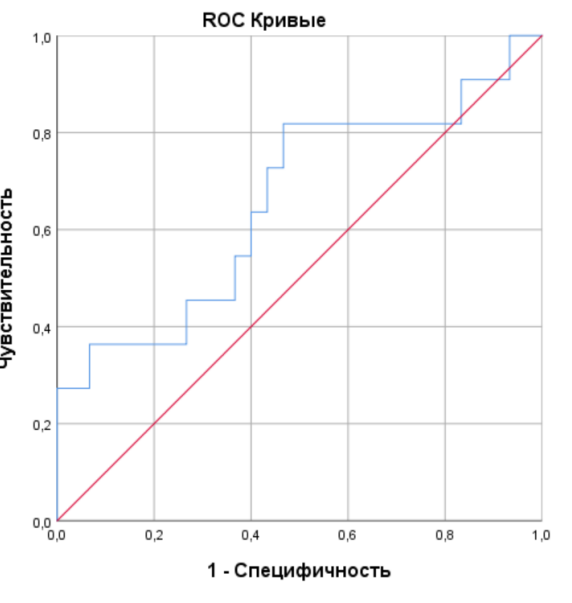
Продолжение Таблицы А.1

ОТ/рост	Мужчи ны	0,62	0,835*	0,058	0,722- 0,949	65,4%	87,0%	
	Женщи ны	0,64	0,689*	0,076	0,541- 0,838	72,2%	67,3%	

Продолжение Таблицы А.1

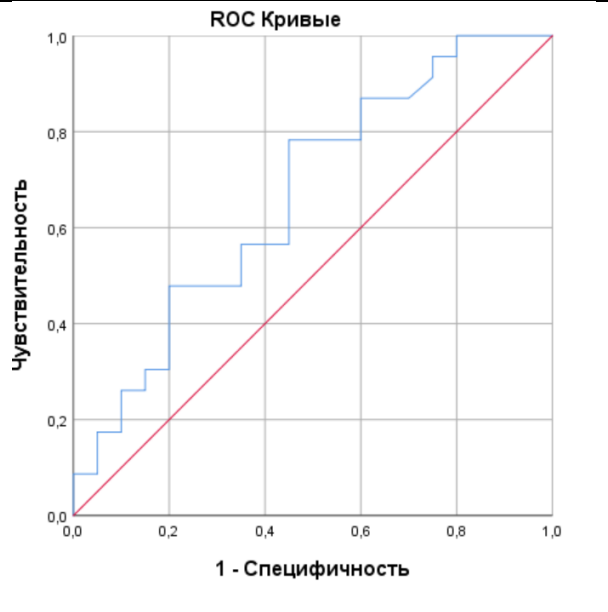
SAD, см	Мужчи ны	27,26	0,815*	0,083	0,653- 0,978	64,3%	82,4%	
	Женщи ны	26,21	0,680*	0,096	0,493- 0,867	61,5%	77,1%	

Продолжение Таблицы А.1

ВФР,%	Мужчи ны	31,97	0,892*	0,059	0,777- 1,000	84,6%	80,0%	
	Женщи ны	36,89	0,658*	0,104	0,454- 0,861	63,6%	60,0%	



Продолжение Таблицы А.1

BSA, м <sup>2</sup>	Мужчины	2,13	0,666*	0,084	0,502- 0,830	47,8%	80,0%	
	Женщины	1,95	0,783*	0,060	0,666- 0,900	77,8%	71,5%	