

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

ПОПОВА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА

**КОРРЕКЦИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО НЕИНФЕКЦИОННОГО
ВОСПАЛЕНИЯ КАК МЕХАНИЗМ АНГИОПРОТЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 - внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор С.В. Недогода

Волгоград – 2020

Оглавление	
ВВЕДЕНИЕ	7
ЧАСТЬ I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
ГЛАВА 1 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ	14
1.1 Значимость метаболического синдрома в клинической практике....	14
1.2 Поражение сосудистой стенки и его механизмы при метаболическом синдроме.....	16
1.3 Субклиническое воспаление, как маркер эндотелиальной дисфункции.....	19
1.4 Механизмы усиления выраженности низкоинтенсивного неинфекционного воспаления при метаболическом синдроме.....	23
1.4.1 Роль ожирения в развитии хронического воспаления.....	24
1.4.2 Связь субклинического воспаления и дислипидемии.....	27
1.4.3 Субклиническое воспаление и артериальная гипертензия.....	29
1.4.4 Субклиническое воспаление и инсулинорезистентность.....	34
1.4.5 Субклиническое воспаление и дисгликемия.....	39
1.5 Субклиническое воспаление и сердечно-сосудистые риски.....	45
1.6 Модификация образа жизни и субклиническое воспаление.....	47
1.6.1 Влияние физической активности.....	47
1.6.2 Влияние питания.....	49
1.7 Влияние препаратов для коррекции метаболического синдрома на маркеры хронического воспаления.....	52
1.7.1 Препараты для лечения артериальной гипертензии.....	52
1.7.2 Препараты для лечения сахарного диабета 2 типа.....	55
1.7.3 Препараты для лечения дислипидемии.....	59
ЧАСТЬ II РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	63
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	63
2.1 Материалы исследования.....	63
2.1.1 Планирование исследования.....	63

2.1.2 Объект исследования, распределение пациентов в процессе исследования.....	66
2.2 Методы исследования.....	69
2.2.1 Клиническое обследование.....	69
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	70
2.2.2.1 Клинический анализ крови.....	70
2.2.2.2 Биохимический анализ крови.....	70
2.2.2.3 Методика определения уровня гликированного гемоглобина.....	71
2.2.2.4 Анализ мочи с микроскопией осадка.....	71
2.2.3 Инструментальные методы обследования.....	71
2.2.3.1 Регистрация электрокардиографии.....	71
2.2.3.2 Оценка параметров сосудистой эластичности.....	72
2.2.3.3 Суточное мониторирование артериального давления.....	73
2.2.4 Расчет суммарного сердечно-сосудистого риска.....	73
2.2.5 Немедикаментозные методы коррекции веса.....	74
2.2.6 Статистические методы анализа данных.....	75
ГЛАВА 3 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ВЫРАЖЕННОСТИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО НЕИНФЕКЦИОННОГО ВОСПАЛЕНИЯ	76
3.1 Общая характеристика исследуемых пациентов.....	76
3.2 Антропометрические характеристики исследуемых групп пациентов.....	77
3.3 Анализ показателей артериального давления и сосудистой эластичности в исследуемых группах пациентов.....	78
3.4 Анализ показателей липидного обмена в исследуемых группах пациентов.....	81
3.5 Анализ показателей углеводного обмена в исследуемых группах пациентов.....	82
3.6 Анализ воспалительного статуса в исследуемых группах пациентов.....	83
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО НЕИНФЕКЦИОННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	86

4.1 Общая характеристика исследуемой популяции пациентов.....	86
4.2 Антропометрические характеристики исследуемых групп пациентов.....	87
4.3 Анализ показателей сосудистой эластичности и артериального давления в исследуемых группах пациентов.....	88
4.4 Анализ показателей липидного обмена в исследуемых группах пациентов.....	89
4.5 Анализ показателей углеводного обмена в исследуемых группах пациентов.....	89
4.6 Анализ воспалительного статуса в исследуемых группах пациентов.....	90
ГЛАВА 5 ВЛИЯНИЕ МОДИФИКАЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И СОСУДИСТУЮ ЖЕСТКОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	92
5.1 Общая характеристика исследования.....	92
5.2 Динамика антропометрических показателей на фоне коррекции образа жизни.....	94
5.3 Динамика показателей сосудистой эластичности и артериального давления на фоне коррекции образа жизни.....	94
5.4 Динамика показателей липидного обмена на фоне коррекции образа жизни.....	95
5.5 Динамика показателей углеводного обмена на фоне коррекции образа жизни.....	96
5.6 Динамика воспалительных маркеров и сердечно-сосудистого риска на фоне коррекции образа жизни.....	97
5.7 Динамика биохимических показателей крови на фоне коррекции образа жизни.....	98
ГЛАВА 6 ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛ НА НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	100
6.1 Общая характеристика исследования.....	100
6.2 Динамика антропометрических показателей на фоне терапии азилсартаном.....	102

6.3 Динамика показателей сосудистой эластичности и артериального давления на фоне терапии азилсартаном.....	103
6.4 Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии азилсартаном.....	106
6.5 Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии азилсартаном.....	107
6.6 Динамика воспалительных маркеров и сердечно-сосудистого риска на фоне терапии азилсартаном.....	107
6.7 Динамика биохимических показателей крови на фоне терапии азилсартаном.....	108

ГЛАВА 7 ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ЭМПАГЛИФЛОЗИН НА НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РИСКИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ 110

7.1 Общая характеристика исследования.....	110
7.2 Динамика антропометрических показателей на фоне терапии эмпаглифлозином.....	112
7.3 Динамика показателей сосудистой эластичности и артериального давления на фоне терапии эмпаглифлозином.....	113
7.4 Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии эмпаглифлозином.....	113
7.5 Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии эмпаглифлозином.....	114
7.6 Динамика воспалительных маркеров и сердечно-сосудистого риска на фоне терапии эмпаглифлозином.....	115
7.7 Динамика биохимических показателей крови на фоне терапии эмпаглифлозином.....	116

ГЛАВА 8 ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ РОЗУВАСТАТИН НА НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РИСКИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ 118

8.1 Общая характеристика исследования.....	118
8.2 Динамика антропометрических показателей на фоне терапии розувастатином.....	120
8.3 Динамика показателей сосудистой эластичности и артериального давления на фоне терапии розувастатином.....	121

8.4 Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии розувастатином.....	122
8.5 Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии розувастатином.....	123
8.6 Динамика воспалительных маркеров и сердечно-сосудистого риска на терапии розувастатином.....	124
8.7 Динамика биохимических показателей крови на фоне терапии розувастатином.....	126
ГЛАВА 9 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	127
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	142
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	144
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Метаболический синдром (МС) является одной из дискуссионных междисциплинарных проблем современной медицины (Рудой А.С., Черныш О.В., 2016). В его основе лежат ожирение и инсулинорезистентность (ИР), которые приводят к развитию сахарного диабета (СД) 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), занимающих лидирующие позиции по уровню смертности во всем мире.

Одним из наиболее обсуждаемых в последние годы процессов, консолидирующих компоненты МС и ассоциированные с ним заболевания, является системное воспаление (Беспалова И.Д. и др., 2013). Следует отметить, что воспалительное состояние, развивающееся при МС, не полностью вписывается в классическое определение острого или хронического воспаления, поэтому его часто называют «низкоинтенсивным неинфекционным воспалением» или «мета-воспалением», то есть метаболически индуцированным (Sharma P., 2011). Многочисленные экспериментальные и клинические исследования (Беспалова И.Д. и др., 2013; Fernández-Bergés D. et al., 2014). показали прямую связь уровня маркеров воспаления с ожирением, инсулинорезистентностью, артериальным давлением и дислипидемией. Последние данные свидетельствуют о том, что воспалительные цитокины могут быть включены в клинические критерии МС, так как играют важную роль в его патогенезе (Marsland A.L. et al., 2010).

Кроме того, существуют убедительные доказательства, что воспаление тесно связано с сосудистой эластичностью, а воспалительные маркеры могут быть дополнительным полезным инструментом при оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (Boos C.J., Lip G.Y.H., 2005; Duprez D.A. et al., 2005; Mozos I. et al., 2017).

На сегодняшний день наиболее изученным и стандартизированным воспалительным биомаркером, доказавшим свою связь с сердечно-сосудистыми событиями, является высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ).

Еще в 1996 году данные исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), показали, что значение СРБ является дополнительным фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). В частности, у пациентов, имевших наиболее высокий уровень СРБ, риск смерти от ИБС и острого инфаркта миокарда был выше в 3 раза (MRFIT Research Group et al., 1996). Впоследствии, большое количество крупных проспективных исследований (Physicians' Health Study (PHS), Women's Health Study (WHS), Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) подтвердили гипотезу, что повышение концентрации СРБ даже в пределах, которые ранее рассматривались как нормальные, способствует увеличению сердечно-сосудистого риска, в том числе у лиц без предшествующего сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе (Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H., 1998; Ridker P.M. et al., 2003; Ballantyne C.M. et al., 2005; Downs J.R. et al., 1998; Koenig W. et al., 2008; Ridker P.M., 2003). Это послужило причиной для создания новой шкалы модифицированной оценки развития ИБС Reynolds Risk Score, в которой наряду с ранее известными факторами риска развития ССЗ, было предложено добавить вчСРБ в качестве клинического критерия (Ridker P.M. et al., 2007). В 2003 году АНА и CDC выпустили рекомендации по измерению вчСРБ в клинической практике. Они предположили, что наиболее информативно измерять вчСРБ у лиц с умеренным риском (10-20%) по Framingham Risk Score для выявления повышенного абсолютного риска развития ССЗ, а обнаружение уровня вчСРБ в диапазоне от 3 до 10 мг/л может позволить интенсифицировать медикаментозную терапию для дальнейшего снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) (Pearson T.A. et al., 2003).

Ухудшение сердечно-сосудистого прогноза, по-видимому, связано с влиянием СРБ на развитие воспаления в сосудистой стенке и нарушением функции эндотелия. Недавние исследования продемонстрировали взаимосвязь СРБ с артериальной жесткостью (Mahmud A., Feely J., 2005; Nagano M. et al., 2005).

В частности, было показано, что СРБ индуцирует развитие сосудистого фиброза, способствует пролиферации гладкомышечных клеток и развитию эндотелиальной дисфункции, что в свою очередь приводит к увеличению артериальной жесткости, являющимся интегральным показателем риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Носков С.М. и др., 2013; Заирова А.Р. и др., 2018).

Таким образом, комбинированная оценка параметров артериальной жесткости и воспалительного статуса может помочь в выявлении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, а дальнейшее изучение влияния СРБ на основные параметры метаболизма открывает перспективы в разработке новых стратегий профилактики и лечения пациентов с МС.

Цель исследования

Оценить выраженность низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и его влияние на сосудистую эластичность у лиц с метаболическим синдромом и разработать наиболее эффективные способы его коррекции.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения МС у пациентов с низкоинтенсивным системным воспалением, оценив цитокиновый статус, эндотелиальную функцию, антропометрические и биохимические показатели.
2. Проанализировать взаимосвязь между неинфекционным воспалением и основными параметрами сосудистой жесткости.
3. Оценить влияние немедикаментозной (коррекция образа жизни, расчет суточного калоража, ведение дневника питания и физической активности) и

медикаментозной (розувастатин, азилсартана медоксомил, эмпаглифлозин) терапии, используемой для коррекции различных компонентов МС, на маркеры низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и сосудистую эластичность.

4. Идентифицировать наиболее значимые маркеры воспаления, влияющие на сосудистую эластичность у лиц с МС.

Научная новизна

Новизна данного исследования заключается в проведении сравнительной оценки различных вариантов медикаментозной и немедикаментозной терапии метаболического синдрома, с целью изучения их влияния на маркеры низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и сосудистую эластичность.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Проведенное исследование показало ассоциацию воспалительных цитокинов с показателями сосудистой жесткости (кфСРПВ, цПД и ИА), а также ожирением (ИМТ и ОТ), инсулинорезистентностью (НОМА IR), АГ (САД) и дислипидемией (ОХ и ТГ).

2. Доказана необходимость измерения уровней вчСРБ у пациентов с МС для выявления абсолютного риска развития ССЗ.

3. Установлено, что исследуемые препараты (азилсартана медоксомил, эмпаглифлозин, розувастатин) обладают дополнительным плеiotропным эффектом по снижению вчСРБ у пациентов с МС.

4. Лекарственная терапия показала большую ангиопротективную эффективность в сравнении с немедикаментозным лечением.

Методология исследования

Выполнение научной работы состояло из 2 этапов – теоретического и экспериментального.

Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу литературных данных о наличии патогенетической связи низкоинтенсивного неинфекционного

воспаления с компонентами метаболического синдрома, а также о влиянии различных схем терапии для коррекции МС на показатели хронического воспаления и ангиопротекцию.

Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых методов – научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение особенностей течения МС у пациентов с низкоинтенсивным системным воспалением. В ходе экспериментального этапа проведена оценка цитокинового статуса, эндотелиальной функции, антропометрических и биохимических показателей у пациентов с МС, а также сравнение эффективности немедикаментозной и медикаментозной терапии в изучаемых условиях.

Планирование и проведение экспериментальной части было основано на принципах биоэтики и Качественной Клинической Практики. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов и обработанных методами статистики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выраженность низкоинтенсивного воспаления у пациентов с МС прямо коррелировала со степенью снижения сосудистой эластичности, максимальная корреляция обнаружена между показателями вчСРБ и кфСРПВ.
2. У пациентов с МС и СД наблюдались более высокие значения вчСРБ, ИМТ, ОТ, ТГ, кфСРПВ и ИА, а также более низкие значения ЛПВП чем у пациентов с МС без СД.
3. Модификация образа жизни не показала достоверного снижения уровней воспалительных маркеров и улучшения эластических свойств артериальной стенки.
4. Все варианты медикаментозной терапии доказали ангиопротективный эффект, зависящий от исходной выраженности низкоинтенсивного воспаления (снижение кфСРПВ в группе вчСРБ ≥ 3 мг/л составило -15,2%, -18% и -12,3% на терапии азилсартаном, розувастатином и эмпаглифлозином, соответственно; в

группе вЧСРБ <3 мг/л снижение составило -11,7%, -7,1% и -7,2%, соответственно; для цПД снижение составило -24,6%, -5,2% и -7,8% в группе вЧСРБ $\geq$ 3 мг/л, и -20,1%, -3,5% и -7,2% в группе вЧСРБ <3 мг/л для азилсартана, розувастатина и эмпаглифлозина, соответственно).

5. Все варианты медикаментозной терапии показали противовоспалительный эффект, степень которого зависела от исходной выраженности низкоинтенсивного воспаления (снижение вЧСРБ в группе вЧСРБ $\geq$ 3 мг/л составило -15,7%, -33,3% и -25,8% в группе азилсартана, розувастатина и эмпаглифлозина, соответственно; в группе вЧСРБ <3 мг/л снижение составило -8,4%, -22,8% и -13,2%, соответственно. Для ИЛ-6 снижение составило -16,9%, -18,9% и -14,2% в группе вЧСРБ $\geq$ 3 мг/л, и -14%, -8,1% и -12,6% в группе вЧСРБ <3 мг/л для азилсартана, розувастатина и эмпаглифлозина, соответственно).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинικο-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами.

Материалы диссертации были представлены в виде доклада на Междисциплинарной школе эндокринологов «Современные подходы сахароснижающей терапии: новые препараты для лечения СД 2 типа» (Волгоград, 2020) и в виде публикации тезиса на Конгрессе европейского общества кардиологов ESC CONGRESS 2020 (Амстердам, 2020).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из которых 8 представлены статьями в изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертационных исследований, 6 работ размещены в изданиях, включенных в международную реферативную базу данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из части первой – обзора литературы и части второй – данных собственных исследований, включающей 8 глав: материалы и методы исследования (глава 2), клиническая характеристика пациентов (глава 3), главы 4-9, содержащие результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Диссертация изложена на 188 страницах машинописного текста, содержит 58 таблиц, 26 рисунков. Библиографический указатель состоит из 382 источников, из них 14 представлено источниками отечественных и 368 зарубежных авторов.

ЧАСТЬ I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА 1 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

1.1 Значимость метаболического синдрома в клинической практике

На протяжении долгого периода, образ жизни людей менялся в сторону снижения двигательной активности, употребления «вредной» пищи, стресса. Эти изменения, наряду с генетическими факторами способствуют развитию каскада метаболических нарушений, выделение которых в отдельный синдром является важным научным достижением последних десятилетий [7].

Метаболический синдром - кластер метаболических нарушений, связанных с инсулинорезистентностью и абдоминальным ожирением. Его распространенность высока, и затрагивает от 20% до 30% общей численности населения [325]. Согласно данным исследования DECODE, распространенность МС резко увеличивается с возрастом, достигая максимума в группе 60–69 лет у обоих полов [285].

В настоящее время нет четкого определения МС. Впервые концепция данного синдрома была предложена Reaven в 1988 году. По его мнению, ИР и как следствие, компенсаторная гиперинсулинемия, инициировали развитие различных клинических состояний у одного и того же пациента. По мере расширения понимания патофизиологии инсулинорезистентности расширялись и клинические проявления МС. На сегодняшний день наряду с гипергликемией, дислипидемией и гипертензией, первоначально описанными Reaven, к ключевым факторам МС можно дополнительно отнести абдоминальное ожирение, провоспалительное (повышенные концентрации вчСРБ, ФНО- α , ИЛ-6) и протромботическое (увеличение ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1) и фибриногена) состояние (Рисунок 1.1) [30, 98, 253].

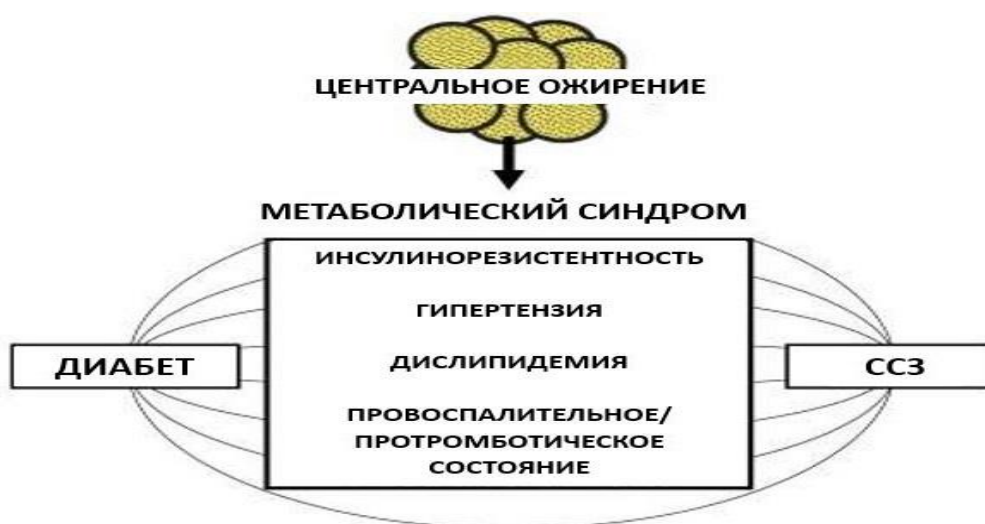


Рисунок 1.1 - Современная концепция метаболического синдрома. Адаптировано Lau D.C.W. et al., 2006.

Доказано, что каждый компонент МС достоверно связан с повышенным риском развития ССЗ, однако, большое количество проспективных исследований продемонстрировали более высокий риск заболеваемости и смертности от ССЗ в связи с наличием МС. Так, согласно данным исследования NHANES III у пациентов в возрасте старше 50 лет, МС был значимым предиктором распространенности ИБС [263].

В когорте Framingham МС прогнозировал приблизительно 25% всех случаев новых ССЗ [74]. Исследование WOSCOPS дало аналогичные результаты: коэффициент риска ССЗ повышался с увеличением количества компонентов МС [322]. Мета-анализ 87 исследований, проведенный Mottillo S. с соавторами [357] подтвердил, что МС связан с 2х-кратным увеличением сердечно-сосудистых осложнений и 1,5-кратным увеличением смертности от всех причин. Кроме того, пациенты с МС имеют в 5 раз больший риск развития СД 2 типа [111]. Таким образом, МС важен для врача не только, как широко распространенная патология, но прежде всего, как жизнеугрожающее состояние, что объясняет неослабевающий интерес ученых по всему миру к проблеме МС и созданию общепризнанных профилактических и лечебных мероприятий.

1.2 Поражение сосудистой стенки и его механизмы при метаболическом синдроме

Согласно современным данным, главная роль в динамике состояния сосудистой стенки принадлежит внутреннему слою — эндотелию [4, 8]. В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов является активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом и контролирует сосудистый тонус, местные процессы гемостаза, включая тромбообразование и фибринолиз, пролиферацию и миграцию клеток, а также многие другие процессы [6]. В нормальных гомеостатических условиях за счет регуляции биодоступности оксида азота (NO) эндотелий поддерживает баланс между процессами вазоконстрикции — вазодилатации. При МС все компоненты являются факторами агрессии эндотелия и взаимно участвуют в изменении эндотелиальных функций с уменьшением биодоступности NO [62]. В результате этого, происходит сдвиг баланса в сторону активации вазоконстрикторных и протромботических факторов, приводя к развитию хронического воспалительного процесса, что в свою очередь еще больше усугубляет ремоделирование сосудов, замыкая порочный круг.

Доказано, что каждый компонент МС может нарушать функцию эндотелия (Рисунок 1.2).

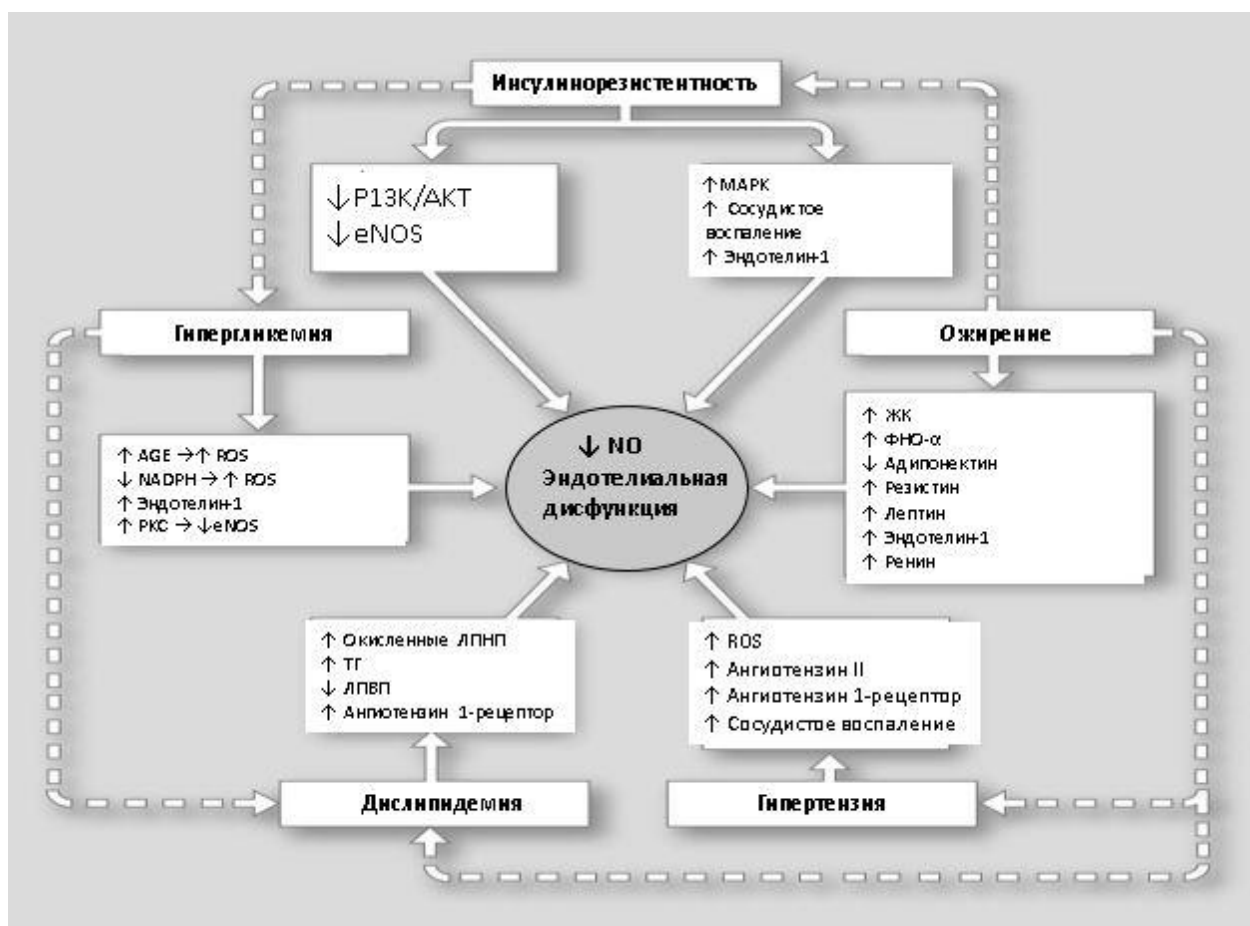


Рисунок 1.2 - Взаимосвязь компонентов МС и эндотелиальной дисфункции. AGE – конечные продукты гликирования; АКТ– протеинкиназа B; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; МАРК – внутриклеточный сигнальный путь, содержащий митоген-активируемую протеинкиназу; NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; PKC – протеинкиназа C; ROS – активные формы кислорода

Многие исследования показали, что гипертония и СД 2 типа связаны с эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [279, 186, 184, 16]. Даже у нормотензивных субъектов эндотелиальная функция прогрессивно ухудшается по мере повышения артериального давления (АД) [71]. Экспериментальная нагрузка глюкозой также нарушает функцию эндотелия [28, 273], но не во всех исследованиях [231]. Помимо гипертонии и дисгликемии, абдоминальное ожирение также связано с ЭД [194, 271, 369], а тяжесть ЭД коррелирует со степенью висцерального ожирения [53].

Нарушение функции эндотелия также отмечалось у пациентов с низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [109, 298].

Одним из важнейших маркеров состояния эндотелия являются жесткость сосудистой стенки и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). В медицинской литературе накоплен обширный материал, убедительно показавший взаимосвязь СРПВ и показателей жесткости сосудистой стенки у больных с ожирением, гиперхолестеринемией и АГ [25]. Так, согласно данным TRIPLE A-Stiffness study были получены более высокие показатели СРПВ при наличии МС, при этом, увеличение количества компонентов МС ассоциировалось с более высокими значениями СРПВ [26, 131].

Результаты The SardiNIA Study также показали, что артериальная жесткость усиливалась с увеличением количества компонентов МС, причем эта связь не зависела от возраста и пола [348].

Другим методом оценки эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса является эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД). Данные проспективного исследования PIVUS [228] (n=1016) показали, что ЭЗВД была ниже у субъектов с МС и уменьшалась еще сильнее с увеличением количества критериев МС, даже после корректировки на сопутствующую ИБС, инсульт в анамнезе и прием сердечно-сосудистых препаратов.

Другие исследования также продемонстрировали связь между ЭЗВД и нарушением углеводного обмена (НУО) [188, 301] и дислипидемией [109, 156, 254, 302].

Также существует предположение, что ЭД может быть механизмом, приводящим к увеличению частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при МС [147].

Хотя точный механизм, с помощью которого МС вызывает ЭД, еще предстоит выяснить, существует много возможностей повреждения эндотелия сосудов и увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов. Наиболее частыми метаболическими, гормональными, гемостатическими

нарушениями являются: гиперинсулинемия, гипергликемия, повышение уровня жирных кислот, гипер-триглицеридемия, снижение холестерина ЛПВП, повышение уровня аполипо-белка В, увеличение уровней фактора роста инсулина-1, повышение уровня тканевого ангиотензина II, повышение уровня ИАП-1, вчСРБ, усиление окислительного стресса [97, 146].

Таким образом, ЭД является ранним патогенетическим событием МС [159], поэтому количественная оценка функции эндотелия, наряду с оценкой выраженности ожирения и гипертензии представляется чрезвычайно важной при назначении терапии и контроле ее эффективности.

1.3 Субклиническое воспаление, как маркер эндотелиальной дисфункции

Хроническое воспаление, возникающее вследствие окислительного стресса и дисбаланса системы ренин-ангиотензин (РАС), играет ключевую роль на всех этапах формирования сосудистых поражений, поддерживаемых и усугубляемых сердечно-сосудистыми факторами риска. Оно способствует геометрическому и функциональному ремоделированию сосудов, что, в конечном счете, приводит к эндотелиальной дисфункции [62].

В качестве косвенного метода оценки состояния сосудистой стенки может служить исследование содержания в крови веществ, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с выраженностью ЭД. К ним относят, например, холестерин, гомоцистеин, липопротеин (а), цитокины, СРБ и др. [2]. Многие наблюдательные исследования демонстрируют корреляцию между повышением уровней воспалительных маркеров и снижением функции эндотелия среди различных групп населения с различной патологией (Таблица 1.1) [140, 145, 207, 246, 266, 300, 313, 324].

Таблица 1.1 - Исследования, в которых изучалась взаимосвязь воспалительных маркеров и функции эндотелия

Автор	Популяция	Воспалительный маркер	Оценка эндотелиальной функции	Результаты
Fichtlscherer et al. (2000)	60 мужчин с ИБС	СРБ, ФНО- α , молекулы клеточной адгезии	Измерение кровотока в предплечье после нагрузки ацетилхолином	Обратная корреляция между СРБ и эндотелиальной функцией
Sinisalo et al. (2000)	31 человек с ИБС	СББ, ЛПНП, CD4 и CD8	Измерение кровотока в предплечье после нагрузки ацетилхолином	Обратная корреляция между эндотелиальной функцией, СРБ, ЛПНП и количеством CD8
Tan et al. (2002)	80 пациентов с СД 2 типа и гиперхолестеринемией	СРБ	Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии	Обратная корреляция между поток-опосредованной дилатацией плечевой артерии и СРБ
Brevetti et al. (2003)	88 пациентов с заболеваниями периферических артерий	СРБ и фибриноген	Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии	Обратная корреляция между СРБ, фибриногеном и поток-опосредованной дилатацией плечевой артерии
De Haro Miralles et al. (2009)	82 пациента с заболеваниями периферических артерий 41 здоровый человек	СРБ и нитриты	Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии	Увеличение СРБ

Продолжение таблицы 1.1

Rizzo et al. (2009)	127 женщин с АГ в течение 5 лет.	СРБ и фибриноген	Допплерография сонной артерии	Положительная корреляция между СРБ и повышенным атеросклерозом в сонной артерии
Antoniades et al. (2011)	351 пациент с ИБС 87 контролей	ИЛ-6	Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии	Обратная корреляция между ИЛ-6 и поток-опосредованной дилатацией плечевой артерии у пациентов с ИБС
Leinonen, Hurt-Camejo et al. (2003)	166 здоровых людей	молекулы клеточной адгезии и СРБ	Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии	Обратная корреляция между молекулами клеточной адгезии, СРБ и поток-опосредованной дилатацией плечевой артерии

Кроме того, повышенные уровни маркеров воспаления доказано связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [196]. Так, ряд исследователей независимым фактором риска развития атеросклероза, тромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний считает супрафизиологическое повышение уровня вчСРБ в крови [267]. Предполагается, что этот белок за счет снижения синтеза eNOS и стимуляции эндотелина-1 обладает мощным опосредованным вазоконстрикторным влиянием и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Поскольку индукция экспериментального воспаления увеличивает артериальную ригидность, между ними может быть установлена причинно-следственная связь. Например, у пациентов с ревматоидным артритом, проходящих терапию ингибиторами ФНО- α было продемонстрировано, что противовоспалительная терапия снижала артериальную ригидность [192, 307]. Кроме того, в многочисленных исследованиях сообщалось, что статины и другие гиполипидемические препараты оказывают положительное влияние на отражение волн и снижение жесткости аорты у разных групп пациентов [241, 367]. В своем исследовании Yasmin et al. [83] показал положительную корреляцию уровня вчСРБ и СРПВ у 427 метаболически-здоровых обследуемых, что также позволяет предположить связь воспаления с артериальной жесткостью. Помимо этого, воспаление увеличивает жесткость артерий за счет фиброза в стенке сосуда и пролиферации клеток гладких мышц. Этому также может способствовать вчСРБ, который непосредственно снижает концентрацию тканевого активатора плазминогена и ингибирует процесс фибринолиза, что облегчает формирование тромба на эндотелии и увеличивает риск сердечно-сосудистых событий [100, 331].

Разнообразные исследования выявили значительную корреляцию между тяжестью артериальной жесткости и различными маркерами воспаления, у пациентов с МС, СД, ИБС, заболеваниями периферических артерий, злокачественными и ревматическими заболеваниями, а также у женщин с преэклампсией и в постменопаузе.

Таким образом, существуют убедительные доказательства, что воспаление играет важную и частично обратимую роль в развитии ЭД, а маркеры воспаления могут быть полезными дополнительными инструментами при оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике.

1.4 Механизмы усиления выраженности низкоинтенсивного неинфекционного воспаления при метаболическом синдроме

МС — это состояние низкоинтенсивного хронического воспаления с глубокими системными эффектами [219]. За последние годы накоплено большое количество эпидемиологических данных, свидетельствующих о прогностической значимости маркеров воспаления в отношении развития нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентности, СД 2 типа и атеросклероза [357]. На сегодняшний день существует две теории, взаимосвязи воспалительных цитокинов с МС [12]. Согласно первой, развитие воспалительного ответа ассоциировано с интраартериальным воспалением, в результате чего, провоспалительные молекулы секретируются пристеночными макрофагами. Согласно второй, хроническое воспаление индуцируется экстраваскулярно. Такие стимулы, как курение, переедание, отсутствие физической активности, а также старение могут привести к повышенной секреции цитокинов и в конечном итоге к ожирению и инсулинорезистентности у людей с генетической или метаболической предрасположенностью [149].

Все больше данных свидетельствуют о том, что хроническое субклиническое воспаление является частью МС. Было показано, что различные компоненты МС связаны с маркерами воспаления (СРБ, фибриноген, количество лейкоцитов), а дислипидемия, абдоминальное ожирение, низкая чувствительность к инсулину и гипертония параллельно повышают уровни вЧСРБ [66].

1.4.1 Роль ожирения в развитии хронического воспаления

Впервые The Obesity Society в 2008 году установило «ожирение», как самостоятельное заболевание [272]. На сегодняшний день избыточный вес и ожирение затрагивают примерно 39% населения мира независимо от возраста, пола, этнической принадлежности и социально-экономического статуса [65].

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным отложением жировой ткани (ЖТ) в организме. Ряд исследований доказал ключевую роль ожирения, особенно висцерального, в повышении риска развития метаболических и сердечно-сосудистых событий, поэтому можно говорить о том, что висцеральная жировая ткань играет главную роль в развитии МС и его клинических последствий [265].

Однако, патофизиологические механизмы, по которым избыточный вес и ожирение прогрессируют до МС, до конца не изучены.

Было выдвинуто предположение, что состояние хронического низкоинтенсивного воспаления, характеризующегося повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α) и белков острой фазы в т.ч. вЧСРБ, связано с избытком висцеральной жировой ткани и может объяснить развитие ИР, СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. В некоторых исследованиях сообщается, что потеря веса с помощью диеты связана со снижением уровня ИЛ-6, ФНО- α , СРБ и других маркеров воспаления в крови независимо от возраста, пола и индекса массы тела (ИМТ) [116, 173]. Точно так же снижение веса, наблюдаемое у субъектов после желудочного шунтирования, показывает снижение уровней СРБ и ИЛ-6 [183].

С гистологической точки зрения, ЖТ состоит из двух частей - адипоцитов и стромально-сосудистой фракции межадипоцитарного вещества, образованной внеклеточным матриксом с диспергированными фибробластами, пре-адипоцитами, эндотелиальными и иммунными клетками [260]. В условиях избытка питательных веществ ЖТ способна изменяться за счет увеличения размера

отдельных клеток (гипертрофия) или образования новых адипоцитов из резидентного пула предшественников (гиперплазия). Эти изменения лежат в основе нарушения иммунитета и развития местного и системного воспаления, связанного с ожирением. Было предложено несколько гипотез, проясняющих причины развития воспаления в ЖТ.

Во-первых перегрузка питательными веществами самих адипоцитов вызывает внутриклеточный стресс, что приводит к их гипоксии, некрозу и активации воспалительных каскадов (янус-киназного (JNK) и транскрипционного фактора NF- κ B), приводящих к усиленной экспрессии провоспалительных цитокинов [224].

Во-вторых, увеличивается число пре-адипоцитов. Эти незрелые клетки в большей степени, чем адипоциты секретируют провоспалительные регуляторы, такие как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и гамма-интерферон, которые нарушают адипогенез [29].

В-третьих, высокие уровни моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), вырабатываемого пре-адипоцитами, приводят к усилению рекрутирования моноцитов в ЖТ с последующей их дифференцировкой преимущественно в макрофаги 1 типа, которые помимо своей провоспалительной активности, запускают мобилизацию других иммунных клеток (т-хелперы 1 типа, В-клетки, тучные клетки, нейтрофилы) в локальный очаг воспаления, еще больше усугубляя воспалительный процесс [363].

Таким образом, сверхэкспрессированные провоспалительные цитокины являются связующим звеном между ожирением и воспалением. Однако, следует отметить, что повышенная секреция медиаторов воспаления, наблюдаемая в висцеральной жировой ткани при ожирении, отражает продолжающееся хроническое воспаление самой жировой ткани [265]. При этом активация воспалительных путей в адипоцитах нарушает накопление триглицеридов и увеличивает высвобождение свободных жирных кислот (СЖК), избыток которых

в поджелудочной железе, как известно, вызывает резистентность к инсулину в мышцах и печени, а отложение их в эндотелиальных клетках способствует развитию гипертонии и атеросклерозу [18].

Наряду с этим, ЖТ является активным эндокринным органом, контролирующим энергетический гомеостаз путем синтеза различных адипокинов.

Молекулярные исследования показывают, что лептин способен модулировать уровни экспрессии СРБ напрямую или опосредованно, регулируя синтез других провоспалительных молекул (например, ИЛ-1) [191, 225, 226]. Также, несколько исследований доказали прямую корреляцию между концентрациями лептина и СРБ при ожирении [35, 179].

Другой адипокин - резистин также усиливает экспрессию ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12 и МСР -1, посредством воздействия на макрофаги, моноклеарные клетки периферической крови (МКПК) и сосудистые клетки [304]. При ожирении экспрессия резистина была дополнительно идентифицирована в неадипоцитарной стромальной сосудистой фракции, фиброзной ткани печени и атеросклеротических бляшках [303]. Кроме того, уровни циркулирующего резистина коррелируют с воспалительными и фибринолитическими маркерами, такими как С-реактивный белок, ФНО- α и ИЛ-6 в общей популяции и у пациентов с СД 2 типа, коронарным атеросклерозом, хроническими заболеваниями почек и ревматоидным артритом [278].

Вместе с тем была доказана четкая связь между сывороточным уровнем резистина, васпина и висфатина и ИМТ и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR [69]. То есть, адипокины могут влиять на другие системы органов, непосредственно оказывая гормональные эффекты, что подтверждается увеличением их концентрации не только в жировой ткани, но и в крови [274]. Таким образом, воспаление жировой ткани влияет на другие системы органов, посредством множества механизмов, включая прямую анатомическую связь с печенью, потенциальные гуморальные эффекты адипокинов, липид-

опосредованную клеточную токсичность и активацию врожденной иммунной системы.

1.4.2 Связь субклинического воспаления и дислипидемии

Атеросклероз и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения являются одними из основных причин заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах [358].

Ранее считалось, что атеросклероз связан с увеличением холестерина, однако в настоящее время атеросклероз рассматривается как результат сложного взаимодействия воспалительных элементов и липидов.

Доказательства атеросклероза как воспалительного заболевания были продемонстрированы на нескольких моделях животных, где удаление центральных медиаторов воспаления, значительно снижало развитие атеросклеротических бляшек [167].

Кроме того, были получены данные, свидетельствующие, что снижение воспаления высокими дозами напроксена [371] и метатрексата [355] способствуют снижению на 21% риска развития ССЗ и на 18% инфаркта миокарда [339], что послужило началом проведению исследований, доказывающих воспалительный генез атеросклероза.

Патогенез атеросклероза — это процесс, который требует сложного и организованного взаимодействия между эндотелиальными и воспалительными клетками. Начальные стадии атеросклероза характеризуются субэндотелиальной задержкой циркулирующих частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что приводит к их окислительной модификации с помощью активных форм кислорода. В последствии модифицированные ЛПНП активируют толл-рецепторы, что способствует быстрой транскрипции воспалительных цитокинов (например, ИЛ-1 β и ФНО- α) и хемокинов. Рекрутинг миелоидных клеток и Т-клеток в интиму

генерируется провоспалительной средой, где моноциты дифференцируются в макрофаги, а затем в пенистые клетки вследствие накопления холестерина. Пенистые клетки являются патогномоничным признаком атеросклеротических бляшек и способствуют прогрессированию заболевания [193].

Таким образом, воспалительные механизмы играют ключевую роль на всех этапах атеросклероза: от миграции циркулирующих лейкоцитов к стенке артерий до разрыва нестабильных бляшек, приводящих к клиническим проявлениям заболевания [39, 253].

Было высказано предположение, что повышенный уровень СРБ в сыворотке крови, который синтезируется главным образом в печени в ответ на ИЛ-6 и другие цитокины, может быть не только маркером системного воспаления, но и непосредственно усиливать воспаление в бляшках [142]..

Было доказано, что *vc*СРБ непосредственно способствует ранней фазе атеросклероза путем накопления в интиме еще до привлечения моноцитов [279]. Связывание депонированного в ткани СРБ с модифицированными ЛПНП усиливает активацию комплемента, что способствует развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения [277]. Также предполагается механизм, согласно которому СРБ непосредственно индуцирует экспрессию рецептора 1 окисленного ЛПНП лектинового типа (LOX-1) и регулирует адгезию моноцитов и поглощение ЛПНП эндотелиальными клетками аорты человека [82]. Кроме того, СРБ также может продуцироваться локально в атеросклеротической бляшке клетками гладкой мускулатуры [60] и моноцитами [163], что дополнительно усугубляет воспалительный процесс.

Таким образом, СРБ может быть вовлечен в каждую из стадий атеросклероза путем прямого воздействия на такие процессы, как активация комплемента, апоптоз, активация сосудистых клеток, рекрутирование моноцитов, накопление липидов и тромбоз. Все больше исследований показывают, что *vc*СРБ является независимым фактором риска развития атеросклеротических заболеваний сосудов

и самым мощным предиктором сердечно-сосудистого риска среди других маркеров воспаления. Доказано, что концентрация вЧСРБ в плазме в самом высоком квартиле увеличивает относительный риск симптоматического атеросклероза в 5-7 раз, а исходная концентрация С-реактивного белка в плазме предсказывает риск будущего ИМ и инсульта и связана с неблагоприятным прогнозом при нестабильной стенокардии [59, 378].

А. Burke с коллегами (по данным 144 аутопсий) [142], выявили положительную корреляцию между интенсивностью окрашивания атеросклеротических бляшек на СРБ и его сывороточными уровнями, не зависящими от механизма смерти (отрыв, эрозия или стабильная бляшка). Кроме того, данные исследования продемонстрировали выраженную корреляцию между уровнями вЧСРБ и увеличенным числом нестабильных бляшек в коронарном стволе.

Данные другого проспективного популяционного исследования The Tromsø study подтвердили эти результаты. В перекрестных анализах в выборке из 6503 мужчин и женщин СРБ был связан с распространенностью и общей площадью атеросклеротических бляшек среди обоих полов. Однако наблюдение этих пациентов в течение 13 лет не доказало корреляции между образованием новых или прогрессированием имеющихся бляшек и уровнем СРБ, что позволяет предположить связь СРБ и ССЗ с помощью других механизмов, не зависящих от стимуляции образования и прогрессирования атеросклеротических бляшек [83].

1.4.3 Субклиническое воспаление и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия является наиболее распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Приблизительно 90% случаев гипертензии классифицируются как эссенциальная гипертензия, точная причина которой неизвестна. Идея о том, что артериальная гипертензия может быть связана с низкоинтенсивным воспалением, возникает в ходе проведенных перекрестных

проспективных исследований, показывающих, что циркулирующие воспалительные молекулы увеличиваются у пациентов с гипертонической болезнью. Так, уровни воспалительных маркеров, таких как СРБ [52, 110, 158, 212, 214, 311], ФНО- α [38, 190, 382], ИЛ-6 [52, 68, 190], ИЛ-1 β [189, 330], МСР-1, и молекулы адгезии (Р-селектин и молекулы внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1), доказано увеличены у пациентов с эссенциальной гипертензией, не имеющих других сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с нормотензивными пациентами. Такая же связь продемонстрирована у пациентов с предгипертонией, определяемой как САД 120-139 мм рт.ст. и ДАД 80–89 мм рт.ст., у которых наблюдаются более высокие уровни СРБ, ФНО- α , амилоида-А, гомоцистеина и лейкоцитов в плазме крови по сравнению с контрольной нормотензивной группой [36].

Кроме того, существуют убедительные данные, что высокие уровни воспалительных элементов предсказывают возникновение гипертонии. Engström G. и соавторы [233] отметили, что среди 1796 здоровых мужчин более высокий риск развития АГ был у испытуемых с повышенным уровнем фибриногена, α 1-антитрипсина, аптоглобина, церулоплазмина и оросомукоида, причем наибольший риск был среди субъектов с одновременным увеличением более трех белков.

Sesso H.D. с соавторами [80] показали, что в когорте из 20,525 женщин исследования The Women's Health Study уровни вЧСРБ прогнозировали развитие гипертонии в течение 7,8 лет наблюдения. Эта связь прослеживалась на всех уровнях исходного АД в полностью скорректированных моделях, даже среди женщин с исходным САД <110 мм рт. ст. и ДАД <65 мм рт. ст.

Липополисахарид-индуцированное повышение уровней СРБ, ФНО- α и ИЛ-1 β в плазме у крыс приводило к увеличению АД [380], что, несомненно, доказывает связь АГ и воспаления. Однако, является воспаление причиной или следствием АГ, не совсем понятно. Предполагаемая патофизиологическая связь между гипертонией и воспалением представлена на рисунке 1.3

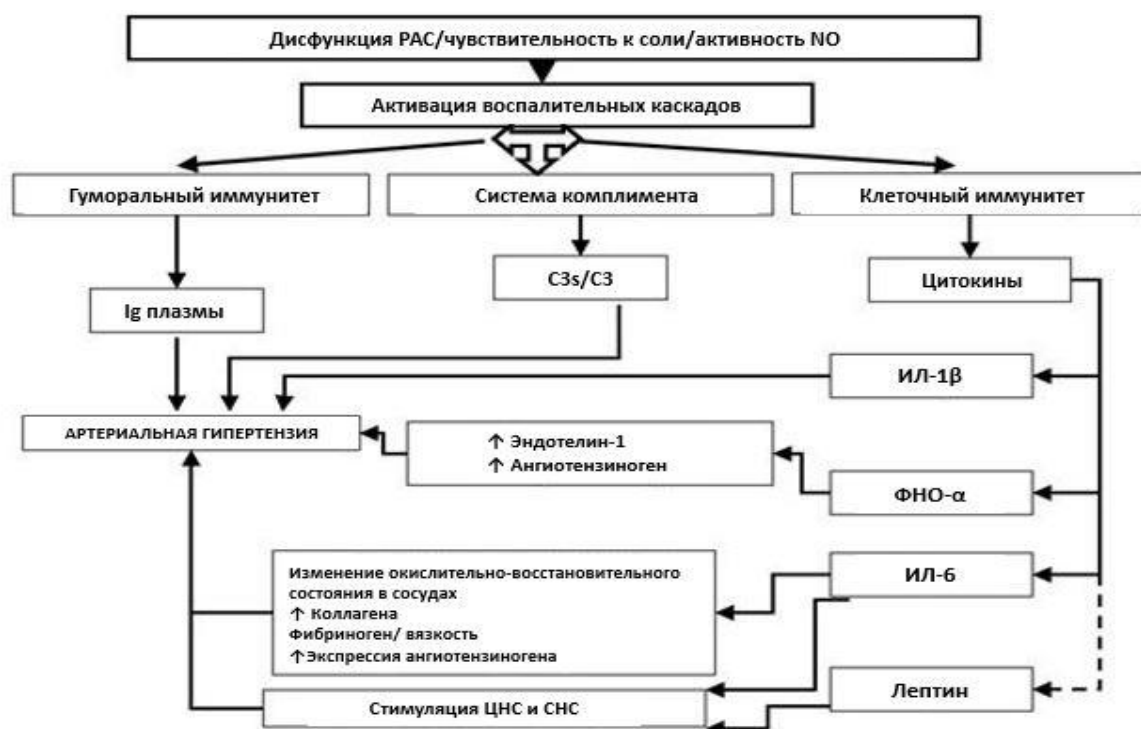


Рисунок 1.3 – Схема связи гипертонии и воспаления.
Адаптировано Manuel J et al., 2003

Как указывалось, ранее, воспалительные цитокины могут изменить скорость синтеза и деградации вазоконстрикторов и вазодилататоров, включая NO, который противодействует влиянию ангиотензина II на тонус и рост сосудов, а также подавляет синтез ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT1R). Снижение синтеза NO может способствовать повышению системного сосудистого сопротивления и, следовательно, приводить к развитию гипертонии. Показано, что крысы, хронически получавшие ингибитор NO-синтазы метиловый эфир N-нитро-L-аргинина, имели более высокое кровяное давление, чем контрольные [50].

Система комплемента, которая играет важную роль в инициации и регуляции воспаления, также, по-видимому, участвует в регуляции АД. Значительная часть пациентов с эссенциальной гипертонией экспрессирует белок C3F, который более активно связывается с моноклеарными клетками, чем другой аллель, C3S [323]. Экспрессия белка C3F более чем вдвое увеличивает риск развития гипертонии и увеличивает риск ИБС более чем в 10 раз у пациентов с гипертонической болезнью [221].

Еще один возможный механизм прогрессирования АГ заключается в непосредственном влиянии маркеров воспаления на центральную нервную систему (ЦНС). Лептин через центральные рецепторы может активировать симпатическую нервную систему (СНС) [295]. Инфузия лептина самцам крыс экспериментально приводит к повышению АД [327]. Трансгенные мыши со сверхэкспрессией лептина имели повышенное кровяное давление, нормализованное альфа-адренергической блокадой [280]. Также имеются данные, что ИЛ-6 стимулирует ЦНС и СНС, приводя к повышению АД [51, 151]. Введение ИЛ-6 приводило к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) у здоровых женщин и повышению уровня норэпинефрина и ЧСС у женщин с фибромиалгией [305].

Кроме того, было обнаружено, что маркеры воспаления, такие как вч-СРБ, ФНО- α и ИЛ-1 β непосредственно стимулируют РАС, активируя AT1R [90]. и воздействуя на экспрессию ангиотензиногена [198], что приводит к повышению концентрации ангиотензина II, являющимся мощным вазоконстриктором.

Следует заметить, что среди всех маркеров воспаления наиболее сильная ассоциация с гипертензией выявлена у вчСРБ. В 2010 году метаанализ, проведенный Emerging Risk Factors Collaboration, выявил, что каждое увеличение СРБ на 1 стандартное отклонение было связано с увеличением сосудистого риска на 60% [58].

Niskanen L. с соавторами [197] показали, что мужчины среднего возраста с уровнем СРБ > 3,0 мг/л имеют повышенный риск развития гипертонии в течение последующих 11 лет по сравнению с мужчинами с СРБ <1,0 мг/л. А согласно данным Lieb W. с соавторами [40] дети родителей с АГ имеют более высокие показатели вчСРБ в сыворотке по сравнению с детьми от нормотензивных родителей.

Наряду с этим, показано, что уровни СРБ коррелируют с уровнем окислительного стресса в воспалительных клетках пациентов с гипертонической

болезнью [275]. Также сообщалось о связи между альдостероном и воспалением у пациентов с гипертонической болезнью, где высокий уровень альдостерона в плазме коррелировал с высоким уровнем циркулирующего СРБ и лейкоцитов [20].

Когортные исследования связи между маркерами воспаления и возникающей гипертонией также показали, что более высокие уровни СРБ и ИЛ-6 повышали риск гипертонии на 23%, 20% и 51%, соответственно. Напротив, ИЛ-1 β не был достоверно связан с возникающей гипертонией [196].

Harrison D.G. и коллеги [198] выдвинули гипотезу, предполагающую участие иммунных клеток в развитии АГ, в частности Т-клеток. В экспериментах на мышах с дефицитом белка RAG-1, приводящего к нарушению развития Т- и В-лимфоцитов, было отмечено отсутствие развития гипертонии в ответ на ангиотензин II, соль или хронический стресс [315]. Перенос Т-клеток (но не В-клеток) таким мышам восстанавливал гипертонические эффекты. Гипертонические стимулы (соль, повышенная активность РАС, окислительный стресс) приводят к начальному повышению АД и модификации белков. Эти измененные белки служат неоантигенами и способствуют активации Т-клеток и накоплению их в периваскулярной жировой клетчатке и почках. Т-клеточные сигналы способствуют проникновению макрофагов и других воспалительных клеток, что приводит к высвобождению цитокинов. В сосудистой сети активированные Т-клетки способствуют вазоконстрикции и ремоделированию сосудов, что в свою очередь, наряду с повышением содержания натрия и воды в почках может усугубить гипертензию [368]. Участие Т-клеток в формировании АГ было подтверждено и в других работах. Так, например, было замечено, что у пациентов с гипертоническим нефросклерозом почечная инфильтрация CD4 + и CD8 + Т-клеток выше, чем у пациентов с нормальным АД [182]. С другой стороны, пациенты с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) имеют снижение CD4 + Т-клеток, и, как сообщается, меньшую частоту АГ по сравнению с ВИЧ-отрицательными респондентами. При этом, высокоактивная антиретровирусная

терапия, которая увеличивает уровень Т-клеток, повышает частоту гипертонии у пациентов со СПИДом уже в течение первых 2-х лет [33].

Участие цитокинов в воспалении при АГ было подтверждено в исследованиях на модельных животных и у человека. Одна из выдвинутых гипотез предполагает, что воспаление и активация иммунной системы представляют собой реакцию на умеренное повышение артериального давления, которые обычно считается доброкачественным. Выделяется также такое клиническое состояние, как "предгипертония", которое, вероятно, инициирует более тяжелую форму болезни. Определение иммунных механизмов формирования артериальной гипертензии открывает новые возможности патогенетической терапии данного заболевания. Однако необходимо учитывать, что биологические эффекты многих цитокинов имеют высокую степень идентичности, и ориентация только на хорошо известные цитокины может не отражать истинного состояния цитокиновой регуляции. Кроме того, некоторые цитокины способны взаимодействовать с рецепторными составляющими одних и тех же рецепторных комплексов. Эффективное снижение и контроль артериального давления, достигнутые путем регуляции центральных звеньев патогенеза заболевания, будут способствовать результативной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, изучение маркеров воспалительного процесса при артериальной гипертензии вносит вклад в представление об их вовлеченности в патогенез заболевания. С воспалительным процессом при АГ связывают повышение СРБ, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и их взаимодействие с регуляторными системами АД – симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой.

1.4.4 Субклиническое воспаление и инсулинорезистентность

Еще в конце 80-х годов 20 века было обнаружено, что обострение хронического воспалительного заболевания приводит к периферической инсулинорезистентности [185]1, при этом после достижения ремиссии воспалительного процесса наблюдалась нормализация метаболизма глюкозы и чувствительности к инсулину. В 1993 году было замечено, что циркулирующий

инсулин связан с количеством лейкоцитов и СРБ у пациентов со стенокардией [217]. А совсем недавно было предложено рассмотреть хроническое субклиническое воспаление как часть синдрома инсулинорезистентности [66].

Инсулин является плейотропным гормоном, который выполняет разнообразные функции, включая стимуляцию транспорта питательных веществ в клетки, регуляцию экспрессии генов, модификацию ферментативной активности и регуляцию энергетического гомеостаза [77, 96]. В последнее время он все чаще рассматривается как противовоспалительная молекула [93, 94]. В физиологических концентрациях инсулин вызывает подавление внутриядерного фактора NF- κ B (который индуцирует транскрипцию провоспалительных генов, таких как ФНО- α и ИЛ-6), ICAM-1 и моноцитарный хемотаксический протеин-1(MCP-1) в эндотелиальных клетках аорты человека и в моноклеарных клетках *in vivo* [205, 206]. Наряду с этим, противовоспалительные эффекты инсулина связаны с его способностью индуцировать высвобождение эндотелиального NO и усиливать экспрессию NO-синтазы [93, 204, 208]. Стимулируя расширение сосудов, он снижает адгезию и последующую инфильтрацию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию [337]. Эта общая противовоспалительная активность подтверждается наблюдениями Мальмберга [293] согласно которым, инсулин-глюкозная инфузия с последующим многократным введением инсулина улучшала долгосрочный прогноз у пациентов с диабетом и острым инфарктом миокарда (ИМ). Клиническое исследование, проведенное Ван ден Берге [209] доказало, что поддержание глюкозы в крови на уровне от 80 до 110 мг/дл ($\sim$ 6,1-4,4ммоль/л) на фоне интенсивной инсулинотерапии значительно снижает смертность от полиорганной недостаточности среди пациентов в критическом состоянии отделения интенсивной терапии. При этом дальнейшее наблюдение показало снижение MCP-1 и E-селектина у этих пациентов, что также подтверждает противовоспалительный эффект инсулина.

Несомненно, инсулин является одним из основных регуляторов острофазовой реакции, поэтому нарушения в действии инсулина на основные

чувствительные к нему ткани (жировую ткань, мышцы и печень) связаны с хроническим воспалительным ответом, который характеризуется аномальной продукцией цитокинов и активацией провоспалительных сигнальных путей (NF-κB, янус-киназного, инфламмасом) [345, 377]. Резистентность к инсулину является сложным метаболическим дефектом, при котором клетки-мишени проявляют устойчивость к инсулину, несмотря на его высокую концентрацию в организме.

Считается, что ИР приводит к ухудшению хронического воспалительного состояния слабой степени. Однако, независимо от пускового агента и начальных событий, связь является двунаправленной: любой процесс, связанный с хроническим воспалением, уменьшает действие инсулина, а резистентность к инсулину усугубляет воспалительное состояние.

Несколько исследований показали, что развитие ИР происходит в ответ на повышенную выработку провоспалительных цитокинов жировой тканью (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 - Влияние маркеров воспаления на состояние ИР

Маркер	Действие
Интерлейкин -6	Снижает секрецию резистина, адипонектина, транспортера глюкозы-4 (GLUT-4) и экспрессию субстрата инсулинового рецептора (IRS) 1 типа (Asghar A., Sheikh N., 2017), блокирует путь PI3K, нарушает синтез гликогена, подавляя экспрессию микроРНК-200 (Dou L. et al., 2013; Yin J. et al., 2014).
Интерлейкин-1β	Снижает экспрессию IRS 1 типа, индуцирует воспаление посредством связывания с рецептором ИЛ-1 I типа (Jager J. et al., 2007).
Висфатин	TNFα-опосредованное подавление висфатина в клетках 3T3-L1 приводит к снижению внутриклеточных концентраций NAD ⁺ , увеличению экспрессии протеин-тирозин-1В фосфатазы, снижению активности сиртуина-1 и в конечном счете к снижению чувствительности к инсулину (Gouranton E. et al., 2014).

Продолжение таблицы 1.2

Адипонектин	Связываясь с адипонектиновым рецептором- 1 снижает экспрессию генов, кодирующих печеночные глюконеогенные ферменты и молекулы, участвующие в липогенезе, путем активации АМФ-активируемой протеинкиназы. Связываясь с адипонектиновым рецептором- 2 увеличивает экспрессию генов, способствующих потреблению глюкозы, активируя передачу сигналов рецептора PPAR- α (Yamauchi T. et al., 2007; Crimmins N.A., Martin L.J., 2007).
Дендритные клетки	Увеличивают секрецию хемокинов и цитокинов в результате подавления регулятора GLUT-4 в адипоцитах (Asghar A., Sheikh N., 2017).

Существует два основных пути, по которым цитокины вмешиваются в передачу сигналов инсулина: нарушая фосфорилирование тирозина, IRS 1 и 2 типа с одной стороны, и индуцируя фосфорилирование серина этих же рецепторов с другой [338]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о причастности JNK, ингибитора киназы IkB (IKK- β), а также белков супрессоров сигнального пути цитокинов (SOCS) к цитокин-зависимой ИР, опосредованной ожирением [160].

Одним из первых маркеров, доказывающих свою роль в развитии ИР был ФНО- α [176, 297]. В исследованиях на животных введение экзогенного ФНО - α индуцировало развитие ИР, тогда как его нейтрализация специфическими антителами заметно улучшала чувствительность тканей к инсулину [260]. В другом исследовании «нокаут» ФНО - α приводил к улучшению чувствительности к инсулину при диет-индуцированном ожирении [292]. ФНО- α вызывает ИР, за счет усиления липолиза адипоцитов, стимуляции JNK и IKK- β / NF- κ B путей, усиления фосфорилирование серина на субстрате инсулинового рецептора -1. Кроме того, он нарушает фосфорилирование тирозина, опосредованное PI3Ks, что приводит к недостаточному усвоению глюкозы клетками мышц.

Также, высказано предположение, что повышенные уровни вЧСРБ могут быть вызваны недостаточным подавлением его синтеза инсулином. Наряду с этим, СРБ может усугублять воспаление сосудов, активируя белки комплемента и увеличивая продукцию тромбогенных компонентов, связанных с мембранами поврежденных сосудистых клеток, что способствует развитию ИР. Нет достоверной причинно-следственной связи между сывороточным СРБ, ИР и диабетом, что позволяет предположить, что СРБ является лишь посредником в сложном пути, связывающем воспаление и ИР. Тем не менее, вЧСРБ тесно связан с ИР, и, следовательно, он является важным компонентом воспаления и его экспрессию необходимо оценивать при развитии ИР [250].

Многие исследования также продемонстрировали связь между уровнем сывороточного ИЛ-6 и его влиянием на инсулин и ожирение. Чувствительность к инсулину оценивалась с помощью 3 различных методов: с использованием эугликемического инсулинового зажима [67] принципа минимальной модели [19] и индекса резистентности к инсулину натошак [144]. Во всех этих экспериментальных исследованиях циркулирующий ИЛ-6 коррелировал с резистентностью к инсулину у мужчин и женщин со средним ИМТ 36 кг/м [154], что делает ожирение основным фактором риска в развитии ИР [250].

Ожирение вызывает чрезмерный рост жировых отложений с гипертрофией и гиперплазией адипоцитов. Эта перегрузка жиром увеличивает высвобождение СЖК, которое через Toll-подобные рецепторы стимулирует резидентные макрофаги и адипоциты, вызывая повышенную экспрессию ФНО, МСР-1 и других провоспалительных цитокинов. Кроме того, эти гипертрофированные адипоциты нестабильны, что приводит к их быстрой гибели и стимулирует дополнительную миграцию макрофагов. В конечном счете такая среда становится липотоксичной и провоспалительной, способствуя быстрому переходу макрофагов М2 в М1 и последующей пара/ аутокрин-опосредованной клеточной резистентности к инсулину.

Следует, однако, заметить, что в развитии ИР принимает участие не только жировая ткань. Аналогичный процесс происходит и в печени, которая содержит большой пул тканевых резидентных макрофагов (клетки Купфера), а выключение воспалительного пути в этих клетках предотвращает развитие резистентности к инсулину [222]. Такое воспаление в печени, наряду с локальным повышением содержания липидов и развитием стеатоза, также способствует вторичной ИР в скелетных мышцах [95].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – состояние, развивающееся на фоне ИР, также ассоциировано с вялотекущим хроническим воспалением [337], о чем свидетельствует повышение СРБ, ИЛ-18, МСР-1 и уровня лейкоцитов у данных пациенток [113]. Однако, уровни ФНО- α были повышены у женщин с СПКЯ независимо от ожирения [166], что дает возможность предположить, что не только жировая ткань является связующим звеном «воспаление - ИР».

Другой пептид, синтезирующийся в жировой ткани, ретинол-связывающий белок-4 (RBP4) также играет важную роль в развитии ИР, модулируя гомеостаз глюкозы. Трансгенная сверхэкспрессия человеческого или инъекции рекомбинантного RBP4 вызывала резистентность к инсулину у нормальных мышей [166], а в экспериментах на людях наблюдалась положительная корреляция между уровнем RBP4 и степенью ИР, не зависящая от наличия ожирения [306].

Более того, существуют данные, что насыщенные жирные кислоты могут индуцировать резистентность к инсулину и у здоровых людей [203].

1.4.5 Субклиническое воспаление и дисгликемия

Субклиническое системное воспаление и аномалии практически всех системных показателей воспаления были обнаружены при СД 2 типа с момента ранней работы McMillan в 1901 году [248], когда была предпринята первая попытка лечения гипергликемии противовоспалительными препаратами. Позже, у Feingold с соавторами [261] было показано, что введение ФНО- α приводило к повышению

концентрации глюкозы в сыворотке, после чего было выдвинуто предположение о причинно-следственной связи между воспалением и ИР.

Несомненно, ИР играет ключевую роль в развитии воспаления при СД, это, например, подтверждается тем фактом, что пациенты с декомпенсированным диабетом более восприимчивы к инфекциям, а терапия инсулином в течение нескольких лет снижает смертность от инфекционных процессов у данных пациентов [104].

Но, по-видимому, не только инсулин играет ключевую роль. Так при СД 1 типа, состояния, не зависящего от ИР, наряду с повышенными концентрациями CD4 + и CD8 + Т-клеток, что объясняет аутоиммунный механизм развития данного заболевания, также наблюдается и увеличение врожденных воспалительных цитокинов ФНО- α , и ИЛ-1 β , а также интерферона гамма. Это говорит о том, что наряду с аутоиммунно-опосредованной атакой воспалительный путь может вызвать метаболический стресс и дополнительную потерю функции бета-клеток и способствовать гибели бета-клеток поджелудочной железы [362].

В 2011 году Донат и Шоелсон [112] кратко описали механизм развития воспаления при СД2. Согласно их теории, переедание способствует повышению уровня глюкозы и СЖК в крови, которые вызывают метаболический стресс в β -клетках и чувствительных к инсулину тканях, особенно в адипоцитах. Метаболический стресс, индуцированный в этих тканях, активирует высвобождение различных провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 β и хемокинов, что приводит к привлечению иммунных клеток, способствующих тканеспецифическому воспалению.

Однако, и сама по себе гипергликемия может приводить к формированию воспаления. Так, например, гипергликемия стимулирует синтез и секрецию ИЛ-6, и ФНО и фибриногена периферическими моноцитами человека *in vitro* [164], индуцирует экспрессию, ИЛ-8 и MCP-1 [64].

Хроническое воспаление также опосредовано накоплением AGE, вызывающих окислительный стресс, и активацию лейкоцитов [99, 187, 312].

Кроме того, гипергликемия, являясь прямым стимулом окислительного стресса, вызывает инактивацию NO за счет избыточного образования свободных радикалов, оказывающих вредное воздействие на эндотелий, и приводит к снижению вазодилатационной, антитромбоцитарной и антитромботической активности кровеносных сосудов и миокарда и, как результат, развитию ЭД, что становится дополнительным фактором развития ССЗ и ускорения старения [251, 314].

У пациентов с диабетом были описаны значительно более высокие сывороточные концентрации белков острой фазы, цитокинов и медиаторов, связанных с активацией эндотелия (Таблица 1.3) [264].

В исследовании IRAS пациенты с диабетом в течении 5-летнего периода наблюдения имели более высокие уровни фибриногена, ИАП-1 и СРБ по сравнению с пациентами без СД [143]. Однако закономерным встает вопрос, является воспаление причиной или следствием диабета.

Таблица 1.3 - Маркеры субклинического воспаления при СД 2 типа

Белки острой фазы
α-1 кислотный гликопротеин, гаптоглобин, СРБ, сывороточный белок амилоид А, фибриноген, орозомукоид
Системные цитокины / хемокины
ИЛ-6, ФНО-α ИЛ-10, ИЛ-1 + ИЛ -6, ИЛ -18, растворимый рецептор ИЛ-6, растворимые рецепторы ФНО-α 1 и 2, MIF, MCP-1, RANTES
Активаторы кровяных /эндотелиальных клеток
Растворимый ICAM-1, растворимый VCAM-1, растворимый E-селектин, растворимый P-селектин, фактор фон Виллебранда, растворимый лиганд CD40, TAFI, PLAT, ИАП-1, количество лейкоцитов

MIF – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; RANTES – хемокиновый лиганд 5; VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1; TAFI – тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза; PLAT – тканевой активатор плазминогена

Несомненно, маркеры воспаления предсказывают развития диабета 2 типа, хоть и доказательная база менее обширна по сравнению с данными по сердечно-сосудистым заболеваниям. Доказательством этому служит тот факт, что аналогичные СД степени субклинического воспаления наблюдаются и у пациентов с нарушением углеводного обмена. Кроме того, в больших проспективных исследованиях (Таблица 1.4) сообщалось о незначительных провоспалительных изменениях, в том числе повышенном количестве лейкоцитов и умеренном повышении циркулирующих медиаторов воспаления, за много лет до постановки диагноза диабета 2 типа.

Таблица 1.4 - Исследования, отметившие связь диабета 2 типа и воспаления

Название	Возраст	Количество включенных пациентов	Длительность	Количество пациентов с СД (n)	Иммунологический фактор риска
Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) (Schmidt M.I. et al., 1999; Duncan B.B. et al., 1999)	45–64	12330	7 лет	1335	Количество лейкоцитов ↑ Оросомукоид ↑ Фибриноген ↑ Сиаловая кислота ↑ Сывороточный альбумин ↓
Women's Health Study (WHS) (Pradhan A.D. et al., 2001)	≥45	27628	4 года	188	СРБ ↑
Cardiovascular Health Study (CHS) (Barzilay J.I. et al., 2001)	≥65	5888	3–4 года	45	СРБ ↑
Pima Indian Population (Lindsay R.S. et al., 2001)	≥5	2088	15 лет	695	γ-глобулин ↑
Pima Indian Population (Vozarova B. et al., 2002)	18-50	272	5,5 лет	54	Количество лейкоцитов ↑
West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) (Freeman D.J. et al., 2002)	45-64	5974	4,9 года	127	СРБ ↑
National Health and Nutrition Survey Epidemiological Follow-up Study (NHANES I) (Ford E.S., 2002)	25–74	8352	20 лет	878	Количество лейкоцитов ↑
Japanese male office worker study (Nakanishi N. et al., 2002)	35–59	2953	6 лет	154 (263 с НГН)	Количество лейкоцитов ↑
Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) (Festa A. et al., 2002)	40–69	1047	5 лет	144	ингибитор активатора плазминогена-1 ↑

Продолжение таблицы 1.4

Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) Augsburg cohort Study (Thorand B. et al., 2003)	45–74	2052	7.2 лет	101	СРБ ↑
EPIC-Potsdam study (Spranger J. et al., 2003)	35–65	27548	2.3 год	188	ИЛ-6 ↑, ИЛ-6 + ИЛ-1 ↑
Mexico City Diabetes Study (Han T.S. et al., 2002)	35–64	1244	6 лет	190 (МС)	СРБ ↑ только у Женщин
Hong Kong Cardiovascular Risk Factors Prevalence Study (Tan K.C.B. et al., 2003)	25–74	228 НГН 228 НТГ	2 лет	21	СРБ ↑
Hoorn study (Snijder M.B. et al., 2003)		279	6.4 года	54	СРБ ↑ только у Мужчин
Nurses' Health Study (Hu F.B. et al., 2004)	30–55	32,826	10 лет	737	ФНО-α Rec 2 ↑ ИЛ-6 ↑ СРБ ↑

Так исследование ARIC показало, что у пациентов с количеством лейкоцитов в верхнем квинтиле риск развития диабета увеличился на 50%. Высокий уровень лейкоцитов также предсказывал ухудшение инсулинового действия и развитие диабета 2 типа у индейцев пима [220].

Недавние исследования также показали, что маркеры воспаления могут прогнозировать не только сахарный диабет, но и играют решающую роль в развитии микрососудистых осложнений и нейропатии. Так, например, прогрессирующее увеличение уровней СРБ, α -1 гликопротеина, гаптоглобина и вязкости плазмы коррелировало с увеличением числа признаков микроангиопатии у пациентов с диабетом 2 типа [154]. Также было продемонстрировано, что эндогенная продукция ФНО- α ускоряется в эпителии микрососудов и нервных тканях, которые могут подвергаться повышенной проницаемости, гиперкоагуляции и повреждению нервов, тем самым иницируя и способствуя развитию характерных поражений диабетической полинейропатии [262].

1.5 Субклиническое воспаление и сердечно-сосудистые риски

На протяжении долгих лет классическими модифицируемыми факторами суммарного риска ССЗ считались повышенное АД, уровень ЛПНП и глюкозы плазмы натощак. Однако, несмотря на доказанную эффективность коррекции вышеперечисленных факторов и поддержания их показателей в пределах референсных значений, у пациентов сохраняется довольно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Этот риск определяют, как остаточный (резидуальный), т.е. риск макро- и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на современные стандарты терапии [9]. Патогенез развития сердечно-сосудистых катастроф в таких случаях остается не до конца ясным.

Еще с 90-х годов прошлого столетия научное сообщество заговорило о роли хронического воспаления, как одного из нетрадиционных факторов риска ССЗ, и

выявлении в сыворотке крови повышенных уровней вчСРБ – одного из маркеров сосудистого воспалительного процесса, который предсказывает прогрессирование атеросклеротической бляшки, ее рецидивирующую нестабильность и неблагоприятные исходы [195]. Стало ясно, что независимо от уровня ЛПНП и других факторов риска, уровень вчСРБ может предсказать сердечно-сосудистые исходы [234]. Результаты крупномасштабных исследований CARE, AFCAPS / TexCAPS, REVERSAL [57], PROVE-IT TIMI - 22 [86], и ASCOT- [150], A to Z [73], JUPITER [139], последовательно доказали, что сывороточный уровень вчСРБ является не менее важными, чем уровень ЛПНП в определении резидуального сердечно-сосудистого риска у лиц с гиперхолестеринемией. Кроме того, исследование JUPITER продемонстрировало снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с повышенным уровнем вчСРБ, но без гиперлипидемии на фоне терапии статинами (розувастатин) в качестве первичной профилактики ССЗ. С другой стороны, в условиях вторичной профилактики, уровень вчСРБ у пациентов с предшествующим ИМ является мощными предикторами последующих событий.

Так, например, среди пациентов исследования PROVE-IT, получавших терапию статинами в высоких дозах, показатели рецидивов сосудистых событий были значительно ниже у тех, кто достиг уровней ЛПНП <70 мг/дл и вчСРБ <2 мг/л, по сравнению с теми, кто достиг только одну или ни одной из этих целей [86]. Эта концепция «двойных мишеней» была подтверждена в исследовании IMPROVE-IT, в котором к симвастатину добавлялся эзетимиб, дополнительно снижающий уровень вчСРБ [17], а затем в исследовании CANTOS, в котором канакинумаб обеспечил снижение сердечно-сосудистых рецидивов независимо от ЛПНП, воздействуя только на низкоинтенсивное неинфекционное воспаление [24]. По мнению Ridker P.M. [308] риск дальнейшего неблагоприятного течения заболевания на фоне интенсивной терапии статинами зависит от выраженности каждой из составляющих резидуального риска – липидной и воспалительной, что подтверждает наличие резидуального «воспалительного» риска наряду с резидуальным «холестириновым» риском. Недостаточное внимание к

эффективности лечения по отношению к каждой составляющей может сказаться на дальнейшем течении заболевания, которое требует изучения новых профилактических стратегий.

1.6 Модификация образа жизни и субклиническое воспаление

1.6.1 Влияние физической активности

Активация системного воспаления слабой степени, как было описано ранее, связана с возникновением резистентности к инсулину в скелетных мышцах и жировой ткани. Таким образом, модификация образа жизни в виде рационального питания и физической активности, с целью уменьшение массы жировой ткани, являются методом коррекции инсулинорезистентности.

Открытия Pedersen and Febbraio [281], позволяющие рассматривать скелетные мышцы как эндокринный орган, поставили под сомнение роль ИЛ-6, в качестве исключительно провоспалительного цитокина. Фактически, ИЛ-6 был идентифицирован как первый «миокин», то есть как первый цитокин, секретируемый сокращением скелетных мышц, который индуцирует каскад противовоспалительных молекул (ИЛ-10 и антагонист рецептора ИЛ-1, ИЛ-19, растворимый рецептор ФНО) [135, 288].

Другими миокинами, которые увеличиваются после физической нагрузки, являются ИЛ-8 и ИЛ-15. Предполагается, что ИЛ-15 играет анаболическую роль и уменьшает массу жировой ткани, а ИЛ-8 может играть роль в ангиогенезе [148].

Принимая во внимание данный факт, физическая активность может действовать через два различных механизма для контроля воспалительного статуса: первый - прямой контроль над источником воспаления (главным образом, уменьшение массы жировой ткани), второй – за счет не прямой стимуляции секреции противовоспалительных цитокинов в скелетных мышцах во время каждой физической нагрузки.

Помимо действия миокинов, физические упражнения подавляют экспрессию AT1R, вызывая снижение образования ROS, сохраняя доступность NO и, следовательно, оказывая антиатерогенное действие [341].

У мышей с диет-индуцированным ожирением физические упражнения снижали экспрессию ФНО- α , MCP-1, ИАП-1 и ИКК- β , что приводило к замедлению прогрессирования эндотелиальной дисфункции и уменьшению участков атеросклероза [282].

Привычная двигательная активность и физические упражнения снижают уровни ФНО- α и резистина и повышают уровни адипонектина [321]. У женщин в пременопаузе физические упражнения с диетой снижали уровни грелина и ICAM-1 и повышали уровень адипонектина в плазме [238]. В исследовании ATTICA, у 1514 мужчин и 1528 женщин с метаболическим синдромом были оценены уровни их физической активности (по самоопросникам), а также маркеры воспаления и коагуляции [346]. СРБ, лейкоциты, амилоид А и фибриноген были значительно ниже у физически активных пациентов, чем у неактивных. Поперечное исследование, включающее 400 респондентов, обследованных на предмет выявления СД2, показало, что участники, имеющие активную ходьбу в течение не менее 30 минут минимум 5 дней в неделю имели более низкие уровни СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α [375]. В исследовании, проведенном на пациентах с гипертонической болезнью, последовательная физическая нагрузка снизила ИМТ, ОТ и АД, а также улучшила гликемию и липемию, однако значительное снижение уровней вЧСРБ наблюдалось только в группе пациентов с МС [117]. В структурном обзоре 32 интервенционных и наблюдательных исследования не было достигнуто единого мнения относительно эффективности ходьбы с целью уменьшения низкоинтенсивного системного воспаления [135].

В некоторых других исследованиях также сообщалось о нейтральном или частично положительном влиянии физической активности на воспаление [235, 329, 352].

Эти противоречивые результаты свидетельствуют о том, что не только исходные антропометрические показатели, пол, раса и возраст, но также тип активности, интенсивность и продолжительность физических упражнений играют роль. В обзоре 19 статей, описывающих острый воспалительный ответ на физическую нагрузку, был сделан вывод, что краткосрочные физические упражнения приводят к воспалительной реакции, но длительная постоянная тренировка оказывает противовоспалительное действие [218]. Перетренировка может активировать провоспалительные пути. Тяжелая физическая нагрузка вызывает стресс эндоплазматического ретикулума, увеличивает воспалительные маркеры (ИЛ-6, ФНО- α в жировой ткани) и окислительный стресс. Это означает, что последствия интенсивных упражнений чрезвычайно отличаются от последствий регулярных тренировок. Таким образом, необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше понять, какие виды упражнений связаны с наибольшим противовоспалительным эффектом, какие группы пациентов могут извлечь наибольшую пользу из этого подхода и может ли уменьшение системного воспаления, индуцированное физическими нагрузками, улучшать сердечно-сосудистый прогноз.

1.6.2 Влияние питания

«Одним из самых мощных средств для борьбы с воспалением является не аптека, а продуктовый магазин» - говорит доктор Фрэнк Ху, профессор кафедры питания Гарвардской школы общественного здравоохранения.

Пищевые продукты с относительно высоким гликемическим индексом (ГИ) и гликемической нагрузкой были связаны с повышенным риском ишемической болезни сердца, инсульта и сахарного диабета 2 типа, особенно среди людей с избыточным весом. В исследовании Harvard Women's Health Study среди 18137 здоровых женщин с помощью пищевого опросника был измерен ГИ, а также проанализирован липидный спектр и уровень вЧСРБ. И несмотря на то, что

различия в концентрации липидов крови и СРБ между крайними квинтилями по ГИ в диете были небольшими, они могут привести к клинически значимой разнице в развитии сердечно-сосудистого риска [106]. Перекрестный анализ данных двух наблюдательных исследований, исследования CoDAM и Hoorn показал, что диета с низким ГИ связана с улучшением чувствительности к инсулину показателями ЛПВП и СРБ [165]. Напротив, проспективное исследование, проведенное в Университете Массачусетса, не выявило никакой связи между ГИ и вчСРБ среди населения, употребляющих пищу с относительно высоким или средним ГИ [32]. Вполне возможно, что связь между углеводами и воспалением может быть измерима только при диете с относительно низким ГИ. Содержание клетчатки в рационе также может быть ассоциировано с системным воспалением. Исследование the Women's Health Initiative Observational Study продемонстрировало значительную обратную связь между обычным потреблением пищевых волокон и уровнями ИЛ-6 и ФНО- α [31]. Анализ 7 исследований взаимосвязи между потерей веса и вчСРБ показал, что в 6 исследованиях при увеличении потребления клетчатки $\geq 3,3$ г/ МДж наблюдалось снижение концентраций вчСРБ на 25–54% [270]. Однако, во всех этих исследованиях увеличение потребления пищевых волокон сопровождалось снижением веса и изменением потребления жирных кислот, которое посредством воздействия на комплексы липидов, липопротеинов и концентрации гормонов, в свою очередь также воздействует на воспаление. Жирные кислоты могут оказывать про/противовоспалительное влияние с помощью различных механизмов, включая непосредственное воздействие на воспалительные клетки через поверхностные и внутриклеточные «рецепторы жирных кислот», контролирующие передачу сигналов и паттерны экспрессии генов (PPAR- γ , NF κ B, GPR120). Некоторые эффекты жирных кислот на воспалительные клетки, по-видимому, опосредованы или, по крайней мере, связаны с изменениями в составе фосфолипидов клеточных мембран. Эти изменения могут модифицировать текучесть клеточных мембран, образование липидного рафта, передачу сигналов клетками, приводящую к измененной экспрессии генов, и паттерн продукции липидных и пептидных медиаторов [61].

Анализ данных NHANES 99-00 показал, что уровни НЖК в сывороточных фосфолипидах положительно коррелировали с вЧСРБ и фибриногеном [161]. Напротив, уровни ПНЖК были обратно связаны с вЧСРБ и риском развития ИБС у пожилых мужчин [283]. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) потребление длинноцепочечной ω -3 ПНЖК было обратно связано с концентрацией ИЛ-6 в плазме и матриксной металлопротеиназы 3 (MMP-3), независимо от индекса массы тела, физической активности [43]. The Heart and Soul Study показало, что среди пациентов со стабильной ИБС уровень ω -3 жирных кислот (докозагексаеновой и эйкозапентаеновой) в липидах мембран эритроцитов были обратно связаны с вЧСРБ и ИЛ-6, независимо от приема статинов [213]. В исследовании the Nurses' Health Study I and II потребление трансжиров было положительно связано с растворимыми рецепторами ФНО 1 и 2. Потребление трансизомеров жирных кислот в целом не было связано с концентрациями ИЛ-6 или вЧСРБ, но положительно коррелировало с ИЛ-6 и вЧСРБ у женщин с более высоким ИМТ [108].

Недавний обзор данных наблюдений и интервенционных исследований показал, что провоспалительные эффекты трансжиров (увеличение ФНО- α , ИЛ-6 и вЧСРБ) были связаны с маркерами эндотелиальной дисфункции сосудов [259]. Несколько исследований показывают, что потребление мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), в частности олеиновой кислоты, в рационе может оказывать противовоспалительное действие [49, 102, 107].

Кроме того, исследования показали, что количество жира и его качественные характеристики, такие как процентное содержание НЖК и соотношение ω -3 и ω -6 ПНЖК в еде, влияют на острый постпрандиальный воспалительный ответ [243]. Употребление пищи с высоким содержанием жиров приводит к увеличению концентрации ИЛ-6 в плазме у мужчин с избыточным весом, что указывает на возможную роль ИР в модуляции постпрандиальной воспалительной реакции [258].

1.7 Влияние препаратов для коррекции метаболического синдрома на маркеры хронического воспаления

1.7.1 Препараты для лечения артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия - наиболее распространенный модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, характеризуется сосудистым фенотипом эндотелиальной дисфункции, ремоделированием артерий, воспалением сосудов и повышенной жесткостью. В этом контексте, антигипертензивные препараты, которые, помимо снижения АД, оказывают дополнительные эффекты, улучшающие функцию эндотелия и снижающие сосудистое воспаление, могут быть более эффективными в снижении сердечно-сосудистого риска.

Таблица 1.5 - влияние различных классов гипотензивных препаратов на функцию эндотелия и воспаление (Silva I.V.G., de Figueiredo R.C., Rios D.R., 2019)

Классы антигипертензивных препаратов	Влияние на эндотелиальную функцию и воспаление
БРА	Улучшают эндотелиальную дисфункцию и снижают уровни маркеров воспаления.
иАПФ	Положительное влияние на функцию эндотелия, мало исследований, оценивающих влияние на маркеры воспаления.
Антагонисты кальция	Положительное влияние на функцию эндотелия, мало исследований, оценивающих влияние на маркеры воспаления.
Бета-блокаторы (ББ)	ББ 1 и 2 поколения не показали положительного влияния на эндотелиальную дисфункцию и воспаление. ББ 3 генерации могут оказывать благоприятное влияние на функцию эндотелия, мало исследований, оценивающих влияние на маркеры воспаления.
Диуретики	Не было найдено исследований, в которых оценивалось влияние диуретиков на функцию эндотелия. Не показали никакой пользы в снижении воспалительных маркеров.

Блокаторы РАС – два ведущих терапевтических класса в лечении АГ и связанных с ней сердечно-сосудистых и почечных заболеваний доказано продемонстрировали свои противовоспалительные свойства.

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, который, обладает важными воспалительными и окислительными действиями, связанными с развитием атеросклероза и острым коронарным синдромом (Рисунок 1.4).



Рисунок 1.4 - Влияние ангиотензина II на функцию эндотелия.

Антагонисты ангиотензин II рецепторов 1 типа избирательно блокируют ангиотензин II рецепторы 1 типа, которые не только опосредует известные эффекты ангиотензина II, но, согласно последним данным, могут быть ответственным за секвестрацию молекул ангиотензина II в клетках почек и сердца. Более того, повышая концентрацию ангиотензина II в плазме, БРА стимулируют разблокированный ангиотензин II рецепторы 2 типа, которые опосредуют дополнительные сосудорасширяющие и антипролиферативные эффекты, что дает этому классу дополнительные противовоспалительные преимущества по сравнению с иАПФ [376].

Наиболее важным является тот факт, что специфические БРА представляют собой плеiotропные молекулы, которые могут оказывать благоприятное кардиометаболическое действие за пределами блокады рецепторов ангиотензина II. В целом, накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что БРА могут замедлять прогрессирование диабетической нефропатии [72, 216] улучшать

вызванное диабетом ремоделирование сосудов и чувствительность к глюкозе и инсулину независимо от эффекта снижения АД [21].

Несколько доклинических исследований показали положительное влияние азилсартана медоксомила на проатеросклеротические пути, чувствительность к инсулину и дифференцировку адипоцитов [45].

На животных моделях гипертонии и диабета с признаками нефропатии азилсартан медоксомил индуцировал превосходные антигипертензивные, инсулино-сенситизирующие и антипротеинурические эффекты по сравнению с олмесартаном медоксомилом [22]. Результаты другого исследования на животных позволяют предположить, что азилсартан восстанавливает эндотелиальную функцию более эффективно, чем кандесартан цилексетил, путем нормализации функции eNOS и снижения воспалительного и окислительного стресса у мышей с диабетом [48]. С другой стороны, исследования на животных показывают, что азилсартан эффективен в снижении резистентности к инсулину. Авторы предположили, что азилсартан проявлял эти эффекты, снижая продукцию ФНО- α и увеличивая экспрессию PPAR γ более эффективно, чем кандесартан [342].

Более того, по мнению авторов, азилсартан медоксомил стимулировал благоприятную дифференциацию адипоцитов и оказывал стимулирующее влияние на экспрессию генов PPAR α , PPAR δ , лептина, адипсина и адипонектина по сравнению с менее выраженным эффектом валсартана [256].

Другое исследование на крысах показало, что лечение азилсартаном снижало уровни миелопероксидазы и ИЛ-1, повышало уровни ИЛ-10 и уменьшало экспрессию MMP-2, MMP-9, ЦОГ-2, активатора рецепторов ядерного фактора κ B и катепсина К [47].

В исследовании на *in vivo*, добавление 20 мг азилсартана к терапии этанерцептом 50 мг в неделю у пациентов с активным ревматоидным артритом показало снижение ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1 β и вчСРБ [239].

Следует, однако, заметить, что кроме олмесартана, ирбесартана и валсартана в исследовании Val-MARC (но не в других исследованиях) телмисартан, кандесартан и лозартан не показали или показали незначительное влияние на вчСРБ [349, 370].

1.7.2 Препараты для лечения сахарного диабета 2 типа

Связь между метаболизмом углеводов и воспалением выдвигает гипотезу о том, что коррекция метаболических нарушений с помощью антидиабетических препаратов может уменьшить воспаление, улучшая функцию β -клеток и снижая ИР, одновременно защищая от сосудистых осложнений. Доступные в настоящее время препараты для лечения СД 2 действуют на различные механизмы, улучшая гликемию и оказывая дополнительно противовоспалительное действие, опосредованное их метаболическим воздействием на гипергликемию / гиперлипидемию или путем непосредственной модуляции иммунной системы. (Таблица 1.6) [23].

Таблица 1.6 - Противовоспалительное действие сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	Механизм действия	Влияние на маркеры воспаления	Эффекты
Бигуаниды	Активация 5'АМФ-активируемой протеинкиназы	↓ или ↔ СРБ; ↔ воспалительные биомаркеры; ↓ маркеры эндотелиальной дисфункции и коагуляции	Может оказывать благотворное влияние при хронических воспалительных заболеваниях и раке
СМ	Закрытие К-АТФазных каналов на β -клеточных плазматических мембранах	↓ или ↔ воспалительные маркеры и маркеры эндотелиальной дисфункции; ↓ или ↔ СРБ	Противоречивые данные; скромный эффект, если есть

Продолжение таблицы 1.6

ТЗД	Активация ядерного транскрипционного фактора PPAR γ	↓↓ СРБ; ↓ воспалительные маркеры; ↑ адипонектин	Последовательный противовоспалительный эффект
иДПП-4	Ингибирование активности ДПП-4, увеличивая концентрации постпрандиального активного инкретина	↓ Воспалительные цитокины и биомаркеры; ↓ СРБ	Умеренный эффект; требует дальнейшего изучения
аГПП-1	Активация рецепторов ГПП-1	↓ Воспалительные цитокины и биомаркеры; ↓ эндотелиальной дисфункции; ↓ СРБ	Умеренный эффект; требует дальнейшего изучения
Инсулины	Активация рецепторов инсулина	↓ или ↔ воспалительные цитокины и иммунные медиаторы; ↓ или ↔ CRP	Умеренный эффект, хотя данные противоречивы

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, аГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, СМ – препараты производные сульфонилмочевины, ТЗД – тиазолидиндионы

Относительно новый класс сахароснижающих препаратов - ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) в проспективных рандомизированных исследованиях продемонстрировали преимущества, связанные с несколькими сердечно-сосудистыми и почечными факторами риска, включая HbA1c, АД, МТ, почечную гиперфильтрацию и улучшение кардиоренальных исходов. Ингибиторы SGLT2 могут улучшать функцию жировой ткани и способствовать снижению уровня сывороточного лептина, ФНО- α и ИЛ-6, СРБ и гамма-интерферона, при одновременном повышении адипонектина [55].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME (7020 пациентов с СД 2 и установленным ССЗ) эмпаглифлозин в дополнение к стандартному лечению

уменьшал относительный риск СС смертности, госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) и смертности от любых причин на 38%, 35% и 32%, соответственно по сравнению с плацебо [178].

Хотя механизмы, посредством которых эмпаглифлозин мог столь выраженно снизить данные показатели остаются неясными, существует предположение, что ингибиторы SGLT2 могут регулировать широкий спектр метаболических нарушений, связанных с сердечно - сосудистыми заболеваниями [294].

Известно, что ингибиторы SGLT2 не только ослабляют гликемическую токсичность независимо от функциональной активности β -клеток, но также снижают АД, ИМТ и уровень висцерального жира через метаболические и гемодинамические пути [333]. Эти фармакологические эффекты ингибиторов SGLT2, вероятно, способствуют улучшению функции бета-клеток и чувствительности к инсулину. Учитывая потенциал для этих благоприятных действий, терапевтические эффекты ингибиторов SGLT2 на сосудистую функцию и атеросклероз весьма ожидаемы. Уже было показано, что лечение эмпаглифлозином значительно снижает АД через модификацию маркеров жесткости артерий и сосудистого сопротивления [128, 168]. В модели на крысах [177] эмпаглифлозин вызывает прямое плеiotропное воздействие на миокард путем улучшения диастолической жесткости и, следовательно, диастолической функции, но неясно, присутствуют ли эти эффекты у людей, поскольку SGLT2 не экспрессируется в сердечной ткани человека.

Striepe K. с соавторами [133] показали, что терапия эмпаглифлозином по сравнению с плацебо в течении 6 недель улучшила артериальную ригидность, о чем свидетельствует снижение центрального систолического артериального давления (цСАД), индекса аугментации, СРПВ, а также амплитуды отраженной волны.

Однако, исследование EMBLEM по оценке влияния эмпаглифлозина на функцию эндотелия не продемонстрировало увеличения индекса реактивной

гиперемии у 105 пациентов с СД 2 типа и ССЗ, несмотря на положительную динамику показателей углеводного обмена и ИМТ [294].

В связи с наличием большого количества информации о том, что ЭД развивается на фоне вялотекущего воспаления, актуальным встаёт вопрос, модулирует ли эмпаглифлозин функцию эндотелия опосредовано или не зависимо от воспалительных маркеров.

Доклинические исследования *in vivo* показали снижение окислительного стресса, снижение воспалительных цитокинов, снижение ионного дисхемеостаза и снижение сосудистой и митохондриальной дисфункции после введения ингибиторов SGLT2. На мышинной модели с высоким содержанием жиров, вызванной диетой, эмпаглифлозин снижал уровни ФНО- α в плазме и ослаблял хроническое воспаление, связанное с ожирением [177].

Нап J.H. и соавторы [347] выявили, что опосредованное эмпаглифлозином ослабление объема атеромы аорты у мышей с дефицитом Apo E было связано со снижением резистентности к инсулину, снижением уровней маркеров воспаления и повышением адипонектина. Кроме того, на животных моделях было продемонстрировано снижение воспалительного процесса при диабетической нефропатии [366], неалкогольном стеатогепатозе [247] и диабетическом ожирении Цукера [365].

Данные субанализа клинического исследования «Study to Analyse the Effect of Empagliflozin on Macrovascular and Microvascular Circulation and on Endothelium Function», включающего 58 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, предполагают, что вЧСРБ может обуславливать ангиопротективные эффекты эмпаглифлозина [115]. Hattori S. с соавторами [171] показали, что терапия СД 2 типа эмпаглифлдоином в течении 12 месяцев заметно снизила НОМА-IR, остаточный холестерин (ост X=ОХ-ЛПНП-ЛПВП) и уровень вЧСРБ на 43%, 52% и 54% соответственно. Еще одно исследования предоставило доказательства антиоксидантных и противовоспалительных свойств эмпаглифлозина. На фоне

лечения эмпаглифлозином в течении 24 недель по поводу СД наблюдалось усиление экспрессии лейкоцитами глутатион-S-редуктазы и каталазы, а также повышение уровней ИЛ-10 в сыворотке при одновременном снижении вЧСРБ и миелопероксидазы [364].

Однако, стоит отметить, что прием эмпаглифлозина у пациенток с избыточным весом /ожирением и СПКЯ не приводил к изменению гормональных или метаболических параметров (вЧСРБ, липидный спектр, ИР, показатели углеводного обмена), не смотря на более значительное улучшение антропометрических показателей и состава тела по сравнению с метформином [129].

Таким образом, кардиопротекция на фоне терапии эмпаглифлозином может быть обусловлена, по крайней мере, частично, противовоспалительными эффектами, которые особенно полезны для пациентов с СД 2 типа и ИР, но этот вопрос требует дальнейшего изучения.

1.7.3 Препараты для лечения дислипидемии

Несмотря на разные механизмы снижения уровня холестерина, большинство гиполипидемических препаратов обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [229].

Противовоспалительные эффекты некоторых гиполипидемических препаратов при этом направлены на липид-независимые пути [180, 227].

Статины - препараты первой линии при повышенном уровне ЛПНП, показали значительные преимущества в первичной и вторичной профилактике ССС.

Предполагается, что любое положительное влияние статинов на коронарные события связано с их гипохолестеринемическим действием. Однако, ингибирование статинами 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктазы приводит к снижению синтеза мевалоновой кислоты, являющейся предшественником многочисленных провоспалительных метаболитов [155, 269]. Показано, что

статины снижают уровни вчСРБ, что может помочь объяснить их антиатеросклеротические свойства, как улучшение функции эндотелия и уменьшение агрегации тромбоцитов, увеличение количества и активности эндотелиальных клеток-предшественников, ингибирование миграции и пролиферация клеток гладких мышц, стабилизация коронарных бляшек и регресс атеромы [78, 344]. Кроме того, непосредственное уменьшение количество частиц ЛПНП, приводит к ограничению прогрессирования атеросклероза и, как следствие, дополнительно снижает местное воспаление. Взаимосвязь между воспалением и метаболизмом липидов также продиктована тем фактом, что провоспалительные цитокины регулируют транскрипцию многих генов, участвующих в синтезе холестерина и ТГ, то есть процесс является двунаправленным.

CARE - первое исследование, демонстрирующее положительное влияние статинов на вчСРБ, показало, что относительное снижение риска ССЗ, связанное с лечением статинами, было более выражено у пациентов с исходно высоким уровнем вчСРБ [199]. Это наблюдение было впоследствии подтверждено и другими исследованиями (Таблица 1.7) [73, 334], что привело к гипотезе о двойной цели антиатеросклеротической терапии [249].

Таблица 1.7 - Влияние статинотерапии на вчСРБ

Название препарата	Название КИ	вчСРБ мг/л			ЛПНП мг/дл		
		до	после	Δ	до	Посл е	Δ
Аторвастатин (Kinlay S. et al., 2003; Schwartz G.G. et al., 2001)	MIRACL	11.5	2.9	-75.0%	135.0	72.0	-40%
Аторвастатин (Ridker P.M. et al., 2005; Cannon C.P. et al., 2004)	PROVE IT-TIMI 22	12.2	1.3	-89.3%	106.0	62.0	-41.5%
Аторвастатин (Sever P.S. et al., 2012)	ASCOT	2.4	1.8	-25,8%	136.8	85.6	-38.7%
Аторвастатин (Soedamah-Muthu S.S. et al., 2015)	CARDS	1.3	1.2	-9.8%	121.0	60.0	-50,4%
Аторвастатин (Nissen S.E. et al., 2004)	REVERSAL	3.0	1.8	-36,4%	150.2	78.9	-46,3%
Ловастатин (Ridker P.M. et al., 2001; Downs J.R. et al., 1998)	AFCAPS/Te xCAPS	1.6	1.3	-14.8%	156.0	115.0	-27%

Продолжение таблицы 1.7

Правастатин (Nissen S.E. et al., 2004)	REVERSAL	3.0	2.9	-5,2%	150.2	110.4	-25,2%
Правастатин (Sacks F.M. et al., 1996; Ridker P.M. et al., 1999)	CARE	2.3	1.9	-17,4%	139.2	98.0	-32%
Правастатин (Albert M.A. et al., 2001)	PRINCE	2.4	2.0	-16,6%	142.9	97.5	-31,8%
Правастатин (Ridker P.M. et al., 2005; Cannon C.P. et al., 2004)	PROVE IT-TIMI 22	11.9	2.1	-82,4%	106.0	95.0	-10,4%
Розувастатин (Ridker P.M. et al., 2008)	JUPITER	4.2	2.2	-47,6%	108.0	55.0	-49,1%
Симвастатин (de Lemos J.A. et al., 2004)	A-to-Z trial	2.01	0.17	-91,5%	112.0	62.0	-44,6%
Симвастатин (Heart Protection Study Collaborative Group et al., 2011)	Heart Protection Study	3.07	2.24	-27%	127.9	95.9	-25%

В исследованиях MIRACL и REVERSAL было показано, что влияние статинов на вЧСРБ зависит от дозы, причем более высокое снижение отмечалось на фоне агрессивной терапии аторвастатина (80мг) по сравнению со стандартной терапией правастатином (40мг) [120].

В исследовании JUPITER [296] розувастатин в дозе 20 мг уже на 12-й неделе наблюдения снизил уровни ЛПНП в среднем на 50%, вЧСРБ – на 37%, ТГ – на 17% ($p<0,001$), независимо от пола и возраста, при этом уменьшая вдвое частоту основных сердечно-сосудистых событий, таких как инсульт, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация, нестабильная стенокардия или смерть от сердечно-сосудистых причин. Кроме того, наибольшее снижение сердечно-сосудистых событий (-65%) произошло у пациентов, достигших целей как по уровню ЛПНП ($<1,8$ ммоль/л), так и по вЧСРБ <2 мг/л по сравнению с теми, которые достигли только одной из двух целей (-33%). Это подтверждает вывод о том, что уровни вЧСРБ так же, как и ЛПНП важны для прогнозирования ССЗ.

Данные другого исследования METEOR (n=984), также показали, что розувастатин в дозе 40 мг значительно снизил вчСРБ по сравнению с плацебо (-36%), при относительно низком среднем исходном уровне (1,4 мг/л) [87].

Согласно данным исследования, проведенным К. Chan с соавторами [122], прием розувастатина (40 мг) у 260 пациентов с аортальным стенозом, приводил к стойкому снижению уровня вчСРБ в течении 3,5 лет наблюдения, независимо от исходного вчСРБ <3 мг/л или >3 мг/л.

Кроме того, было изучено влияния розувастатина (10 мг) на уровни воспалительных маркеров у 50 пациентов с ревматоидным артритом (РА). Анализ полученных данных показал снижение уровня СРБ в группе розувастатина (-3,23) по сравнению с группой плацебо (+17,4) (p=0,161) не зависимо от влияния на ИЛ-6 и не улучшая общую активность ревматоидного заболевания [319].

В дополнение к влиянию статинов на вчСРБ и системное воспаление, клинические данные свидетельствуют о том, что статины могут улучшать состояние сосудистого воспаления, в частности, улучшать функции эндотелия у пациентов с сердечно-сосудистым риском или ИБС.

ЧАСТЬ II РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

2.1.1 Планирование исследования

В основе работы лежат клинические исследования, выполненные на базе кафедры внутренних болезней института НМФО (зав. кафедрой, профессор С.В. Недогода) в период с 2017 по 2019 год.

В исследование были включены 196 человек (96 женщин и 100 мужчин; средний возраст $53,9 \pm 6,9$ лет), у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями IDF (2005) было выявлено наличие метаболического синдрома и значения вЧСРБ, соответствовавшие критериям низкоинтенсивного неинфекционного воспаления (1-5 мг/л). Также были включены 26 практически здоровых добровольцев (16 мужчин и 10 женщин; средний возраст $45,8 \pm 3,1$ лет) без МС и уровнем вЧСРБ <1 мг/л в качестве группы контроля.

Исследование было открытым проспективным сравнительным контролируемым - терапия оригинальными препаратами розувастатина, эмпаглифлозина, азилсартана медоксомила и коррекция образа жизни оценивалась в двух параллельных группах у пациентов с различной выраженностью низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и МС.

Пациенты принимали участие в исследовании при условии соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения согласно правилам GCP – Good clinical practice (Качественной Клинической практики). Перед какими-либо процедурами по исследованию пациенты подписывали информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия на участие в

исследовании;

2. Возраст старше 18 лет;
3. Наличие верифицированного диагноза метаболического синдрома (IDF, 2005) [105], критерии отражены в таблице 2.1.;

Таблица 2.1 - Критерии МС IDF (2005)

1 обязательный критерий	Центральное ожирение (ОТ $\geq$ 94 см у мужчин и 80 см у женщин).
+ 2 из 4 необязательных критериев	ТГ $\geq$ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), или специфическая гиполипидемическая терапия. ЛПВП $\leq$ 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин, или специфическая гиполипидемическая терапия. САД $\geq$ 130 мм рт.ст. или ДАД $\geq$ 85 мм рт.ст., или прием гипотензивной терапии. ГПН $\geq$ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или СД 2 типа.

4. Уровень вчСРБ, соответствующий критериям низкоинтенсивного неинфекционного воспаления (1-5 мг/л);
5. Пациенты с АГ (в рамках метаболического синдрома) 1-2 степени, не достигшие целевых АД на предшествующей терапии оригинальными БРА (лозартаном 100 мг/сут, или валсартаном 160-320 мг/сут, или телмисартаном 80 мг/сут) не менее 6 месяцев до момента включения в исследование;
6. Пациенты с СД 2 типа (в рамках метаболического синдрома) на монотерапии метформином (не менее 6 месяцев до момента включения в исследование) при отсутствии снижения HbA1c $\geq$ 0,5% от исходного или недостижении целевых цифр HbA1c, но не более 9%;
7. Пациенты с дислипидемией (в рамках метаболического синдрома) и нецелевыми показателями ЛПНП $>$ 2 ммоль/л;
8. Пациенты, получающие стабильную гипотензивную и/или гиполипидемическую и/или гипогликемическую терапию (не менее 6 месяцев до момента включения в исследование), не нуждающиеся в ее коррекции.

Критерии исключения из исследования:

1. Возраст моложе 18 лет;
2. Повышенная чувствительность или отмеченная ранее непереносимость, исследуемых препаратов (розувастатин, эмпаглифлозин, азилсартан медоксомил), а также их прием в течение 6 месяцев до включения в исследование;
3. Беременность и период лактации;
4. Заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности печеночных трансаминаз и любое их повышение в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
5. Сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз;
6. Наследственная дислипидемия (дислипидемия I, IV типов);
7. Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ОИМ, стенокардия напряжения ФК 3-4, нестабильная стенокардия, ХСН II-IV по NYHA, НМК, с клинически значимыми изменениями ЭКГ, требующими терапии), в том числе в анамнезе;
8. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
9. Почечная недостаточность при СКФ <45 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$;
10. Инсульты или транзиторные ишемические атаки в анамнезе любых сроков давности, а также другие клинически значимые неврологические заболевания;
11. Миопатия, предрасположенность к развитию миотоксических осложнений;
12. Острые состояния (инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства), прием антибиотиков;
13. Вторичные гипертензии;
14. Клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на комплаентность или на выживаемость пациента в ближайшее время (злокачественные новообразования, тяжелые хронические заболевания,

психические заболевания, алкоголизм, наркомания);

15. Неспособность понять суть программы исследования.

В качестве показателей эффективности терапии оценивались следующие параметры: антропометрические показатели (вес, ОТ, окружность бедер (ОБ), индекс талия/бедро (ОТ/ОБ), индекс массы тела (ИМТ)), показатели офисного АД и результаты суточного мониторинга АД (СМАД), параметры сосудистой жесткости (кфСРПВ, ИА, цСАД), липидный спектр (ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП), показатели углеводного обмена (ГПН, HbA1c), ИР (НОМА-IR), уровни провоспалительных маркеров (вчСРБ, ИЛ-6, ФНО- α).

Любая сопутствующая терапия, должна была обговариваться с врачом-исследователем. Длительность наблюдения пациентов в программе составила 24 недели.

2.1.2 Объект исследования, распределение пациентов в процессе исследования

На I этапе изучали распространенность и выраженность низкоинтенсивного неинфекционного воспаления у пациентов с МС.

Для этого 196 пациентам, соответствующим критериям МС (IDF, 2005) и 26 здоровым добровольцам (группа контроля) было проведено:

1. Клинический осмотр с оценкой антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедра (ОБ), индекс талия/бедро (ИТБ), измерением АД.
2. Биохимический анализ крови с оценкой состояния липидного (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП) и углеводного обмена (уровня гликемии натощак, гликированного гемоглобина).
3. Определение уровня вчСРБ.

На II этапе исследования для изучения влияния различных режимов терапии на низкоинтенсивное воспаление, а также оценки взаимосвязи воспаления и функции эндотелия. 196 пациентам с диагностированными критериями МС (IDF,

2005), уровнем вчСРБ от 1 до 5 мг/л, включенным в исследование, а также 26 здоровым добровольцам были проведены дополнительные исследования:

1. Клинический анализ крови: общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и СОЭ.
2. Анализ мочи с микроскопией осадка.
3. Биохимический анализ крови: уровни мочевой кислоты, АлАТ, АсАТ, креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ).
4. Измерение инсулина натощак с последующим вычислением индекса HOMA-IR.
5. Определение уровня воспалительных маркеров (ИЛ-6 и ФНО-α).
6. Регистрация ЭКГ.
7. Суточное мониторирование АД.
8. Оценка параметров сосудистой эластичности (кфСРПВ, цСАД, цПД, ИА).
9. Определение сердечно-сосудистого риска по расчетному калькулятору Reynolds Risk Score.

Все вышеописанные показатели планировалось оценить у сравниваемых между собой групп пациентов исходно и спустя 24 недели терапии.

В дальнейшем 196 пациентов были разделены на 2 группы сравнения для участия в открытом проспективном сравнительном контролируемом исследовании в параллельных группах:

1. 103 пациента (52,6%) с уровнем вчСРБ 1-2,9 мг/л;
2. 93 пациента (47,4%) с уровнем вчСРБ 3-5 мг/л.

В обеих группах были выделены 4 подгруппы в зависимости от проводимой терапии (Таблица 2.2):

А. Пациенты, достигшие целевых показателей АД, гликемии и липидного спектра на любой предшествующей терапии, которым проводили коррекцию ожирения путем модификации образа жизни (мероприятия описаны в главе 2.2.5).

Б. Пациенты, с АГ 1-2 степени, не достигших целевых показателей АД на предшествующей терапии оригинальными БРА II (лозартаном 100 мг/сут, или

валсартаном 160-320 мг/сут, или телмисартаном 80 мг/сут), которые были переведены на терапию азилсартаном медоксомилом калия 80 мг/сутки.

В. Пациенты с СД 2 типа, не достигшие целевых значений HbA1c на монотерапии метформином, которым был дополнительно назначен эмпаглифлозин в дозировке 25 мг/сутки.

Г. Пациенты, с дислипидемией и уровнем Х-ЛПНП > 2,0 ммоль/л, не принимающие ранее гиполипидемические препараты, которым был назначен розувастатин 10 мг/сутки.

Таблица 2.2 - Характеристика используемых препаратов

МНН	Торговое название, фирма-производитель	Форма выпуска	Кратность приема	Длительность терапии
Эмпаглифлозин, 25 мг	Джардинс®, Boehringer Ingelheim Pharma (Германия)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	1 раз в сутки, независимо от приема пищи	24 недели
Розувастатин, 10 мг	Крестор®, IPR Pharmaceuticals Inc., (Пуэрто-Рико)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	1 раз в сутки, независимо от приема пищи	24 недели
Азилсартана медоксомил калия, 80 мг	Эдарби® Takeda Ireland Limited (Ирландия)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	1 раз в сутки, независимо от приема пищи	24 недели

Сопутствующая терапия изменению не подвергалась.

Дизайн исследования изображен на рисунке 2.1.

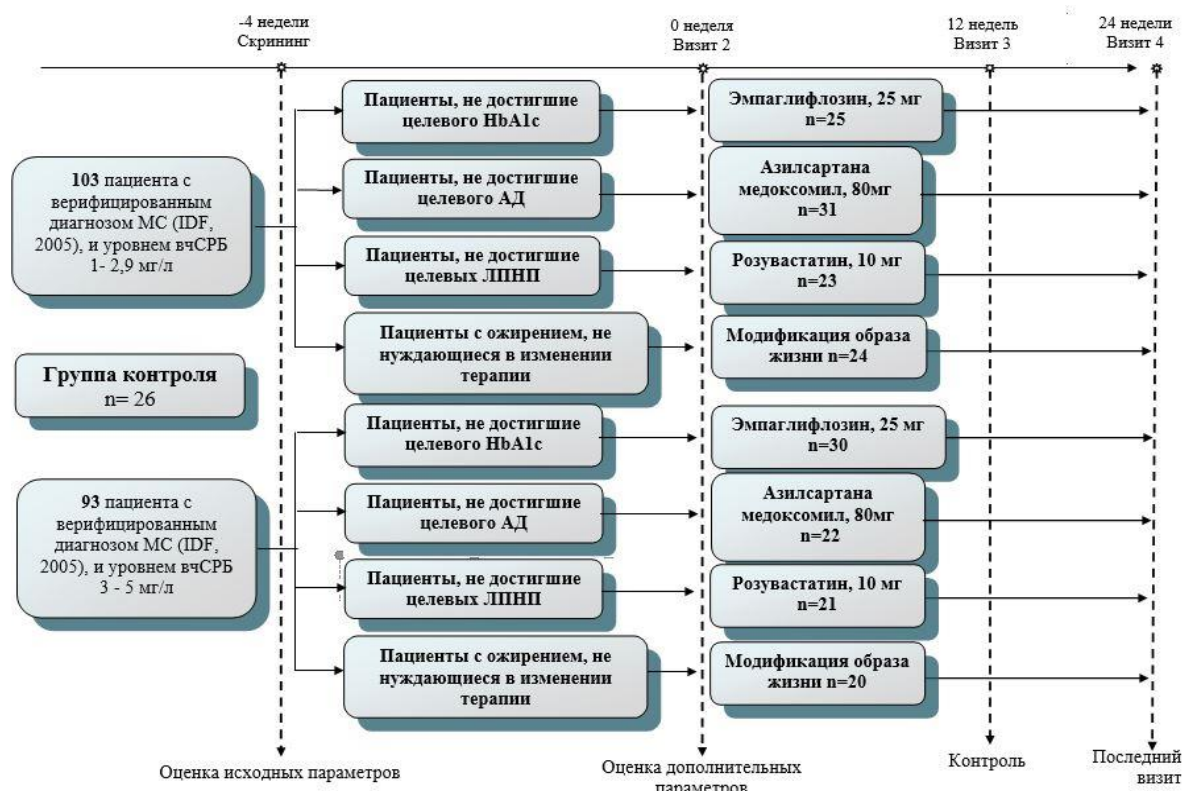


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования.

Диссертационное исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клиническое обследование

Клиническое обследование включало субъективное (сбор жалоб, анамнеза жизни, анамнеза настоящего заболевания, сопутствующая лекарственная терапия и вредные привычки), а также объективное обследование (общий осмотр, аускультация сердца и легких, антропометрия, измерение АД).

Вес измерялся утром натощак (весы-жироанализатор Omron BF-508). Расчет ИМТ осуществлялся по формуле Кетле ($\text{ИМТ кг/м}^2 = \text{вес, кг} / \text{рост, см в квадрате}$). В соответствии с рекомендациями ВОЗ значения ИМТ использовались для определения избыточного веса ($\text{ИМТ } 25\text{-}29,9 \text{ кг/м}^2$), ожирения 1 степени ($\text{ИМТ } 30\text{-}34,9 \text{ кг/м}^2$), ожирения 2 степени ($\text{ИМТ } 35\text{-}39,9 \text{ кг/м}^2$) и ожирения 3 степени ($\text{ИМТ } \geq 40 \text{ кг/м}^2$).

Окружность талии измерялась на середине расстояния между нижним краем ребра и верхней части гребня подвздошной кости. Окружность бедер измерялась вокруг самой широкой части ягодиц. Для обоих измерений, пациент имел на себе минимум одежды, сантиметровая лента удерживалась параллельно полу.

Отношение талии к бедру, рассчитанное как ОТ, деленная на ОБ, использовалось в качестве показателя абдоминального ожирения (у мужчин более 0,9, а у женщин – более 0,8).

Измерение АД (тонометр Omron SpotArm i-Q142) проводили в положении сидя, после 10-минутного отдыха на обеих руках, затем выбирали руку с большим показателем АД для последующих измерений (3-хкратно, с интервалом не менее минуты).

2.2.2 Лабораторные методы исследования

2.2.2.1 Клинический анализ крови

Взятие крови проводилось утром натощак, после 8-14 часов ночного периода голодания в пробирки типа «вакутейнер» с ЭДТА и цитратом. Общий клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе SYSMEX XS 800i (SYSMEX Corporation, Япония). Дифференцировка лейкоцитов на субпопуляции – методом проточной цитометрии с использованием полупроводникового лазера. MCV, MCH, MCHC – расчётные показатели.

2.2.2.2 Биохимический анализ крови

Забор крови производился в объеме 5.0 мл крови в пробирки «вакутейнер» с инертным гелем. Кровь центрифугировалась при +4 °C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 10 минут, после чего поступала в работу.

Уровни холестерина, триглицеридов и ЛПВП определяли с помощью гомогенного энзиматического колориметрического теста. Расчет ЛПНП осуществлялся по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ОХ - \{ХС\ ЛПВП + (ТГ/2,2)\}$ в ммоль/л. При уровне триглицеридов более 4,5 ммоль/л – измерение прямым методом (колориметрия с использованием холестеролоксидазы и холестеролэстеразы). Мочевая кислота определялась энзиматическим (уриказным)

методом, глюкоза – гексокиназным, креатинин- кинетическим методом Яффе. СКФ рассчитывалась по формуле СКD-EPI с помощью онлайн калькулятора <http://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/> Уровни АлАТ и АсАТ определяли с помощью кинетического UV-теста.

СРБ определяли усиленным латексными частицами иммунотурбидиметрическим методом (высококчувствительный метод).

Уровни ФНО-α, ИЛ-6 и инсулина определяли РИА-методом. Индекс НОМА-IR – расчетный показатель (НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5). Значение индекса, превышавшее 2,5, рассматривалось, как наличие инсулинорезистентности [286].

Кроме того, в качестве косвенной оценки инсулинорезистентности определялось отношения ТГ/ЛПВП. В нашем исследовании пороговое значение соотношения уровня ТГ к ЛПВП составило 1,37 ммоль/л. [215].

2.2.2.3 Методика определения уровня гликированного гемоглобина

Уровень гликированного гемоглобина определялся автоматически фотометрическим анализатором Siemens DCA Vantage с помощью автономных картриджей.

2.2.2.4 Анализ мочи с микроскопией осадка

Проводили исследование разовой утренней порции мочи, включающее в себя определение физических (цвет, прозрачность, удельный вес) и химических (рН, содержание белка, глюкозы, кетонов, уробилиногена, билирубина, гемоглобина, нитритов и лейкоцитарной эстеразы) свойств (анализатор iChem Velocity), а также оценку качественного и количественного состава элементов мочевого осадка (эпителий, лейкоциты, эритроциты, соли, слизь и т.д.) (анализатор Iris IQ200).

2.2.3 Инструментальные методы обследования

2.2.3.1 Регистрация электрокардиографии

Регистрация ЭКГ проводилась электрокардиографом Kenz-Cardico 1207 (SUZUKEN, Япония) в 12 отведениях.

2.2.3.2 Оценка параметров сосудистой эластичности.

Определение скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке

Измерение кфСРПВ проводили в соответствии с рекомендациями экспертов по артериальной жесткости 2006 года [152] с помощью прибора SphygmoCor (AtCor, Сидней, Австралия), в котором используется аппланационный тонометр для получения пульсовых волн проксимальной и дистальной артерий. Перед началом исследования после 10-минутного отдыха в положении лежа у пациента 3-хкратно измерялось АД и ЧСС. Пульсовая волна регистрировалась в общей сонной и бедренной артериях справа, для чего датчик устанавливался на уровне верхнего края щитовидного хряща и в месте выхода *a. femoralis dextra* из-под паховой связки. Одновременно регистрировалась ЭКГ.

Расстояние (D), пройденное пульсовой волной, измерялось по поверхности тела как кратчайшее между 2 точками регистрации (расстояние между сонной артерией и яремной вырезкой вычиталось из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией).

Время (t), за которое пульсовая волна проходит это расстояние, определялось прибором автоматически с помощью зубца R на ЭКГ, для чего определялось время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации в точках регистрации сигналов.

СПВ рассчитывалось прибором по формуле D/t автоматически.

Для объективизации данных во время проведения исследования минимальный коэффициент репрезентативности принимался равным 0,89, коэффициент повторяемости - 0,85. В нашем исследовании значение кфСРПВ > 10 м/с рассматривалось в качестве консервативного показателя значительных нарушений функции аорты [10].

Определение центрального давления и отраженной волны

Для неинвазивного измерения центрального давления был использован контурный анализ пульсовой волны сонной артерии, который проводили с помощью аппланационного тонометра SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Для этого проводили тонометрию лучевой артерии, над местом ее наилучшей пульсации. Для получения качественных данных необходима регистрация не менее 20 пиков пульсовых волн, на основании которых прибор создает усредненную форму пульсовой волны. Компьютерная обработка полученных данных позволяет определить параметры центрального давления: время до первого (T1) и второго (T2) систолических пиков волны. Давление на первом пике/изломе (P1) принимается за давление выброса, дальнейший прирост до второго пика (ΔP) означает отраженное давление, их сумма - максимальное давление во время систолы, то есть цСАД. Помимо величины центрального АД существует ИА выражающийся в процентах, который определяется как разница давлений между первым (вызванным сердечной систолой) и вторым (появляющимся в результате отражения первой пульсовой волны) систолическим пиком, деленная на центральное пульсовое давление.

2.2.3.3 Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью BR-102 plus фирмы Schiller AG, Швейцария.

При оценке результатов СМАД проводился анализ: средних значений показателей САД и ДАД за разные периоды суток (сутки, день, ночь).

2.2.4 Расчет суммарного сердечно-сосудистого риска

Оценка ССР проводилась с использованием шкалы Reynolds Risk Score. Данная шкала помогает оценить 10-летний суммарный риск сердечно-сосудистых событий (ИМ, ишемического инсульта, реваскуляризации коронарных артерий и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний). Факторы риска, используемые данной шкале, включают возраст, САД, курение, уровень ОХ и ЛПНП, вчСРБ и историю ИМ у родителей в возрасте до 60 лет. Кроме того, в отличие от

валидированной в России шкалы SCORE в данной шкале учитываются такие факторы риска, как анамнез преждевременной ИБС у родителей и точный уровень вЧСРБ, что делает ее более надежной в прогнозировании СС событий у пациентов, в том числе с СД 2 типа.

Расчет риска по данной шкале осуществлялся с помощью онлайн калькулятора <http://www.reynoldsriskscore.org/Default.aspx>

2.2.5 Немедикаментозные методы коррекции веса

Немедикаментозные мероприятия по снижению веса включали:

- умеренную гипокалорийную диету (не менее 1200 ккал в сутки для женщин и 1500 ккал в сутки для мужчин),
- обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек (кратность питания, содержание макро- и микронутриентов в рационе),
- подсчет калорий и ведение дневника питания для оценки количества потребляемой энергии,
- физические упражнения.

С целью снижения массы тела индивидуально каждому пациенту рассчитывался суточный калораж.

Для пациентов без СД, суточную потребность в калориях рассчитывали согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению МС [5] (расчет суммарного расхода энергии по формуле ВОЗ (1985) с поправкой на физическую активность минус 500-600 ккал).

Пациентам с СД суточную энергетическую ценность рассчитывали по методике Dankmeijer H.F. (1983) <https://www.medlit.biz/download/978-5-89677-189-0.pdf> (базальный энергетический баланс + количество калорий в зависимости от характера выполняемой работы).

Были даны рекомендации по ограничению в питании:

- максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и легкоусвояемых углеводов;

- умеренное (в размере половины привычной порции) – продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков;
- неограниченное потребление – продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей);
- употребление алкогольных напитков в количестве не более 1 условной единицы для женщин и 2 условных единиц для мужчин в сутки;
- <5 г соли в день.

Пациентам были рекомендованы аэробные физические упражнения продолжительностью 30–60 минут, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю, суммарной продолжительностью не менее 150 минут в неделю для получения стойкого эффекта.

2.2.6 Статистические методы анализа данных

Статистическая обработка данных осуществляли с использованием STATISTICA 10.0, «Stat Soft, Inc» (лицензия STA999K347150-W) и Microsoft Excel 2010 (ID 82503-001-0000106-38273). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин при межгрупповом сравнении, в зависимости от параметров распределения, применяли непарный t – критерий Стьюдента или U – критерий Манна-Уитни. Количественные данные обработаны методами описательной статистики и представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для качественных данных определялись частоты (%). Оценка взаимосвязей между парами количественных показателей проводилась с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ВЫРАЖЕННОСТИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО НЕИНФЕКЦИОННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

3.1 Общая характеристика исследуемых пациентов

196 пациентов (95 мужчин и 101 женщина; средний возраст $57,4 \pm 5,8$ лет) с МС, отвечающих критериям IDF (2005), включенных в исследование, были разделены на 2 группы сравнения в зависимости от уровня вЧСРБ:

1. 103 пациента с уровнем вЧСРБ 1-2,9 мг/л;
2. 93 пациента с уровнем вЧСРБ 3-5 мг/л.

26 относительно здоровых добровольцев (лица с отсутствием в анамнезе указаний на наличие АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также нарушений липидного и углеводного обменов, абдоминального ожирения и уровнем вЧСРБ <1 мг/л) составили группу контроля.

Таблица 3.1 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Группа 1 (вЧСРБ 1-2,9 мг/л) n=103	Группа 2 (вЧСРБ 3-5 мг/л) n=93	Контроль n=26
Возраст, лет	55,7 $\pm$ 6,7	56,2 $\pm$ 7,1	46,3 $\pm$ 4,7
Пол (М/Ж)	49/54	46/47	16/10
Курение, кол-во/%	50/48,5	58/62,4	1,9
СД 2 типа, кол-во/%	36/35	44/47,3	-
АГ, кол-во/%	54/52,4	48/51,6	-
Дислипидемия, кол-во/%	34/33	39/41,9	-
вЧСРБ, мг/л	2,0 $\pm$ 0,5*#	4,4 $\pm$ 0,6*#	0,5 $\pm$ 0,3
ССР по Reynolds, %	12,2	14,6	1,6
Примечание: * - $p < 0,05$, достоверное отклонение от группы контроля #- $p < 0,05$, достоверные различия между группами сравнения			

Как показал анализ данных, 138 из 196 включенных пациентов (70,4%) имели сопутствующие заболевания в анамнезе, среди которых преобладали ЖКБ/ЛХЭС,

НАЖБП, ХБП, обструктивные заболевания легких, остеоартрит и патология щитовидной железы. Перечисленные нозологии находились в стадии ремиссии/компенсации и не могли повлиять на показатели воспаления у обследуемых.

Кроме того, у 80 пациентов (40,8%) имелся СД 2 типа, у 102 (52%) артериальная гипертензия, а у 73 (37,2%) дислипидемия ПА и ПВ (по классификации ВОЗ).

Анализ семейного анамнеза показал, что наследственную предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии имели 115 из 196 участников исследования (58,7%); к ожирению – 94 (48%); к СД 2 типа – 49 (36,2%). При анализе наследственной предрасположенности учитывались родственники первой степени родства.

Анализ аддиктивного поведения продемонстрировал, что 108 пациентов (55,1%) в настоящее время курят, среднее количество выкуриваемых сигарет – 10 штук в сутки, при этом 16 пациентов курили в прошлом (стаж курения > 10 лет).

3.2 Антропометрические характеристики исследуемых групп пациентов

Общие антропометрические характеристики пациентов с МС в сравнении с контрольной группой представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Анализ антропометрических показателей в группах пациентов с МС и группе контроля

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1-2,9 мг/л) n=103	Группа 2 (вчСРБ 3-5 мг/л) n=93	Контроль n=26
Рост, см	173,4±7,6	172,5±7,3	176,1±5,3
Вес, кг	96,5±11,3*	97,6±8,4*	68,2±3,5
ИМТ, кг/м ²	32,1±3,3*	32,8±2,7*	21,9±3,1
ОТ, см	103,0±10,1*	104,3±11,2*	73,8±7,3
ОБ, см	104,3±9,7*	103,7±11,3*	85,1±7,6
ОТ/ОБ	0,99±0,07*	1,01±0,08*	0,86±0,07
<i>Примечание: * - p < 0,05, достоверное отклонение от группы контроля</i>			

При анализе антропометрических данных выявлены достоверно более высокие значения веса и ИМТ в группах пациентов с верифицированным МС по

сравнению с контрольной группой, при этом статистически значимой разницы между группами сравнения не наблюдалось.

Следует, однако, отметить, что анализ данных групп показал, что в группе с более низким вЧСРБ частота встречаемости ожирения 1 степени составила 54,4%, 2 степени - 20,4%, а 25,2% обследованных имели избыточную массу тела. В тоже время как во 2 группе ожирение 1 и 2 степени встречалось чаще 62,4% и 24,7% соответственно, реже пациенты имели избыточный вес (Рисунок 3.1).

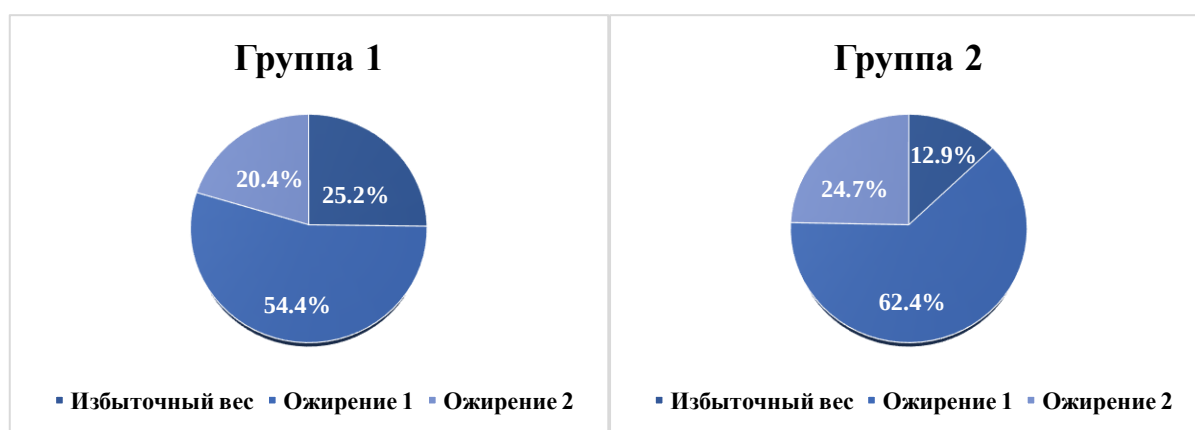


Рисунок 3.1 - Сравнительная оценка ИМТ в группах пациентов с МС.

ОТ, ОБ и индекс талия/бедро статистически значимо был выше в обеих группах пациентов с МС, что свидетельствует в пользу абдоминального типа ожирения у данных пациентов (Таблица 3.2).

3.3 Анализ показателей артериального давления и сосудистой эластичности в исследуемых группах пациентов

При оценке офисных показателей АД не выявлено достоверных отличий между группами пациентов с МС. (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Показатели АД и ЧСС в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1-2,9 мг/л) n=103	Группа 2 (вчСРБ 3-5 мг/л) n=93	Контроль n=26
САД офисное, мм рт. ст.	140,9±14,4*	144,3±15,1*	123,7±7,0
ДАД офисное, мм рт. ст.	81,4±13,4*	83,8±14,0*	71,8±5,1
ЧСС, в мин	74,5±9,6	74,4±10,1	68,5±5,1
САД сред. сут, мм рт.ст.	135,9±14,4*#	141,5±16,1*#	126,4±4,4
ДАД сред. сут, мм рт.ст.	84,7±11,9*	86,1±12,3*	70,7±5,9
ЧСС сред. сут, мм рт.ст.	76,3±13,3	76,2±11,6	71,2±6,8
Примечание: * - $p < 0,05$, достоверное отклонение от группы контроля #- $p < 0,05$, достоверные различия между группами сравнения			

Так в исследуемой группе 1 средние САД и ДАД составили 140,9±14,4 и 81,4±13,4 мм рт.ст., а в группе 2 144,3±15,1 и 83,8±14,0 мм рт.ст., соответственно. При этом, у пациентов с МС уровень САД и ДАД был выше на 9,8% и 9,4% в первой группе, и на 12,4% и 12,6% во второй группе, по сравнению с контрольной, что являлось достоверно значимым.

Согласно данным, полученным в ходе проведения СМАД, достоверное отличие в показателях ($p < 0,05$) между группами пациентов с МС было зарегистрировано только для уровня САД (среднесуточное, дневное и ночное). (Рисунок 3.2). В проведенном нами исследовании была выявлена прямая положительная корреляция между уровнем вчСРБ и САД ($r=0,44$, $p < 0,05$) в группе высокого вчСРБ, в группе низкого вчСРБ данной корреляции обнаружено не было.

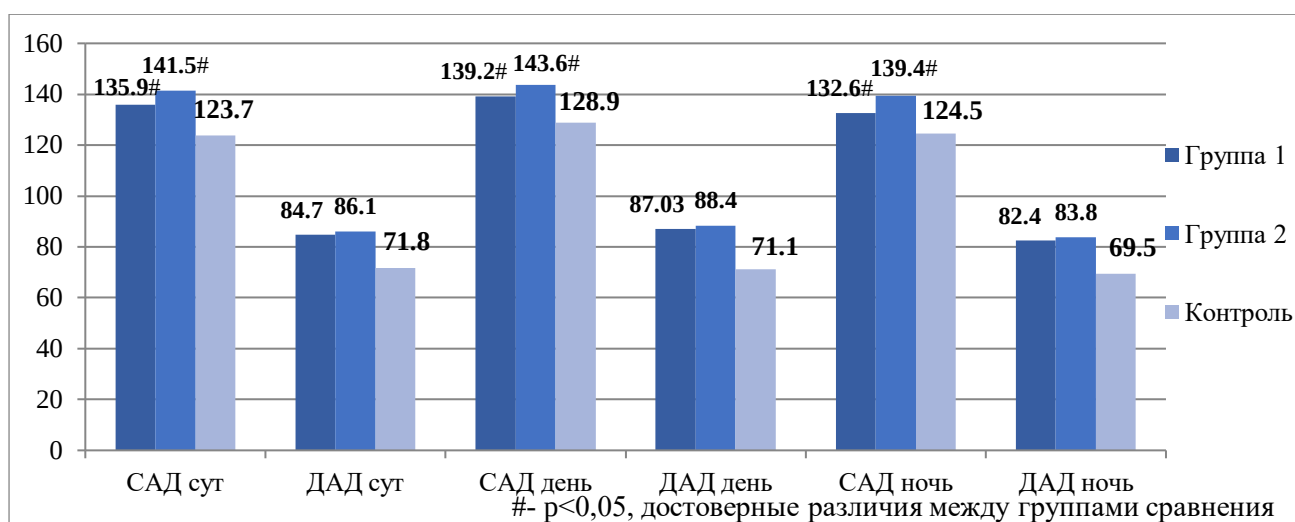


Рисунок 3.2 - Сравнительная оценка данных СМАД в группах пациентов с МС и группе контроля.

Достоверной разницы между тремя группами по уровню амбулаторной и суточной ЧСС не было.

Все показатели сосудистой эластичности были достоверно выше у пациентов с МС (Таблица 3.4).

В группе пациентов с более высокими значениями вчСРБ достоверно выше оказались показатели кфСРПВ на 4,6 % и центрального пульсового давления на 9,7% аналогичных показателей в группе низкого вчСРБ. Достоверных различий в значениях центрального САД и индекса аугментации между данными группами не было.

Таблица 3.4 - Сравнительная оценка показателей сосудистой эластичности у пациентов с МС и группе контроля

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1-2,9 мг/л) n=103	Группа 2 (вчСРБ 3-5 мг/л) n=93	Контроль n=26
кфСРПВ, м/с	10,8±1,7*#	11,3±2,0*#	7,3±0,7
цСАД, мм рт. ст.	133,8±15,3*	135,5±14,5*	106,3±10,3
цПД, мм рт. ст.	44,3±11,5*#	48,6±12,4*#	35,9±3,0
ИА, %	28,6±7,7*	30,8±8,0*	21,8±4,7
Примечание: * - p < 0,05, достоверное отклонение от группы контроля #- p < 0,05, достоверные различия между группами сравнения			

Следует отметить, что анализ полученных данных выявил прямую корреляционную связь ($r=0,45$, $p < 0,05$) между уровнем вчСРБ и скоростью распространения пульсовой волны в обеих группах. С другими показателями сосудистой жесткости корреляционной зависимости выявлено не было.

3.4 Анализ показателей липидного обмена в исследуемых группах пациентов

Пациенты с МС имели достоверно более плохие показатели липидного спектра, по сравнению с группой контроля.

В группе пациентов вчСРБ > 3 мг/л были зарегистрированы более высокие значения ОХ и ТГ и соотношения ТГ/ЛПВП ($p < 0,05$), по сравнению с группой сравнения (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 - Сравнительная оценка показателей липидного обмена у пациентов с МС и в группе контроля

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1-2,9 мг/л) n=103	Группа 2 (вчСРБ 3-5 мг/л) n=93	Контроль n=26
ОХ, ммоль/л	5,35 $\pm$ 1,03*#	5,71 $\pm$ 1,45*#	4,18 $\pm$ 0,59
ЛПНП, ммоль/л	3,21 $\pm$ 1,01*	3,37 $\pm$ 1,3*	2,27 $\pm$ 0,63
ЛПВП, ммоль/л	1,07 $\pm$ 0,21*	1,02 $\pm$ 0,21*	1,23 $\pm$ 0,16
ТГ, ммоль/л	2,27 $\pm$ 0,01*#	2,88 $\pm$ 1,37*#	1,46 $\pm$ 0,11
ТГ/ЛПВП	2,3 $\pm$ 1,3*#	3,0 $\pm$ 1,7*#	0,71 $\pm$ 0,28
<i>Примечание: * - $p < 0,05$, достоверное отклонение от группы контроля #- $p < 0,05$, достоверные различия между группами сравнения</i>			

В группе пациентов вчСРБ > 3 мг/л были зарегистрированы более высокие значения ОХ и ТГ и соотношения ТГ/ЛПВП ($p < 0,05$), по сравнению с группой сравнения.

Статистически достоверных различий между группами пациентов с МС по уровню ЛПНП и ЛПВП не наблюдалось. В свою очередь, гендерный анализ

показал более низкие значения ЛПВП в группе пациентов высокого риска (вчСРБ > 3 мг/л) как среди мужчин, так и среди женщин (Рисунок 3.3).

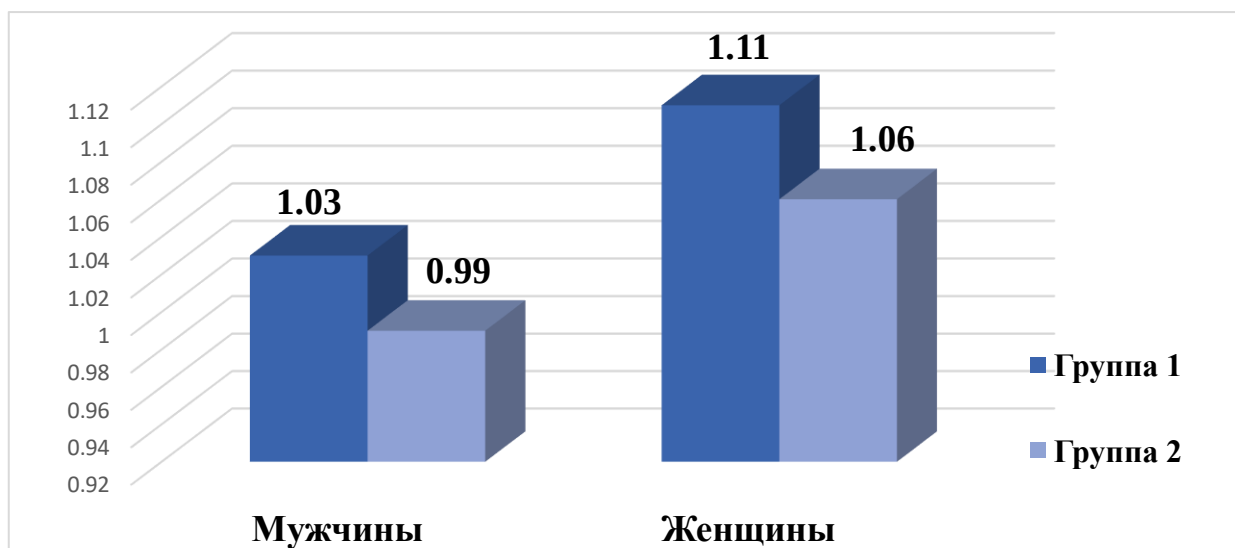


Рисунок 3.3 - Различия показателей ЛПВП у пациентов с МС среди мужчин и женщин.

3.5 Анализ показателей углеводного обмена в исследуемых группах пациентов

При анализе параметров углеводного обмена, были обнаружены статистически значимые различия между уровнями гликемии натощак, HbA1c и инсулина натощак у больных с МС и группой контроля (Таблица 3.6), однако статистической значимой разницы между двумя сравниваемыми группами обнаружено не было.

Таблица 3.6 - Сравнительная оценка показателей углеводного обмена и инсулинорезистентности у пациентов с МС и в группе контроля

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1-2,9 мг/л) n=103	Группа 2 (вчСРБ 3-5 мг/л) n=93	Контроль n=26
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,7±1,4*	6,9±1,6*	4,8±0,7
HbA1c, %	6,4±1,0*	6,6±1,2*	5,1±0,4
Инсулин, мкЕд/мл	11,0±3,6*	11,5±3,8*	6,3±0,4
НОМА-IR	3,2±1,4*	3,5±1,2*	1,4±0,6
<i>Примечание: * - p < 0,05, достоверное отклонение от группы контроля</i>			

Значение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, также было выше в группах пациентов с МС ($p < 0,05$).

Хотя, при сравнительном анализе показателей инсулинорезистентности между двумя группами не обнаружено достоверных различий, во 2 группе 80,6% пациентов имели значение НОМА-IR выше в 2,5, в то время как в группе 1 такое повышение наблюдалось у 70,8% больных. Кроме того, была обнаружена прямая корреляционная связь между индексом ИР и уровнем вчСРБ, которая оказалась более выраженная во второй группе ($r=0,53$ против $r=0,41$, $p < 0,05$).

3.6 Анализ воспалительного статуса в исследуемых группах пациентов

При сравнительной оценке показателей воспалительного статуса в группе пациентов с МС обращает на себя внимание статистически значимое повышение уровней вчСРБ, ИЛ-6 и ФНО- α в обеих группах с МС по сравнению с группой контроля.

В таблице 3.7 представлены показатели маркеров воспаления в исследуемых группах пациентов.

Таблица 3.7 - Воспалительный статус пациентов с МС в сравнении с группой контроля

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1-2,9 мг/л) n=103	Группа 2 (вчСРБ 3-5 мг/л) n=93	Контроль n=26
вчСРБ, мг/л	2,0 $\pm$ 0,5*#	4,4 $\pm$ 0,6*#	0,5 $\pm$ 0,3
ИЛ-6, пг/мл	6,6 $\pm$ 2,4*	6,6 $\pm$ 1,9*	2,4 $\pm$ 1,5
ФНО- α , пг/мл	6,8 $\pm$ 1,9*	6,3 $\pm$ 2,2*	2,9 $\pm$ 1,7
ССР по Reynolds, %	12,2	14,6	1,6
Примечание: * - $p < 0,05$, достоверное отклонение от группы контроля #- $p < 0,05$, достоверные различия между группами сравнения			

Выполненный нами корреляционный анализ обнаружил слабую прямую связь уровней вчСРБ с уровнями ИЛ-6 и ФНО- α ($p < 0,05$) в обеих группах

пациентов с МС: $r=0,12$ и $r=0,10$ для первой группы и $r=0,18$ и $r=0,12$ для второй группы соответственно.

Кроме этого, уровень вчСРБ во второй группе достоверно положительно коррелировал с ИМТ ($r=0,45$), ОТ ($r=0,31$), ТГ ($r=0,46$), соотношением ТГ/ЛПВП ($r=0,51$) и индексом НОМА IR ($r=0,53$), при этом в первой группе достоверная корреляция наблюдалась только с индексом НОМА IR ($r=0,41$) и уровнем инсулина натощак ($r=0,35$).

Во второй группе наблюдалась слабая отрицательная корреляция между уровнем вчСРБ и ЛПВП ($r = -0,28$).

Также, была отмечена ассоциация компонентов МС с другими воспалительными маркерами.

Так, ФНО- α положительно коррелировал с ИМТ ($r=0,09$) и индексом НОМА-IR ($r=0,27$), однако с ОТ была показана умеренная отрицательная связь ($r=-0,21$).

Для ИЛ-6 также была продемонстрирована слабая положительная связь между ИМТ, ОТ и индексом НОМА, но была менее выражена, чем с ФНО- α .

Анализ компонентов МС и уровня цитокиинов показал, что в обеих группах увеличение компонентов МС приводило к повышению уровней вчСРБ, но не ИЛ-6 и ФНО- α (Рисунок 3.4, 3.5, 3.6).

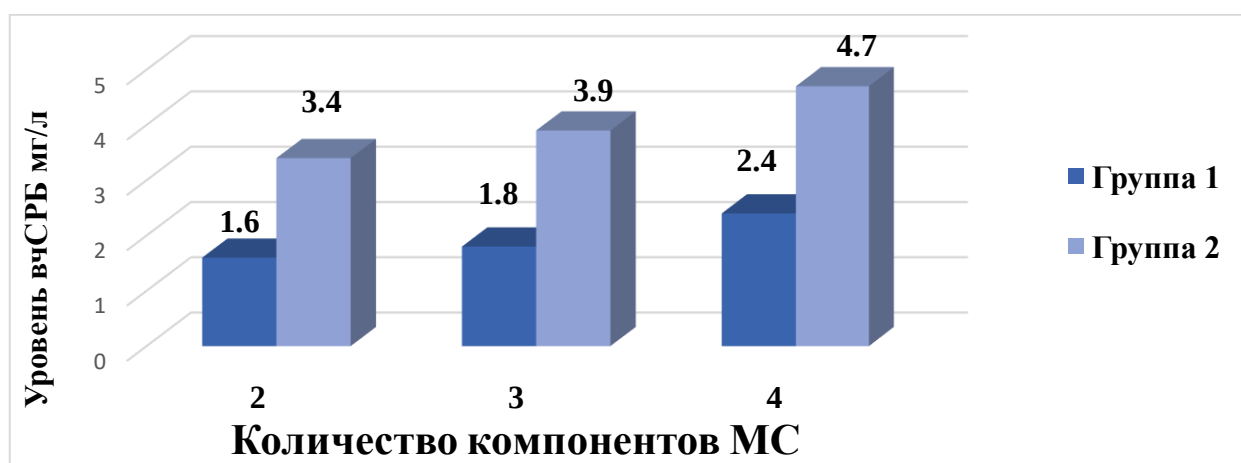


Рисунок 3.4 - Соотношение компонентов МС и уровня вчСРБ.

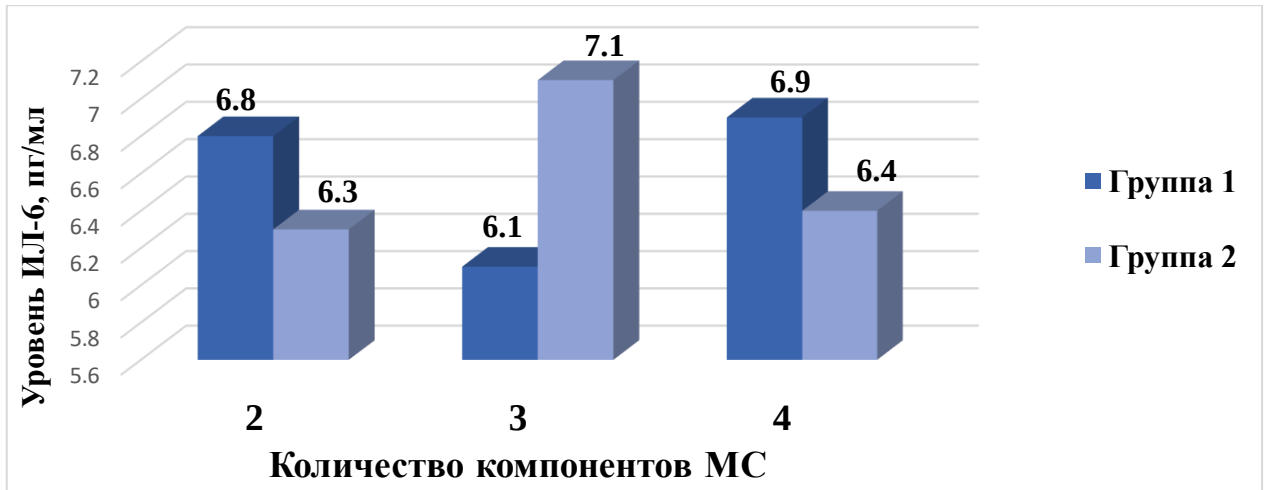


Рисунок 3.5 - Соотношение компонентов МС и уровня ИЛ-6.

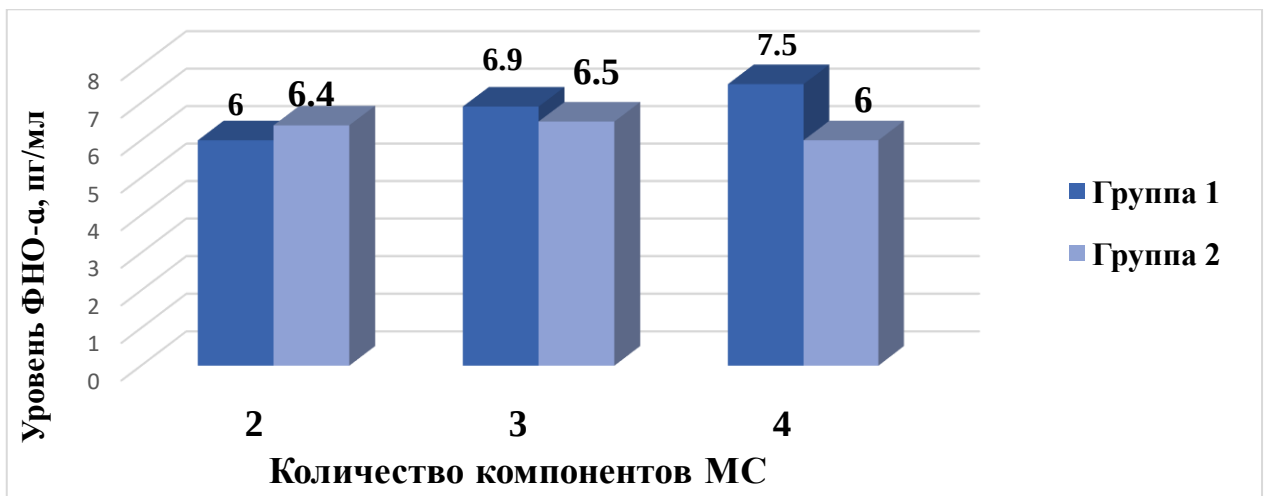


Рисунок 3.6 - Соотношение компонентов МС и уровня ФНО-α.

Таким образом, при сравнении результатов обследования групп пациентов с МС и низкоинтенсивным воспалением и группы контроля выявлено наличие статистически достоверных различий антропометрических параметров, показателей углеводного и липидного обменов, офисного и суточного САД и ДАД, показателей сосудистой жесткости, а также провоспалительных маркеров.

В группе высокого вчСРБ значения САД, кфСРПВ, цПД, ОХ, ТГ, а также соотношение ТГ/ЛПВП были достоверно выше, чем в группе низкого вчСРБ.

Уровни вчСРБ были линейно связаны с ИМТ, ОТ, НОМА IR, кфСРПВ ТГ и ЛПВП. При этом, корреляционная связь усиливалась с ростом показателей вчСРБ.

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО НЕИНФЕКЦИОННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

4.1 Общая характеристика исследуемой популяции пациентов

Из 196 пациентов с МС, была выделена группа, включающая 80 пациентов (46 мужчин и 34 женщины; средний возраст $57,6 \pm 6,4$ лет) с сахарным диабетом, для последующего сравнительного анализа.

На момент включения в исследование все пациенты этой группы получали сахароснижающую терапию. 64 (80%) пациента находились на монотерапии (Рисунок 4.1), 16 (20%) получали комбинацию из 2 препаратов: 10 (62,5%) пациентов - метформин+СМ, 6 (37,5%) метформин+иДПП-4.

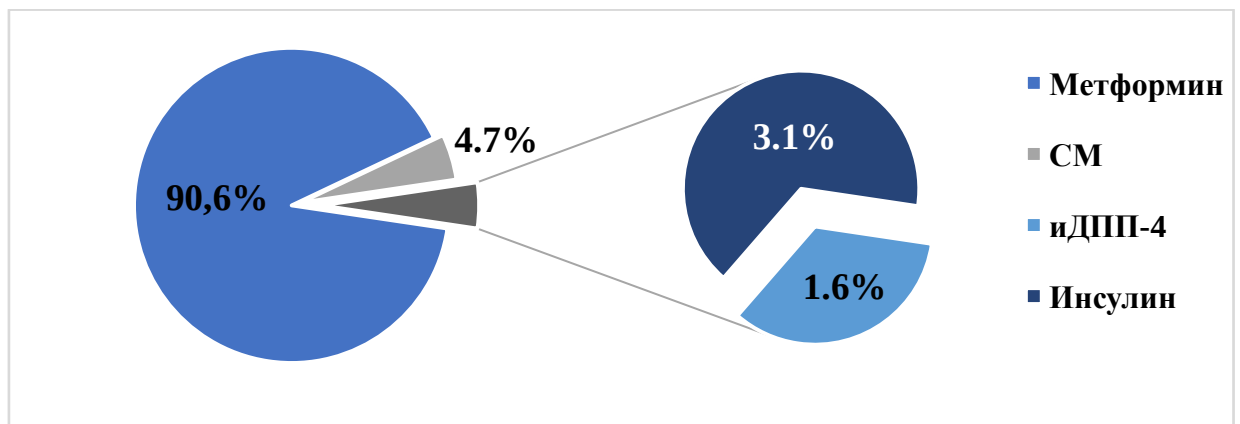


Рисунок 4.1 - Частота использования противодиабетических препаратов у пациентов с МС и СД.

Группу сравнения составили 116 пациентов с МС без сахарного диабета.

Таблица 4.1 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Пациенты с МС+СД n=80	Пациенты с МС без СД n=116
Возраст, лет	57,6 $\pm$ 6,4	56 $\pm$ 6,2
Пол (М/Ж)	46/34	49/67
Курение, кол-во/%	48/60	50/43,1
АГ, кол-во/%	45/56,2	57/49,1
Дислипидемия, кол-во/%	33/41,2	40/34,5
вчСРБ, мг/л	4,1 $\pm$ 0,6*	3,2 $\pm$ 0,9*
ССР по Reynolds, %	16,3*	14,4*
<i>Примечание: * - p < 0,05, достоверные различия между группами</i>		

Как видно из представленной таблицы, пациенты с СД гораздо чаще имели сопутствующие АГ (56,2% против 49,1% (без СД)) и дислипидемию (41,2% против 34,5% (без СД)). Курение, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, также более часто наблюдался в группе пациентов, имеющих СД.

4.2 Антропометрические характеристики исследуемых групп пациентов

Таблица 4.2 - Анализ антропометрических показателей у пациентов с МС в зависимости от наличия СД

Показатель	Пациенты с МС+СД n=80	Пациенты с МС без СД n=116
Рост, см	173,3 $\pm$ 8,5	175,4 $\pm$ 5,7
Вес, кг	102,3 $\pm$ 6,7*	94,7 $\pm$ 10,7*
ИМТ, кг/м ²	34,1 $\pm$ 2*	30,7 $\pm$ 2,7*
ОТ, см	108,3 $\pm$ 11,3*	105,8 $\pm$ 10,7*
ОБ, см	107,8 $\pm$ 11,6*	109,3 $\pm$ 11*
ОТ/ОБ	1,01 $\pm$ 0,08*	0,96*
<i>Примечание: * - p < 0,05, достоверные различия между группами</i>		

При анализе антропометрических данных (Таблица 4.2) выявлены достоверно (p < 0,05) более высокие значения веса, ИМТ, ОТ и соотношения ОТ/ОБ

в группе пациентов, имеющих сахарный диабет. При этом величина ОБ оказалась выше в группе пациентов без СД ($p < 0,05$).

4.3 Анализ показателей сосудистой эластичности и артериального давления в исследуемых группах пациентов

Из представленных в таблице 4.3 данных, следует, что в группе пациентов с МС без СД величина офисного САД была достоверно выше, чем в группе пациентов, имеющих СД, тогда как суточное мониторирование не показало достоверной разницы уровня АД в группах. Согласно данным СМАД в группе пациентов с МС и СД наблюдалась достоверно большая ЧСС, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 4.3 - Сравнительный анализ показателей давления у пациентов с МС в зависимости от наличия СД

Показатель	Пациенты с МС+СД n=80	Пациенты с МС без СД n=116
САД офисное, мм рт. ст.	139,4 $\pm$ 10,7*	160,2 $\pm$ 10,5*
ДАД офисное, мм рт. ст.	87,6 $\pm$ 11,5	90,7 $\pm$ 14,7
ЧСС, в мин	74,9 $\pm$ 12	74,4 $\pm$ 5,8
САД сред. сут, мм рт.ст.	144,4 $\pm$ 19,7	147,8 $\pm$ 5,6
ДАД сред. сут, мм рт.ст.	85,2 $\pm$ 14,2	89,9 $\pm$ 8,2
ЧСС сред. сут, мм рт.ст.	75,3 $\pm$ 14,8*	69,5 $\pm$ 7,6*
<i>Примечание: * - $p < 0,05$, достоверные различия между группами</i>		

Таблица 4.4 - Сравнительный анализ упруго-эластических свойств сосудов у пациентов с МС в зависимости от наличия СД

Показатель	Пациенты с МС+СД n=80	Пациенты с МС без СД n=116
кфСРПВ, м/с	11,7 $\pm$ 1,9*	10,2 $\pm$ 1,7*
цСАД, мм рт. ст.	135,9 $\pm$ 9,8*	142,9 $\pm$ 9,1*
цПД, мм рт. ст.	46,2 $\pm$ 10,4	47,3 $\pm$ 11,1
ИА, %	33,2 $\pm$ 7,4*	26,2 $\pm$ 6*
<i>Примечание: * - $p < 0,05$, достоверные различия между группами</i>		

При анализе сосудистой жесткости СРПВ на каротидно-фemorальном участке и индекс аугментации оказались достоверно выше у пациентов с СД, однако уровень центрально САД у данных пациентов был достоверно ниже.

4.4 Анализ показателей липидного обмена в исследуемых группах пациентов

Как видно из представленной таблицы 4.5., пациенты с МС без СД имели более высокие показатели общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП, в свою очередь у пациентов с диабетом наблюдались достоверно более высокие значения ТГ и соотношения ТГ/ЛПВП.

Таблица 4.5 - Сравнительная оценка показателей липидного обмена у пациентов с МС в зависимости от наличия СД

Показатель	Пациенты с МС+СД n=80	Пациенты с МС без СД n=116
ОХ, ммоль/л	4,48±1,02*	5,2±0,85*
ЛПНП, ммоль/л	2,25±1,2*	3,23±0,9*
ЛПВП, ммоль/л	0,93±0,16*	1,24±0,14*
ТГ, ммоль/л	2,85±0,81*	1,61±0,26*
ТГ/ЛПВП	3,12±0,96*	1,32±0,32*
<i>Примечание: * - p < 0,05, достоверные различия между группами</i>		

4.5 Анализ показателей углеводного обмена в исследуемых группах пациентов

Анализ параметров углеводного обмена выявил достоверно более высокие значения гликемии натощак и гликированного гемоглобина у пациентов с СД. Уровень инсулина оказался достоверно выше у пациентов, не имеющих СД.

Таблица 4.6 - Сравнительная оценка показателей углеводного обмена и инсулинорезистентности у пациентов с МС в зависимости от наличия СД

Показатель	Пациенты с МС+СД n=80	Пациенты с МС без СД n=116
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	8,7 $\pm$ 0,8*	6,2 $\pm$ 0,4*
НbA1c, %	7,9 $\pm$ 0,6*	5,9 $\pm$ 0,4*
Инсулин, мкЕд/мл	9,8 $\pm$ 2,7*	14 $\pm$ 2,4*
НОМА-IR	3,9 $\pm$ 1,3	3,9 $\pm$ 0,6
<i>Примечание: * - p < 0,05, достоверные различия между группами</i>		

Показатели инсулинорезистентности НОМА-IR оказались одинаковыми в обеих группах.

4.6 Анализ воспалительного статуса в исследуемых группах пациентов

При сравнительной оценке показателей воспалительного статуса в группе пациентов, имеющих сахарный диабет, регистрировались достоверно более высокие значения вчСРБ (4,1 мг/л против 3,2 мг/л в группе без СД). Достоверного различия по уровню других воспалительных цитокинов не было. Сердечно-сосудистый риск по Reynolds оказался незначительно выше в группе пациентов с СД, однако разница между группами не достигла статистической значимости (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 - Воспалительный статус у пациентов с МС в зависимости от наличия СД

Показатель	Пациенты с МС+СД n=80	Пациенты с МС без СД n=116
вчСРБ, мг/л	4,1 $\pm$ 0,6*	3,2 $\pm$ 0,9*
ИЛ-6, пг/мл	7,1 $\pm$ 2,1	7,0 $\pm$ 1,3
ФНО- α , пг/мл	6,2 $\pm$ 2,5	6,9 $\pm$ 1,8
ССР по Reynolds, %	16,3	14,4
<i>Примечание: * - p < 0,05, достоверные различия между группами</i>		

Таким образом, сахарный диабет усугубляет течение МС. Такие факторы сердечно-сосудистого риска, как АГ, дислипидемия и курение чаще встречались у

пациентов с МС, имеющих сахарный диабет. У пациентов с МС и СД в сравнении с группой пациентов с МС без СД наблюдалось более выраженное ожирение (ИМТ 34,1 против 30,7 кг/м², ОТ 108,3 против 105,8 см), дисгликемия (ГПН 8,7 против 6,2 ммоль/л, HbA1c 7,9 против 5,9%), низкоинтенсивное воспаление (вЧСРБ 4,1 против 3,2 мг/л), триглицеридемия (ТГ 2,85 против 1,61 ммоль/л) и более низкие значения ЛПВП (0,93 против 1,24 ммоль/л).

Эластические свойства сосудов при МС с СД также оказались хуже (кфСРПВ 11,7 против 10,2 м/с, индекс аугментации 33,2 против 26,2).

В группе пациентов с МС, не имеющих СД в отличие от пациентов с СД, были достоверно более высокие значения офисного САД (160,2 против 139,4 мм рт. ст), цСАД (142,9 против 135,9 мм рт. ст), ОХ (5,2 против 4,48 ммоль/л), ЛПНП (3,23 против 2,25 ммоль/л) и инсулина (14 против 9,8 мкЕд/л).

ГЛАВА 5 ВЛИЯНИЕ МОДИФИКАЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И СОСУДИСТУЮ ЖЕСТКОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

5.1 Общая характеристика исследования

В исследование были включены 44 пациента (15 мужчин и 29 женщин, средний возраст $51,1 \pm 4,6$ лет) 24 из которых, имели уровень вчСРБ 1-2,9 мг/л, а 20 – 3-5 мг/л, с верифицированным диагнозом МС по критериям IDF (2005), достигшие целевых показателей АД, гликемии и липидного спектра на любой терапии давностью не менее 6 месяцев до момента включения в исследование.

Пациенты продолжали принимать назначенную ранее гиполипидемическую и/или сахараснижающую и/или гипотензивную терапию на протяжении всего исследования без её коррекции.

Антропометрические (вес, ОТ, ОБ) и лабораторные (клинический анализ крови, ОАМ, АлАТ, АсАТ, креатинин), а также ЭКГ контролировались на 12-ой и 24-ой неделях исследования, остальные – в начале исследования и спустя 24 недели.

С целью коррекции ожирения всем включенным в исследование пациентам назначалась гипокалорийная диета и рекомендации по расширению объема физической активности (глава 2.2.5).

Клинико-демографические характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 - Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы

Показатель	Модификация образа жизни (n=44)
Возраст, годы	51,1±4,6
Пол (М/Ж)	15/29
Рост, см	173,6±6,0
Вес, кг	95,8±9,9
ИМТ, кг/м ²	31,7±2,3*
ОТ, см	97,1±7,2*
вчСРБ, мг/л	2,8±1,2*
САД офисное, мм рт. ст.	134 ±7,3
<i>Примечание: * - $p < 0,05$, статистически значимые отклонения от нормы</i>	

Согласно дизайну исследования, пациенты исходно были разделены на 2 группы в зависимости от уровня вчСРБ.

Клинико-демографические характеристики сравниваемых групп представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=24)	Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=20)
Возраст, годы	51,3±4,4	50,8±13,6
Пол (М/Ж)	8/16	7/13
ИМТ, кг/м ²	31,5±2,7	32,0±1,8
ОТ, см	98,3 ±7,6	95,6±6,6
САД офисное, мм рт. ст.	133,9,3±6,3	134,2±8,4
ДАД офисное, мм рт. ст.	70,5±6,1	70,6±7,7
ОХ, ммоль/л	5,01±0,53	6,1±0,58
кфСРПВ,	10,9±1,1	11,4±1,1
НОМА-IR	1,7±0,6	2,6±0,7
вчСРБ, мг/л	1,9±0,5*	4±0,6*
ИЛ-6, пг/мл	9±1,9	7,9±1,9
ФНО-α, пг/мл	7,6±1,5	7,3±1,7
ССР по Reynolds, %	10%	12,6%
<i>Примечание: * - $p < 0,05$, достоверные различия между группами сравнения</i>		

Полученные выборки достоверно отличались только по уровню вчСРБ, в остальном были полностью сопоставимы между собой.

Завершили исследование все 44 пациента, после чего данные были подвергнуты статистической обработке.

5.2 Динамика антропометрических показателей на фоне коррекции образа жизни

Модификация образа жизни привела к незначительным улучшениям всех антропометрических показателей (Таблица 5.3).

При этом достоверным оказалось только снижения веса в обеих группах.

Таблица 5.3 - Динамика антропометрических показателей на фоне коррекции образа жизни

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=24)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=20)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Вес, кг	95,4±12	92,6±9	-2,9*	96,3±6,8	93,2±4,4	-3,2*
ИМТ, кг/м ²	31,5±2,8	30,6±2,2	-2,8*	32,1±1,8	31,1±2,2	-3*
ОТ, см	98,3±7,6	97±7,6	-1,4	95,6±6,6	93,3±7,1	-2,4
ОБ, см	98,5±7,1	97,2±7,7	-1,3	94,5±6,9	93,2 ±6,2	-1,3
ОТ/ОБ	1±0,09	1±0,1	0,07	1,01±0,07	1±0,7	-1,1
<i>Примечание: *- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями</i>						

5.3 Динамика показателей сосудистой эластичности и артериального давления на фоне коррекции образа жизни

Как видно из таблицы 5.4. достоверных различий в динамике показателей АД на фоне изменения образа жизни у пациентов с МС не наблюдалось.

Таблица 5.4 - Показатели офисного АД и данных СМАД в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=24)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=20)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
САД офис, мм рт. ст.	133,9±6,3	134,6±7,7	0,5	134,2±8,4	135,6±9,6	1
ДАД офис, мм рт. ст.	70,5±6,2	70±6,6	-0,6	70,5±7,7	70,7±7,7	0,3
ЧСС офис, в мин	74,9±9	73,7±8,6	-1,6	74±9,3	73,1±9,6	-1,2
САД ср сут, мм рт. ст.	133,4±12,5	133,1±12,8	-0,2	134,5±13,4	134,2±13,8	-0,2
ДАД ср сут, мм рт. ст.	82±10,4	81,9±10,6	-0,1	86±10	86,8±10	0,9
ЧСС ср сут, в мин	83,4±9,8	83,2±9,8	-0,2	81±11,3	80,2±11,2	-1

Отмечалась незначительная положительная динамика показателей сосудистой жесткости в обеих группах пациентов, которая не достигла статистической значимости.

Таблица 5.5 - Показатели эластичности сосудов в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=24)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=20)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
кфСРПВ, м/с	10,9±1,1	10,9±1,1	-0,3	11,5±1,1	11,4±1,1	-0,4
цСАД, мм рт. ст.	112±25,4	113,9±9,9	1,7	116,2±10,2	114,2±10,8	-1,7
цПД, мм рт. ст.	43,6±8,3	43,5±7,0	-0,2	46,1±10,6	45,9±11,2	-0,4
ИА, %	30,6±6,6	30,2±5,6	-1,4	29,9±6,3	29,7±6,1	-0,7

5.4 Динамика показателей липидного обмена на фоне коррекции образа жизни

Соблюдение принципов рационального питания и физических нагрузок не привели к достоверному снижению показателей липидного обмена у пациентов с МС (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 - Показатели липидов в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=24)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=20)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
ОХ, ммоль/л	5,0±0,5	4,88±0,5	-2,7	6,1±0,6	6,0±1,6	-2
ЛПВП, ммоль/л	1,13±0,1	1,14±0,1	0,6#	0,94±0,2	0,99±0,2	4,8#
ТГ, ммоль/л	1,57±0,3	1,54±0,2	-1,5	2,4±1,1	2,4±1,0	-1,5
ЛПНП, ммоль/л	3 ±0,5	3±0,5	-0,1	4±1,3	3,9±1,1	-3,7
ТГ/ЛПВП	1,4±0,3	1,4±0,3	-2#	2,7±1,6	2,4±1,1	-9,5#
<i>Примечание: #- p <0,05 различие между группами сравнения</i>						

5.5 Динамика показателей углеводного обмена на фоне коррекции образа жизни

В ходе изменения образа жизни у пациентов с МС было выявлено незначительное улучшение показателей углеводного обмена, которые не достигли статистической значимости (Таблица 5.7).

Таблица 5.7 - Показатели углеводного обмена в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=24)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=20)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,9±0,4	5,8±0,5	-1,3	6±0,6	5,9±0,6	-0,8
НbA1c, %	6,3±0,3	6,2±0,3	-0,7	6,2±0,2	6,1±0,2	-0,7
Инсулин, мкЕд/мл	6,6±2,3	6,5±2,2	-0,5	9,9±2,8	9,7±2,5	-2,1
НОМА-IR	1,8±0,6	1,7±0,6	-3,2	2,6±0,8	2,5±0,6	-3,9

5.6 Динамика воспалительных маркеров и сердечно-сосудистого риска на фоне коррекции образа жизни

Модификация образа жизни не показала достоверного снижения воспалительных маркеров (Таблица 5.8).

Таблица 5.8 - Показатели маркеров воспаления и сердечно-сосудистого риска в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=24)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=20)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
вчСРБ, мг/л	1,9±0,5	1,9±0,5	-2,9#	4±0,6	3,8±0,6	-5,0#
ИЛ-6, пг/мл	9±1,9	9±1,8	-0,3#	7,9±1,9	7,4±1,8	-6,7#
ФНО-α, пг/мл	7,6±1,5	7,7±1,3	1,2#	7,3±1,7	7,2±1,2	-2#
СС риск по Reynolds, %	13,8	12,4	-10,2*	12,6	11,3	-10,6*
Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами						

При этом, в группе исходно высокого вчСРБ снижение всех маркеров воспаления оказалось достоверно лучше, чем в группе сравнения (Рисунок 5.1).

Сердечно-сосудистый риск снизился примерно одинаково в обеих группах ($p < 0,05$).

Через 24 недели немедикаментозного лечения достоверных изменений биохимических показателей крови по сравнению с исходным уровнем не отмечалось (Таблица 5.9).

Показатель	Группа 1 (вЧСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=24)			Группа 2 (вЧСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=20)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Мочевая кислота, ммоль/л	343,6±78,3	336,9±98	- 1,9#	322,4±73,1	326,9±107	1,4#
Креатинин, мкмоль/л	78,1±14,1	77,6±14,1	- 0,7#	76,6±21,8	77,1±13,5	0,6#
СКФ, мл/мин/1,73м²	86,8±18,6	87,5±18,7	0,9	87,1±23,9	86,7±14,1	-0,5
АлАТ, Е/л	21,5±6,2	20,6±5,8	- 4,1#	17,8±6,8	19,2±5,1	8,2#
АсАТ, Е/л	19,6±6,6	18,7±5,6	-4,3	21,8±7,3	20,9±6,7	-3,7
Примечание: #- р <0,05 различие между группами						

Однако, по динамике показателей мочевой кислоты, креатинина и аланинаминотрансферазы наблюдались достоверные различия между группами.

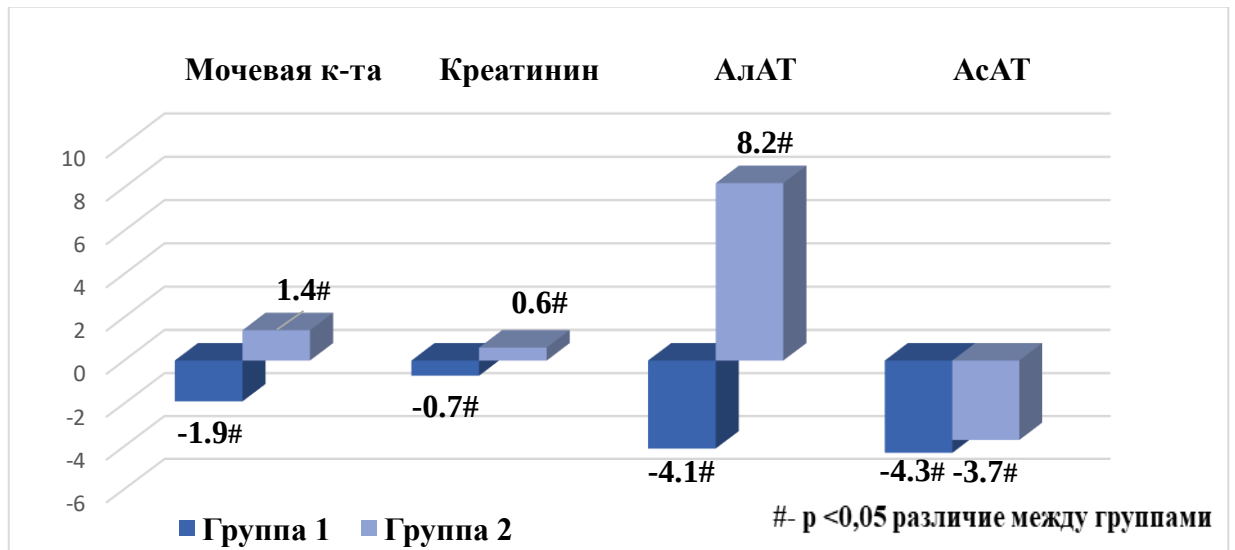


Рисунок 5.2 - Динамика биохимических показателей в сравниваемых группах пациентов, %.

Таким образом, увеличение физической активности и соблюдение принципов рационального питания у пациентов с МС оказали благоприятное влияние на вес, ИМТ (-2,9% в 1 группе и -3,2% во 2 группе) и ССР (-10,2% в 1 группе и -10,6% во 2 группе) ($p < 0,05$) в обеих группах, однако, не привела к достоверному снижению воспалительных маркеров и параметров сосудистой жесткости.

ГЛАВА 6 ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛ НА НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

6.1 Общая характеристика исследования

В исследование были включены 53 пациента (18 мужчин и 35 женщин, средний возраст $57,5 \pm 7$ лет) с верифицированным диагнозом МС по критериям IDF (2005), с АГ 1-2 степени, не достигшие целевых значений АД (130/80) на предшествующей терапии оригинальными БРА II (лозартаном 100 мг/сут, или валсартаном 160-320 мг/сут, или телмисартаном 80 мг/сут).

Сопутствующая терапия на протяжении всего исследования не изменялась. Включенным в исследование пациентам на 24 недели был назначен азилсартана медоксомил калия, (Эдарби® Takeda Ireland Limited (Ирландия)) 80 мг 1 раз в сутки в течение всего периода исследования. Данная дозировка оставалась стандартной для всех пациентов вплоть до окончания исследования.

Антропометрические (вес, ОТ, ОБ) и лабораторные (клинический анализ крови, ОАМ, АлАТ, АсАТ, креатинин), а также ЭКГ и СМАД контролировались на 12-ой и 24-ой неделях исследования, остальные – в начале исследования и спустя 24 недели.

В исследование не включались лица, имеющие тяжелые нарушения функции печени, а также имеющие другие противопоказания к применению азилсартана указанные в инструкции к его применению.

В ходе анализа исходной гипотензивной терапии было установлено, что 18 пациентов (34%) ранее получали валсартан 160-320 мг/сут, 20 (37,7%) - лозартан 100 мг/сут, а 15 (28,3%)— телмисартан 80 мг/сут, все препараты были оригинальными.

Клинико-демографические характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 - Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы

Показатель	Азилсартана медоксомил (n=53)
Возраст, годы	57,5±7
Пол (М/Ж)	18/35
Рост, см	172,3±6,2
Вес, кг	94,2±11,8
ИМТ, кг/м ²	31,7±3,7*
ОТ, см	103,1±9,6*
ОТ/ОБ	0,97*
вчСРБ, мг/л	2,72±1,04*
САД офисное, мм рт. ст.	158,3±10,9*
ДАД офисное, мм рт. ст.	88,5±14,2*
<i>Примечание: * - $p < 0,05$, статистически значимые отклонения от нормы</i>	

Согласно дизайну исследования, пациенты исходно были разделены на 2 группы в зависимости от уровня вчСРБ.

Клинико-демографические характеристики сравниваемых групп представлены в таблице 6.2

Таблица 6.2 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=31)	Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=22)
Возраст, годы	58,1±7,3	60±7,3
Пол (М/Ж)	9/22	9/13
ИМТ, кг/м ²	32,3±4,1	31±2,9
ОТ, см	101,7 ±8,6	105,1±10,7
САД офисное, мм рт. ст.	156,3±10,5	161,3±11,0
ДАД офисное, мм рт. ст.	87,9±14,4	89,4±14,3
ОХ, ммоль/л	5,07±1,07	5,28±0,8
кфСРПВ, м/с	10,3±1,2	9,9±1,8
НОМА-IR	4,0±0,8	4,0±0,7

Полученные выборки достоверно отличались только по уровню вчСРБ, в остальном были полностью сопоставимы между собой.

Завершили исследование все 53 пациента, после чего данные были подвергнуты статистической обработке.

6.2 Динамика антропометрических показателей на фоне терапии азилсартаном

На фоне терапии азилсартаном среди сравниваемых групп достоверной разницы в динамике антропометрических показателей зарегистрировано не было (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 - Динамика антропометрических показателей на терапии азилсартаном

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=31)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=22)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Вес, кг	94,6±12,4	91,3±12,8	-3,5*	93,6±11,2	93,0±12,6	-0,6
ИМТ, кг/м2	32,3±4,	31,1±4,1	-3,5*	31±2,9	30,6±3,2	-1,1
ОТ, см	101,7±8,6	97±8,4	-4,5*	105,1±10,7	100,5±11,8	-4,5*
ОБ, см	104,9±8,9	102,9±8,9	-1,8	108,6±11,1	106,3±10	-2,1
ОТ/ОБ	0,97	0,94±0,03	-2,7*	0,97	0,94±0,04	-2,5

Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

Как видно из представленных данных, в первой группе было продемонстрировано статистически значимое снижение всех показателей кроме ОБ. Во второй группе статистически достоверно снизился только показатель ОТ.

6.3 Динамика показателей сосудистой эластичности и артериального давления на фоне терапии азилсартаном

Динамика показателей офисного АД и данных среднесуточного СМАД через 24 недели терапии приведена в таблице 6.4.

Таблица 6.4 - Показатели офисного АД и данных СМАД в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=31)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=22)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
САД, мм рт. ст.	156,3±10,5	129,3±13,7	-17,2*	161,3±11	131,2±9,1	-18,6*
ДАД, мм рт. ст.	87,3±14,4	77,8±10,1	-11,5*	89,4±14,3	74,4±5,1	-16,8*
ЧСС, в мин	76,7±8,9	70,6±9,3	-7,9	75,5±6,5	67,1±6,2	-11,1
САД сред. сут, мм рт.ст.	146,6±6,2	120±13,2	-18,2*	149,0±6,1	120,8±9,2	-19*
ДАД сред. сут, мм рт.ст.	92,4±8,0	73,2±11,8	-20,7*	91,3±8,8	70,1±12,4	-23,2*
ЧСС сред. сут, мм рт.ст.	72,7±9,1	72,5±8,8	-0,2	73,5±9,3	69,9±8,2	-5
<i>Примечание: *- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями</i>						

Согласно данным измерения офисного АД, наблюдалось достоверное

снижение САД и ДАД по сравнению с исходными показателями в обеих группах (Таблица 6.4).

При переводе с терапии другими БРАП на азилсартан отмечалась положительная динамика всех показателей СМАД в обеих группах (Рисунок 6.1).

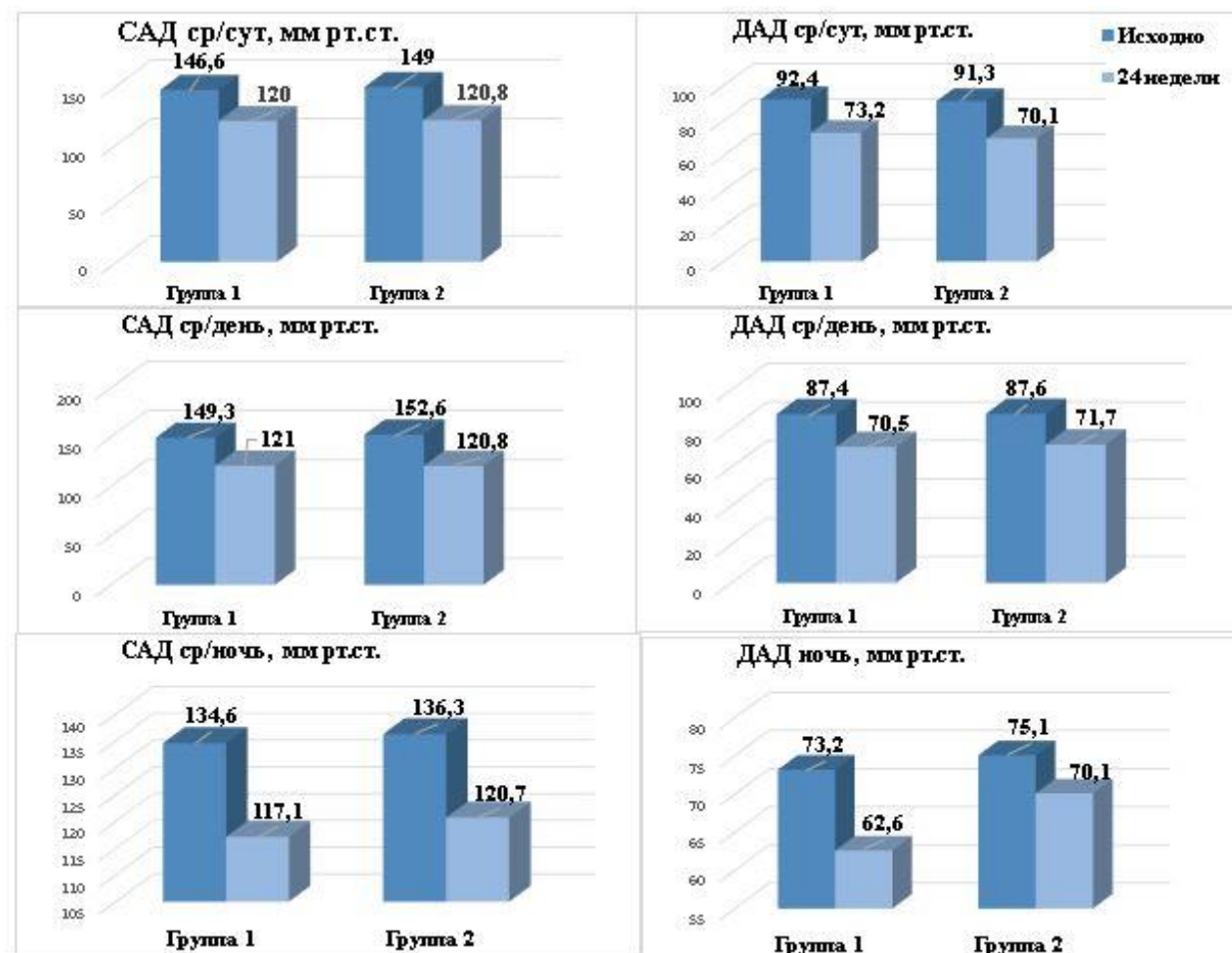


Рисунок 6.1 - Динамика показателей, полученных в ходе СМАД на фоне терапии азилсартаном в течение 24 недель.

Среднее снижение показателей САД и ДАД для 1 группы составило 16,7% и 17,5%, для второй группы - 21% и 17% соответственно (Рисунок 6.2).

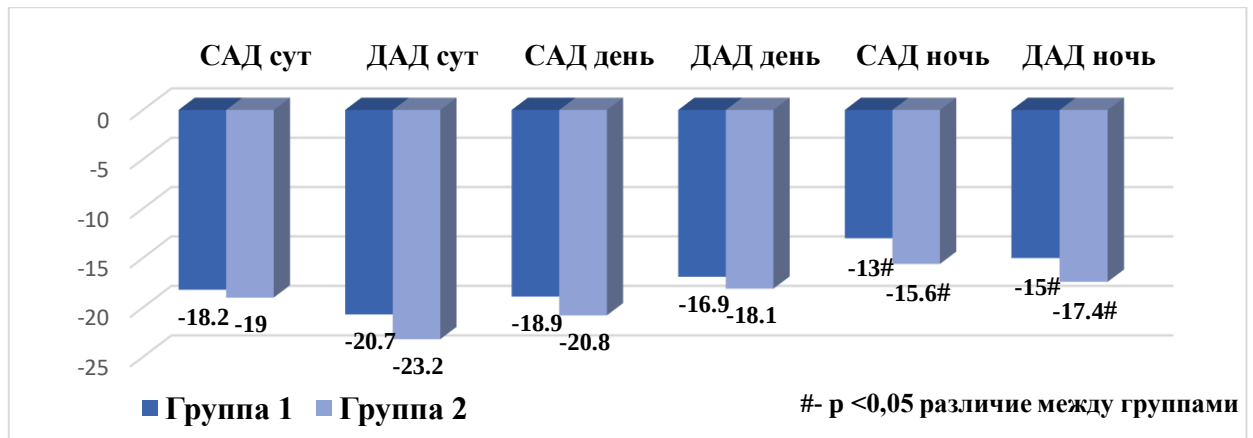


Рисунок 6.2 - Снижение основных параметров СМАД на фоне терапии азилсартаном в течение 24 недель, %.

Стоит заметить, что достоверные различия между двумя исследуемыми группами наблюдались только для уровней САД И ДАД в ночное время, где лучшее снижение наблюдалось у пациентов с исходно более выраженным воспалением.

В таблице 6.5 представлена динамика показателей, характеризующих ригидность стенки аорты в процессе исследования.

Таблица 6.5 - Показатели эластичности сосудов в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=31)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=22)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
кфСРПВ, м/с	10,3±1,2	9,1±1,2	-11,7*	9,9±1,9	8,5±1,6	-15,2*
цСАД, мм рт. ст.	145,1±8,7	126,4±13,2	-12,9*	142,7±9,6	120,8±11,8	-15,3*
цПД, мм рт. ст.	52,2±13,5	41,7±13,1	-20,1*	56,7±12,6	42,7±11,7	-24,6*
ИА, %	26,5±6,4	21,5±5,7	-19,1*	27±6,0	20,9±4,3	-22,4*
Примечание: *- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями						

Перевод пациентов на терапию азилсартаном позволил снизить кфСРПВ на 11,7% в группе 1 и на 15,2% в группе 2 (p < 0,05), снижение индекса аугментации составило на 19,1% и 22,4% соответственно.

В показателях центральной гемодинамики также наблюдалось улучшение: центральное САД и центральное ПД достоверно ($p < 0,05$) снизились на 12,9% и 12,9% в первой группе и на 24,6% и 15,3% - во второй группе соответственно. Несмотря на то, что процент снижения всех показателей эластичности сосудов был выше во второй группе, статистически значимых отклонений в сравниваемых группах не было. Проведенный нами корреляционный анализ выявил зависимость в снижении кфСРПВ с показателями цСАД ($r=0,41$, $p < 0,05$), САД ($r=0,42$, $p < 0,05$) и вчСРБ ($r=0,26$, $p < 0,05$) у пациентов с высоким воспалением, при отсутствии таковой в группе сравнения.

6.4 Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии азилсартаном

В таблице 6.6 представлена динамика липидного спектра на фоне терапии азилсартаном 80 мг/сут через 24 недели.

Таблица 6.6 -Показатели липидов в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=31)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=22)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
ОХ, ммоль/л	5,1 $\pm$ 1,1	4,8 $\pm$ 1,0	-4,4*	5,3 $\pm$ 0,8	5,0 $\pm$ 0,7	-6,3
ЛПВП, ммоль/л	1,25 $\pm$ 0,15	1,28 $\pm$ 0,15	1,4	1,21 $\pm$ 0,15	1,28 $\pm$ 0,15	4,9*
ТГ, ммоль/л	1,6 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,3	-3,4	1,7 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	-6,2
ЛПНП, ммоль/л	3,1 $\pm$ 1,1	2,9 $\pm$ 1,1	-6,9*	3,3 $\pm$ 0,8	2,9 $\pm$ 0,7	-10,5
ТГ/ЛПВП	1,3 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,3	-4,9*	1,4 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3	-10,9
Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями						

Как видно из представленной таблицы, в группе, высокого воспаления статистически значимо повысились ЛПВП, а в группе низкого воспаления

снизились ОХ, ЛПНП и соотношение ТГ/ЛПВП. Достоверных различий в снижении показателей липидного спектра между группами не было.

6.5 Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии азилсартаном

На фоне приема азилсартана не произошло существенного изменения показателей глюкозы плазмы натощак, а также уровня гликированного гемоглобина (Таблица 6.7).

При этом достоверно улучшилось состояния ИР: снижение инсулина натощак на 7% и 9,5%, а также индекса НОМА IR на 11,5% и 13,5% в первой и второй группах пациентов, соответственно. Следует также отметить прямую положительную корреляцию между снижением индекса НОМА и уровнем соотношения ТГ/ЛПВП, более выраженную во второй группе ($r=0,61$ против $r=0,53$, $p < 0,05$).

Таблица 6.7 - Показатели углеводного обмена в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=31)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=22)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,3 $\pm$ 0,4	6,1 $\pm$ 0,5	-3,7	6,2 $\pm$ 0,5	6,0 $\pm$ 0,4	-3,0
НbA1c, %	5,9 $\pm$ 0,5	5,8 $\pm$ 0,5	-0,8	6,0 $\pm$ 0,4	5,9 $\pm$ 0,4	-1,9
Инсулин, мкЕд/мл	13,8 $\pm$ 2,6	12,8 $\pm$ 2,6	-7*	14,4 $\pm$ 2,4	13,1 $\pm$ 2,3	-9,5*
Индекс НОМА, мкЕд/мл	3,9 $\pm$ 0,8	3,5 $\pm$ 0,7	-11,5*	4,0 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,6	-13,5*
<i>Примечание: *- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями</i>						

5.6 Динамика воспалительных маркеров и сердечно-сосудистого риска на фоне терапии азилсартаном

Как видно из таблицы 6.8 прием азилсартана в дозе 80 мг/сут в течении 24 недель привел к достоверному уменьшению всех провоспалительных маркеров в сравниваемых группах.

Таблица 6.8 - Показатели маркеров воспаления и сердечно-сосудистого риска в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=31)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=22)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
вчСРБ, мг/л	1,96±0,5	1,79±0,4	-8,4*#	3,8±0,5	3,2±0,9	-15,7*#
ИЛ-6, пг/мл	7,2±1,9	6,2±1,3	-14*	7±1,6	5,8±1,4	-16,9*
ФНО-α, пг/мл	7,2±1,9	6,3±1,8	-12,5*	7,0±1,8	5,9±1,2	-16,5*
СС риск по Reynolds, %	13,8	8,4	-39,3*	14,8	7,9	-46,6*
<i>Примечание: *- p <0,05 в сравнении с исходными значениями #- p <0,05 различие между группами</i>						

При этом, в группе с исходно высоким воспалением, динамика показателей вчСРБ, ИЛ-6 и ФНО-α оказалась более выраженной, однако достоверных различий между группами достигло только снижение вчСРБ.

ССР статистически значимо снизился в обеих группах.

5.7 Динамика биохимических показателей крови на фоне терапии азилсартаном

Как видно из таблицы 6.9 изменение креатинина и расчетного показателя СКФ достигло статистической значимости в обеих группах, хотя изменение было незначительным.

Таблица 6.9 - Биохимические показатели крови в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=31)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=22)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Мочевая кислота, ммоль/л	335,2±67,2	273,3±61,9	-18,5*	354,5±83,6	308,8±75,6	-12,9*
Креатинин, мкмоль/л	85,4±10,0	81,6±9,6	-4,4*	77±11,4	74,9±10,9	-2,8*
СКФ, мл/мин/1,73 м²	75,9±15,5	76,3±15,9	+0,5*	71,4±12,4	71,9±11,8	+0,7*
АлАТ, Е/л	27,7±7,9	26,5±5	-4,2	29,1±6,9	27,3±4,7	-6,2
АсАТ, Е/л	25,5±7,0	24,6±7,2	-3,7	25,4±5,4	24,8±6,0	-2,7
Примечание: *- p <0,05 в сравнении с исходными значениями						

Азилсартана медоксомил достоверно снизил уровень мочевой кислоты в обеих группах ($p < 0,05$). Положительная динамика показателей печеночных проб не оказалась статистически значимой ни в одной из групп.

Таким образом, терапия азилсартаном обеспечила достоверное улучшение всех воспалительных маркеров, показателей эластичности сосудов, а также снижение ССЗ более чем на 39% в обеих группах.

Помимо выраженного антигипертензивного эффекта (снижение показателей амбулаторного и суточного САД и ДАД) азилсартан достоверно снижал уровни инсулина, и как следствие, улучшал состояние инсулинорезистентности (снижение индекса НОМА на 11,5% в 1 группе и на 13,5% во 2), мочевой кислоты, креатинина, а также показателей липидного спектра независимо от исходного вчСРБ.

ГЛАВА 7 ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ЭМПАГЛИФЛОЗИН НА НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫЕ РИСКИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

7.1 Общая характеристика исследования

В исследование были включены 55 пациентов (36 мужчин и 19 женщин, средний возраст $56,8 \pm 6,1$ лет) с верифицированным диагнозом МС по критериям IDF (2005), с СД 2 типа (в рамках метаболического синдрома) не достигшие целевых значений HbA1c на монотерапии метформином (но не более 9%).

Включенным в исследование пациентам на 24 недели был назначен эмпаглифлозин (Джардинс®, Boehringer Ingelheim Pharma (Германия) 25 мг 1 раз в сутки в течение всего периода исследования. Данная дозировка оставалась стандартной для всех пациентов до окончания исследования. Сопутствующая терапия на протяжении всего исследования не изменялась.

Антропометрические (вес, ОТ, ОБ) и лабораторные (клинический анализ крови, ОАМ, АЛАТ, АсАТ, креатинин, уровень HbA1c), а также ЭКГ контролировались на 12-ой и 24-ой неделях исследования, остальные – в начале исследования и спустя 24 недели.

В исследование не включались пациенты, имеющие СКФ <45 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, непереносимость лактозы, а также имеющие другие противопоказания к применению эмпаглифлозина, указанные в инструкции к его применению.

Клинико-демографические характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, представлены в таблице 7.1.

Таблица 7.1 - Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы

Показатель	Эмпаглифлозин (n=55)
Возраст, годы	56,8±6,1
Пол (М/Ж)	36/19
Рост, см	172±8
Вес, кг	101,6±6,6
ИМТ, кг/м ²	34,3±2,2*
ОТ, см	107,3±11,3*
ОТ/ОБ	1,0±0,07*
ГПН, ммоль/л	8,8±1,1*
НbA1c, %	8,0±0,6*
вчСРБ, мг/л	3,14±1,16*
<i>Примечание: * - p < 0,05, статистически значимые отклонения от нормы</i>	

Согласно дизайну исследования, пациенты исходно были разделены на 2 группы в зависимости от уровня вчСРБ.

Клинико-демографические характеристики сравниваемых групп представлены в таблице 7.2.

Таблица 7.2 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=25)	Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=30)
Возраст, годы	56,9±5,6	56,7±6,6
Пол (М/Ж)	18/7	18/12
ИМТ, кг/м ²	34,0±2,3	34,5±2,1
ОТ, см	108,5±9,4	106,3±11
ГПН, ммоль/л	8,7±1	8,9±1,1
НbA1c, %	8±0,5	8±0,6
САД офисное, мм рт. ст.	132,0±10,6	138,3±10,7
НОМА-IR	3,94±1,3	3,88±1,3
вчСРБ, мг/л	2,0±0,5#	4,1±0,6#

Продолжение таблицы 7.2

ИЛ-6, пг/мл	5,5±1,8	6,9±2,1
ФНО-α, пг/мл	6,8±2,0	6,6±2,6
ССР по Reynolds, %	8,6	14,6
Примечание: #- $p < 0,05$, достоверные различия между группами сравнения		

Полученные выборки достоверно отличались только по уровню вчСРБ, в остальном были полностью сопоставимы между собой.

Завершили исследование все 55 пациентов, после чего данные были статистически обработаны.

7.2 Динамика антропометрических показателей на фоне терапии эмпаглифлозином

На фоне терапии эмпаглифлозином наблюдалось статистически достоверное снижение всех антропометрических показателей в обеих группах (Таблица 7.3).

Таблица 7.3 - Динамика антропометрических показателей на терапии эмпаглифлозином

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=25)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=30)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Вес, кг	102 ±6,3	93,5±7	-8,4*	101,3±7	90,9±10	-10,2*
ИМТ, кг/м²	34±2,3	31,1±2,8	-8,4*	34,5±2,1	31±3	-10,3*
ОТ, см	108,5±9,4	105,6±9,7	-2,6*	106,3±11	102,9±9,1	-3,1*
ОБ, см	109,3±10,5	107,4±10,8	-1,7*	105,6±11,8	104,4±11,6	-1,1*
ОТ/ОБ	0,99±0,06	0,99±0,07	-0,3*	1,01±0,07	0,99±0,08	-2*
Примечание: *- $p < 0,05$, в сравнении с исходными значениями						

Достоверной разницы в динамике антропометрических показателей среди групп сравнения не наблюдалось.

7.3 Динамика показателей сосудистой эластичности и артериального давления на фоне терапии эмпаглифлозином

Как видно из таблицы 7.4 показатели офисного АД и эластичности сосудов имели тенденцию к снижению в обеих группах.

Таблица 7.4 - Показатели АД и эластичности сосудов в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=25)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=30)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
САД, мм рт. ст.	132±10,6	126,5±8,7	-4,2*	138,3±10,7	133,6±10	-3,4*
ДАД, мм рт. ст.	83,8±10,9	82,6±11,1	-1,5*	86,6±11,6	84,6±11,7	-2,1*
ЧСС, в мин	70,9±12,3	70,3±12,4	-0,9	76±13,4	75±13,4	-1,3
кфСРПВ, м/с	11,8±1,7	10,9±1,5	-7,2*	11,9 ±2	10,5±1,7	-12,3*
цСАД, мм рт. ст.	127,9±30	124,6±8,5	-2,6#	137,5±9,6	129,9±7,0	-5,5#
цПД, мм рт. ст.	32,3±8,5	30±8,7	-7,2*	39,4±10,4	36,3±11,9	-7,8*
ИА, %	29,6±8,8	28,3±8,3	-4,3*	32,8±8,2	31,1±8	-5,2*
Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$, достоверные различия между группами сравнения						

При анализе офисного давления достоверного снижения достигли показатели САД и ДАД в обеих группах.

За исключением цСАД, достоверно снизились все показатели сосудистой жесткости. При этом наибольшая положительная динамика наблюдалась в группе высокого воспаления (без статистической значимости).

7.4 Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии эмпаглифлозином

В ходе проведения исследования прием эмпаглифлозина позволил достичь достоверного незначительного повышения уровней ЛПВП, снижения ТГ и соотношения ТГ/ЛПВП, в обеих группах.

Достоверных различий в сравниваемых группах достигли показатели ОХ и ЛПНП.

В таблице 7.5 представлена динамика липидного спектра на фоне терапии эмпаглифлозином через 24 недели.

Таблица 7.5 - Показатели липидов в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=25)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=30)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
ОХ, ммоль/л	4,92±0,8	4,96±0,7	0,7#	4,44±1	4,41±0,9	-0,7#
ЛПВП, ммоль/л	0,89±0,1	0,95±0,1	6,8*	0,93±0,2	0,99±0,1	5,8*
ТГ, ммоль/л	2,9±1,0	2,8±0,9	-3,8*	2,9±0,9	2,8±0,8	-3,6*
ЛПНП, ммоль/л	2,72±1	2,74±0,9	0,8*#	2,19±1,2	2,18±1,1	-5*#
ТГ/ЛПВП	3,3±1,3	2,9±1	-11,1*	3,1±1	2,9±0,9	-9*
Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$, достоверные различия между группами сравнения						

7.5 Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии эмпаглифлозином

На фоне терапии эмпаглифлозином наблюдалось снижение показателей гликемии натощак и гликированного гемоглобина (Таблица 7.6).

Таблица 7.6 - Показатели углеводного обмена в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=25)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=30)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	8,7 $\pm$ 1,0	7,7 $\pm$ 0,9	-10,8*#	8,9 $\pm$ 1,1	7,4 $\pm$ 0,6	-16,7*#
НbA1c, %	8 $\pm$ 0,5	7,3 $\pm$ 0,4	-7,9*	8 $\pm$ 0,6	7,2 $\pm$ 0,4	-10,7*
Инсулин, мкЕд/мл	10,5 $\pm$ 2,4	9,9 $\pm$ 1,9	-5,9*#	9,6 $\pm$ 2,6	9,5 $\pm$ 1,4	-0,7#
НОМА-IR	3,9 $\pm$ 1,3	3,4 $\pm$ 0,7	-14,2*#	3,9 $\pm$ 1,3	3 $\pm$ 0,8	-21,7*#
Примечание: *- p <0,05 в сравнении с исходными значениями #- p <0,05 различие между группами						

Снижение глюкозы плазмы натощак более выражено отмечалось во 2 группе. Также, у 68% пациентов первой группы и 80% второй группы через 6 месяцев приёма эмпаглифлозина достигнут уровень НbA1c менее 7,5%.

Кроме того, эмпаглифлозин оказал положительное влияние на инсулинорезистентность. Достоверно более высокое снижение инсулина наблюдалось у пациентов первой группы по сравнению со второй (5,9% против 0,7%), однако, большее снижение индекса НОМА было продемонстрировано в группе 2.

7.6 Динамика воспалительных маркеров и сердечно-сосудистого риска на фоне терапии эмпаглифлоином

Терапия эмпаглифлозином 25 мг/сут в течении 24 недель привела к достоверному уменьшению (p <0,05) всех показателей воспаления в обеих группах (Таблица 7.7), при этом статистически значимые различия в группах сравнения наблюдались только по уровню вчСРБ.

Таблица 7.7 - Показатели маркеров воспаления в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=25)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=30)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
вчСРБ, мг/л	2±0,5*	1,8±0,4	- 13,2*#	4,1±0,6	3,0±0,6	-25,8*#
ИЛ-6, пг/мл	5,5±1,8*	4,8±1,7	-12,6*	6,9±2,1	5,9±1,9	-14,2*
ФНО-α, пг/мл	6,8±2*	6,1±2	-10,5*	6,6±2,6	5,7±2,4	-14,3*
ССР по Reynolds, %	8,6	6,9	- 19,8*#	14,6	9,5	-28,4*#
Примечание: *- p < 0,05 в сравнении с исходными значениями #- p < 0,05 различие между группами						

Добавление эмпаглифлозина к терапии метформином привело к достоверному снижению сердечно-сосудистого риска, причем большее в группе высокого вчСРБ.

7.7 Динамика биохимических показателей крови на фоне терапии эмпаглифлозином

На фоне терапии эмпаглифлозином наблюдалась положительная динамика всех биохимических показателей, не достигшая статистической значимости (Таблица 7.8).

Таблица 7.8 - Биохимические показатели крови в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=25)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=30)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Мочевая кислота, ммоль/л	374,7±83,5	350,3±73,3	-6,5	352,3±90,9	322,3±68,5	-8,5
Креатинин, мкмоль/л	94,1±14,1	90,6±11,7	-3,8	93,9±12,9	89,4±9,9	-4,8

Продолжение таблицы 7.8

СКФ, мл/мин/1,73м²	75,8±9,5	73±10,8	-3,7	68,9±11,8	70,8±10	-4,9
--	----------	---------	-------------	-----------	---------	-------------

Таким образом, в течение 24 недель приема эмпаглифлозина отмечалось статистически значимое снижение уровней вчСРБ, ИЛ-6 и ФНО-α, а также параметров сосудистой жесткости без достоверной разницы в группах сравнения, за исключением показателей центрального САД (снижение на 2,6% в первой группе и на 5,5% во второй).

Кроме того, терапия эмпаглифлозином привела к достоверному ($p < 0,05$) улучшению антропометрических показателей, показателей углеводного обмена, амбулаторного САД и ДАД, а также снижение более чем на 19% расчетного по шкале Reynolds Risk Score CCR.

ГЛАВА 8 ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ РОЗУВАСТАТИН НА НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РИСКИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

8.1 Общая характеристика исследования

В исследование были включены 44 пациента (26 мужчин и 18 женщин, средний возраст $57,78 \pm 7,4$ лет) с верифицированным диагнозом МС по критериям IDF (2005), с дислипидемией и уровнем Х-ЛПНП $> 2,0$ ммоль/л, не принимающие ранее гиполипидемические препараты (статины).

Включенным в исследование пациентам на 24 недели был назначен розувастатин (Крестор®, IPR Pharmaceuticals Inc., Пуэрто-Рико) 10 мг 1 раз в сутки в течение всего периода исследования. Данная дозировка оставалась стандартной для всех пациентов вплоть до окончания исследования. Сопутствующая терапия на протяжении всего исследования не изменялась.

Антропометрические (вес, ОТ, ОБ) и лабораторные (клинический анализ крови, ОАМ, АЛАТ, АсАТ, креатинин), а также ЭКГ контролировались на 12-ой и 24-ой неделях исследования, остальные – в начале исследования и спустя 24 недели.

В исследование не включались пациенты, имеющие миопатию, непереносимость лактозы, а также имеющие другие противопоказания к применению розувастатина, указанные в инструкции к его применению.

Клинико-демографические характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, представлены в таблице 8.1.

Таблица 8.1 - Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы

Показатель	Розувастатин (n=44)
Возраст, годы	57,8±7,4
Пол (М/Ж)	26/18
Рост, см	174±9,4
Вес, кг	95,9±10,6
ИМТ, кг/м ²	31,7±2,8*
ОТ, см	106,1±12,2*
ОТ/ОБ	1,02±0,11*
вчСРБ, мг/л	2,99±1,19*
САД офисное, мм рт. ст.	140,8±13,9*
ДАД офисное, мм рт. ст.	83,8±13,7*
<i>Примечание: * - p < 0,05, статистически значимые отклонения от нормы</i>	

Согласно дизайну исследования, пациенты исходно были разделены на 2 группы в зависимости от уровня вчСРБ.

Клинико-демографические характеристики сравниваемых групп представлены в таблице 8.2.

Таблица 8.2 - Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=23)	Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=21)
Возраст, годы	55,9±7,1	60±7,3
Пол (М/Ж)	14/9	12/9
ИМТ, кг/м ²	30,5±2,4	33±2,7
ОТ, см	103,8±12,4	108,7±11,8
ОХ, ммоль/л	6,53±0,66#	7,6±0,91#
ЛПНП, ммоль/л	4,12±0,68	4,49±0,67
ЛПВП, ммоль/л	0,94±0,16	1,02±0,24
ТГ, ммоль/л	3,25±0,93#	4,58±1,23#
САД офисное, мм рт. ст.	137,3±12,7	144,7±14,7
кфСРПВ,	10,5±2,3#	12,1±1,9#
НОМА-IR	2,85±1,2	3,4±1,4
вчСРБ, мг/л	2,0±0,6#	4,1±1,6#

Продолжение таблицы 8.2

ИЛ-6, пг/мл	4,4±1,8	6,0±1,6
ФНО-α, пг/мл	6,0±2,0	5,2±1,8
ССР по Reynolds, %	14,9	16,4
<i>Примечание: #- p < 0,05, достоверные различия между сравниваемыми группами</i>		

Несмотря на статистическое различие по показателям ОХ, ТГ и кфСРПВ в целом группы были сопоставимы.

Завершили исследование все 44 пациента, после чего данные были статистически обработаны.

8.2 Динамика антропометрических показателей на фоне терапии розувастатином

На фоне терапии розувастатином достоверной разницы в динамике антропометрических показателей среди групп сравнения не наблюдалось (Таблица 8.3).

Таблица 8.3 - Динамика антропометрических показателей на терапии розувастатином

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=23)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=21)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Вес, кг	94,2±13,3	93,0±15,6	-1,3	97,7±6,6	93,0±13	-4,8
ИМТ, кг/м²	30,5±2,4	30,0±3,2	-1,4	33,0±2,7	31,4±4,1	-5,1
ОТ, см	103,8±12,4	101,3±13,2	-2,4	108,7±11,8	107,4±12,9	-1,2
ОБ, см	104,2±9,5	102,4±10,4	-1,7	104,2±9,8	101,8±9,9	-2,3
ОТ/ОБ	1,0±0,08	0,99±0,09	-0,6	1,05±0,13	1,06±0,14	1,1

8.3 Динамика показателей сосудистой эластичности и артериального давления на фоне терапии розувастатином

На фоне терапии розувастатином достоверного снижения достигли только показатели ДАД в обеих группах (Таблица 8.4).

Таблица 8.4 - Показатели АД и эластичности сосудов в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=23)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=21)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
САД, мм рт. ст.	137,3±12,7	137,7±11,6	0,1	144,8±6,6	138,9±10,3	-4,1
ДАД, мм рт. ст.	81,5±13,3	76,9±9,9	-5,6*	86,5±14,3	78,7±10,2	-9*
ЧСС, в мин	75,3±6,7	71,3±10	-5,2	71,5±8,2	76,3±6,8	6,8
кфСРПВ, м/с	10,5±2,3	9,7±1,6	-7,1*#	12,1±1,9	9,9±2,0	-18*#
цСАД, мм рт. ст.	136,9±14,9	133,6±14,5	-2,4*	143,7±11,5	140±10,6	-2,5*
цПД, мм рт. ст.	49,1±13,5	47,4±13	-3,5*	53,4±12,4	50,6±11,6	-5,2*
ИА, %	27,8±8,8	27,6±8,5	3*	32,7±9,7	32,6±8	-0,3
Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами						

Терапия розувастатином оказала благоприятное воздействие на эластические свойства стенки сосудов, что доказывается улучшением показателя скорости распространения пульсовой волны. Снижение СРПВ на каротидно-фemorальном

8.4 Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии розувастатином

Таблица 8.5 - Показатели липидов в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=23)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=21)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
ОХ, ммоль/л	6,5±0,7	4,6±0,6	-29,3*[#]	7,6±0,9	5,1±0,6	-32,5*[#]
ЛПВП, ммоль/л	0,94±0,1	0,99±0,3	4,9*	1,02±0,2	1,05±0,3	2,5*
ТГ, ммоль/л	3,2±0,9	2,8±0,7	-13,4*[#]	4,6±1,2	4±1,1	-12,6*[#]
ЛПНП, ммоль/л	4,1±0,7	2,8±0,7	-42,8*	4,5±0,7	2,6±0,6	-49,7*
ТГ/ЛПВП	3,5±1,1	1,3±0,6	-62,2*	4,7±1,8	2,0±1	-58,5*

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями
[#] - $p < 0,05$ различие между группами

Терапия розувастатином привела к ожидаемым изменениям показателей липидного обмена. Гиполипидемическое действие розувастатина достоверно значимо повлияло на показатели ОХ, ТГ, ЛПВП и особенно ЛПНП в обеих группах пациентов (Рисунок 8.1).

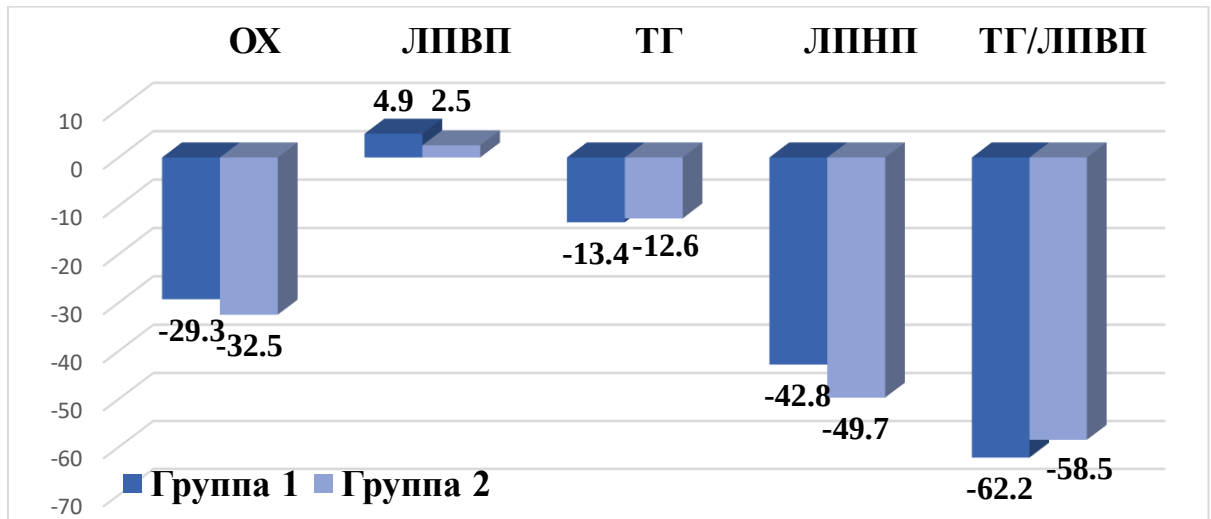


Рисунок 8.1 - Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии розувастатином в сравниваемых группах пациентов, %.

Следует отметить, что, несмотря на значимое снижение ОХ (-29,3% и 32,5%), ЛПНП (-42,8% и -49,7%), и соотношения ТГ/ЛПВП (-62,2% и 58,5%) в 1 и 2 группах соответственно, достоверное различие между сравниваемыми группами ($p < 0,05$) наблюдалось только по уровню снижения общего холестерина.

8.5 Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии розувастатином

При анализе динамики показателей углеводного обмена (Таблица 8.6) обращает на себя внимание достоверное увеличение показателей гликемии натощак в первой группе, при этом показатели гликированного гемоглобина незначительно достоверно снизились в обеих группах.

Таблица 8.6 - Показатели углеводного обмена в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=23)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=21)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,8±0,6	5,9±0,6	2,4*	5,8±0,6	5,8±0,6	-0,5
НbA1c, %	5,7±0,6	5,6±0,5	-1,9*	5,4±0,6	5,4±0,6	-0,8
Инсулин, мкЕд/мл	10,9±4,2	11,6±4,0	6,5	12,8±4,8	13,4±5,4	4,3
НОМА-IR	2,8±1,2	3,1±1,2	8,9*#	3,4±1,4	3,5±1,5	2#
Примечание: *- p <0,05 в сравнении с исходными значениями #- p <0,05 различие между группами						

На фоне приема розувастатина 10 мг/сут, отмечено повышение уровня инсулина и индекса НОМА IR в обеих группах.

8.6 Динамика воспалительных маркеров и сердечно-сосудистого риска на терапии розувастатином

Терапия розувастатином привела к снижению всех показателей воспаления в обеих группах (Рисунок 8.2), при этом только снижение уровней ФНО-α не достигло статистической значимости (Таблица 8.7).

Таблица 8.7 - Показатели маркеров воспаления в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=23)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=21)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
вчСРБ, мг/л	2 $\pm$ 0,6*	1,6 $\pm$ 0,5	-22,8*#	4,1 $\pm$ 0,6	2,7 $\pm$ 0,9	-33,3*#
ИЛ-6, пг/мл	4,4 $\pm$ 1,8*	4,1 $\pm$ 0,3	-8,1*#	6 $\pm$ 1,6	4,8 $\pm$ 1,2	-18,9*#
ФНО- α , пг/мл	6 $\pm$ 2*	5,5 $\pm$ 1,7	-8,3#	5,2 $\pm$ 1,8	4,6 $\pm$ 1,5	-12,2#
ССР по Reynolds, %	12,7	7,4	-41,3*	16,4	8,7	-47,1*
Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями #- $p < 0,05$ различие между группами						

Следует отметить, что в группе с выраженным воспалением положительная динамика вчСРБ, ИЛ-6 и ФНО- α наблюдалась более достоверно.

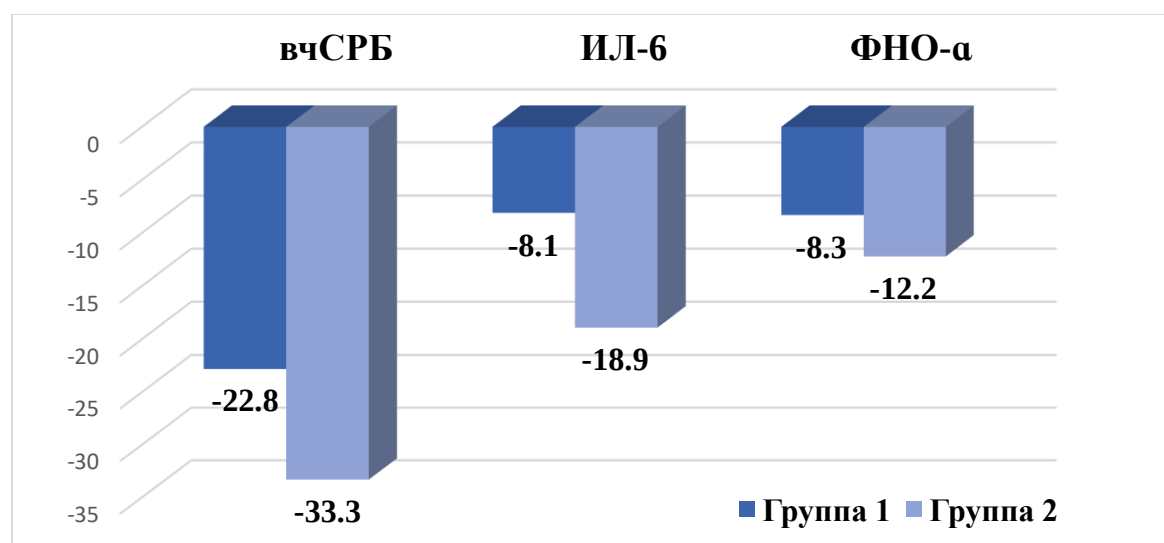


Рисунок 8.2 - Динамика показателей воспалительных маркеров на фоне терапии розувастатином в сравниваемых группах пациентов, %.

Кроме того, терапия розувастатином позволила значительно снизить сердечно-сосудистый риск в обеих группах.

8.7 Динамика биохимических показателей крови на фоне терапии розувастатином

Как видно из таблицы 8.8 изменение показателей креатинина, СКФ, АлАТ и АсАТ не достигло статистической значимости.

Таблица 8.8 - Биохимические показатели крови в сравниваемых группах

Показатель	Группа 1 (вчСРБ 1,0-2,9 мг/л) (n=23)			Группа 2 (вчСРБ 3,0-5,0 мг/л) (n=21)		
	Исходно	24 недели	Δ %	Исходно	24 недели	Δ %
Мочевая кислота, ммоль/л	371,4±98,2	331,1±75,8	-10,7*	375,5±76,6	336,1±58,2	-10,5*
Креатинин, мкмоль/л	88,9±10,1	89,7±10,7	0,8	90,6±12,9	93,4±11,1	3,1
СКФ, мл/мин/1,73 м²	75,9±15,5	74,7±15,9	-1,6	71,4±12,4	68,9±11,8	-3,5
АлАТ, Е/л	24,2±8,2	23,6±7	-2,3	24,3±8,1	25,8±8,6	6,3
АсАТ, Е/л	22±7,5	20,9±6,8	-5,1	20,3±6,6	19,6±6,1	-3,3
Примечание: *- p <0,05 в сравнении с исходными значениями						

Назначение розувастатина обеспечивает дополнительное гипоурикемическое действие, что подтвердилось достоверно значимым ($p < 0,05$) снижением показателей мочевой кислоты на 10, 7% в первой группе и 10,5% во второй.

Таким образом, статинотерапия привела к снижению ($p < 0,05$) уровней вчСРБ, ИЛ-6, а также кфСРПВ на 7,1% в первой группе и на 18% во второй, не оказывая влияния на другие критерии сосудистой жесткости.

В обеих группах на фоне приема розувастатина наблюдалось выраженное улучшение показателей липидного обмена, мочевой кислоты, цифр ДАД и снижение сердечно-сосудистого риска более чем на 40%.

ГЛАВА 9 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сердечно-сосудистые заболевания в развитых странах, в том числе в России, являются самой распространенной патологией и ведущей причиной смертности. Одним из оснований этому является сопутствующие им коморбидные состояния, в первую очередь наличие метаболического синдрома. В настоящее время установлено, что между ССЗ, инсулинорезистентностью и дислипидемией имеется тесная патогенетическая связь. В частности, одним из общих механизмов развития этих состояний являются дисфункция эндотелия и вялотекущее воспаление в интиме сосудов, отражением которого может быть уровень вЧСРБ.

В результате многочисленных крупномасштабных исследований установлено, что измерение базовых уровней СРБ имеет прогностическое значение, которое позволяет оценить степень риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, но имеющих МС.

По данным J. Danesh и соавторов [236] мета-анализ 14 проспективных исследований, включавших 2557 пациентов, показал, что значение уровня СРБ $>2,4$ мг/л ассоциировалось с двукратным повышением риска развития сосудистых осложнений по сравнению с лицами с нормальным уровнем вЧСРБ. Выявленные взаимодействия позволяют оценивать СРБ как один из важных факторов развития и прогрессирования компонентов метаболического синдрома.

Результаты нашего исследования подтверждают ухудшение сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с МС и системным низкоинтенсивным воспалением, что согласуются с современными данными литературы.

В частности, не зависимо от уровня вЧСРБ у этих пациентов наблюдались статистически более плохие показатели сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, углеводного и липидного обменов, офисного и суточного САД и ДАД и антропометрических параметров по сравнению со здоровыми добровольцами.

В нашем исследовании у пациентов с более выраженным воспалением чаще выявлялись такие факторы СС риска, как курение, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия, и как следствие, регистрировался более высокий рассчитанный по шкале Reynolds Risk Score показатель ССР, который согласно данным литературы более достоверно отражает ССР по сравнению с другими валидизированными шкалами [79, 332].

Во многих популяционных исследованиях уровень СРБ был связан с показателями артериальной функции [202]. Артериальная ригидность является основным фактором риска инфаркта миокарда, инсульта и терминальной стадии почечной недостаточности [42]. Несколько перекрестных исследований продемонстрировали связь между метаболическим синдромом, сосудистой ригидностью и воспалением [268]. Сообщалось о значительной корреляции между скоростью пульсовой волны в аорте и высокими уровнями вЧСРБ [27]. Кроме того, СРПВ в плечевой артерии и индекс аугментации также независимо связаны с уровнями воспаления [242].

В полученных нами данных уровни вЧСРБ были линейно связаны с кфСРПВ, но не с цСАД, цПД или индексом аугментации, корреляционная связь была одинакова для обеих групп ($r=0,45$, $p < 0,05$).

Была показана положительная связь вЧСРБ с ИМТ ($r=0,45$, $p < 0,05$), ОТ ($r=0,31$, $p < 0,05$), САД ($r=0,44$, $p < 0,05$), ТГ ($r=0,46$, $p < 0,05$), соотношением ТГ/ЛПВП ($r=0,51$, $p < 0,05$) и НОМА IR ($r=0,53$, $p < 0,05$) и отрицательная с ЛПВП ($r=-0,28$, $p < 0,05$) в группе высокого воспаления (вЧСРБ > 3 мг/л), и положительная связь вЧСРБ с НОМА IR ($r=0,41$, $p < 0,05$) и инсулином натощак ($r=0,35$, $p < 0,05$) в группе низкого воспаления (вЧСРБ < 3 мг/л).

Полученные нами данные, подтверждаются результатами других многочисленных работ, в которых уровень вЧСРБ был связан с высокими значениями ИМТ [41, 54, 141], ОТ [30, 373, 374], АГ [34, 88, 169, 360], а также показателями углеводного и липидного обменов [41, 54, 141, 276, 284, 302, 356, 373,

374] независимо от пола, возраста и расы, что в целом может приводить к ухудшению состояния сосудистой стенки [240].

Несмотря на выявленную связь вчСРБ с другими воспалительными цитокинами, их ассоциация с компонентами МС была статистически не значимой ($p > 0,05$).

Также не было отмечено достоверного различия в группах высокого и низкого вчСРБ по уровню ИЛ-6 и ФНО- α ($p > 0,05$). Исходя из этого можно заключить, что именно вчСРБ ассоциирован с тяжестью МС и вносит больший вклад в его развитие.

Анализ групп пациентов с МС, имеющих сопутствующий СД и не имеющих данный диагноз, подтверждает полученные ранее результаты. У пациентов с МС и СД были показаны более высокие значения вчСРБ по сравнению с группой без СД (4,1 против 3,2 мг/л), однако достоверных различий по уровню ИЛ-6 и ФНО- α между группами не было ($p > 0,05$). Также было показано, что сахарный диабет усугубляет течение МС. У данной когорты пациентов чаще встречались факторы сердечно-сосудистого риска (АГ, дислипидемия и курение), ожирение, гипертриглицеридемия и нарушения сосудистой эластичности.

Таким образом, наши результаты подтверждают, что повышенный уровень вчСРБ, соответствующий критериям низкоинтенсивного воспаления, ассоциирован с ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией и гипертензией и является независимым предиктором увеличения сосудистой жесткости у пациентов с МС.

Существует ряд потенциальных механизмов, с помощью которых воспаление может ухудшить артериальную эластичность [242]. Это позволяет предположить, что воспаление может стать новой мишенью для лекарственной терапии в концепции снижения сосудистой жесткости.

С этой целью нами был проведен анализ влияния немедикаментозной и лекарственной терапии на маркеры низкоинтенсивного неинфекционного воспаления и его связь с параметрами сосудистой жесткости у пациентов с МС.

В проведенном нами исследовании, на фоне увеличения физической активности и соблюдения принципов рационального питания, не отмечалось достоверного снижения уровня вЧСРБ и улучшения артериальной ригидности, но несмотря на это, большая положительная динамика воспалительных маркеров была продемонстрирована в группе вЧСРБ > 3 мг/л

Кроме того, у этих пациентов наблюдалось снижение расчетного сердечно-сосудистого риска в среднем на 10,4% в обеих группах. Данный факт частично можно объяснить за счет улучшения веса в этой когорте. Существует доказательство того, что снижение веса на 5-10% может уменьшить риск ССЗ, даже если пациент остается в избыточном весе [70, 136]. Анализ полученных значений ИМТ продемонстрировал, что 15,9% пациентов перешли из группы «ожирение» в группу «избыточный вес», а 2,3% из «ожирение 2 степени» в «ожирение 1 степени».

Таким образом, модификация образа жизни в течение 24 недель у пациентов с МС и низкоинтенсивным воспалением, не показала эффективности в отношении коррекции воспалительных маркеров и ангиопротекции, однако привела к достоверному ($p < 0,05$) снижению веса и сердечно-сосудистого риска независимо от исходного уровня вЧСРБ.

Согласно современным представлениям, наибольший вклад в формирование сосудистой жесткости и увеличение скорости пульсовой волны у пациентов с МС вносит уровень САД [232]. АГ является важнейшей переменной, связанной с артериальной жесткостью. Ангиотензин II стимулирует формирование коллагена, вызывает ремоделирование матрикса и сосудистую гипертрофию, снижает азотную окиснозависимую передачу сигналов, увеличивает окислительные процессы и уменьшает синтез эластина. Кроме того, ангиотензин II стимулирует выработку цитокинов и факторов роста в матриксе, которые способствуют увеличению воспалительной реакции. С этой целью наиболее выгодным представляется применение БРА II.

В нашем исследовании антигипертензивная терапия препаратом азилсартана медоксомил (Эдарби®) у пациентов с МС и низкоинтенсивным неинфекционным

воспалением показало его противовоспалительную и ангиопротективную эффективность.

Клинически значимыми следует считать полученные в ходе проведенного исследования данные о достоверно ($p < 0,05$) высоком снижении уровней вчСРБ, ФНО- α и ИЛ-6 в обеих группах (Рисунок 9.1).

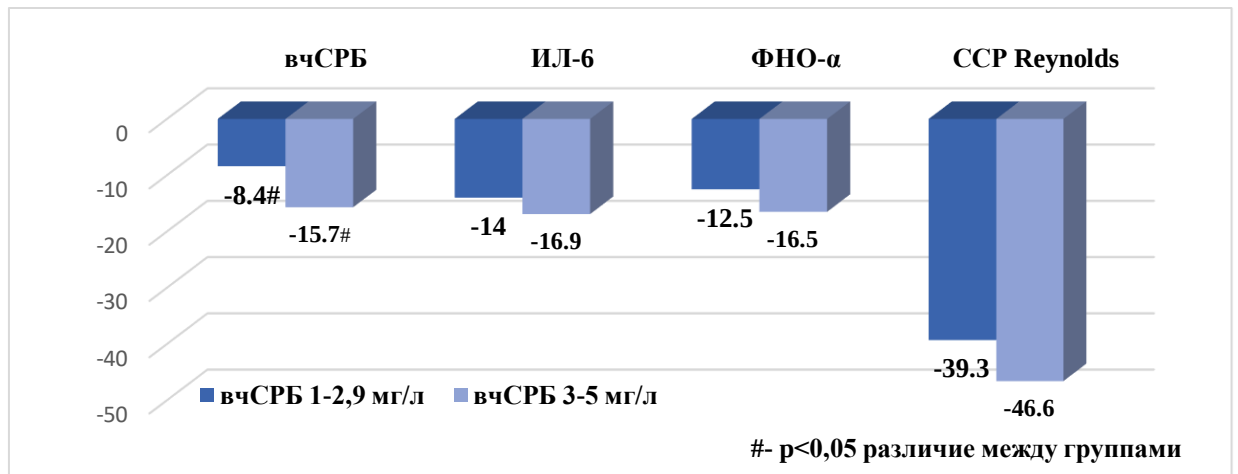


Рисунок 9.1 - Динамика показателей воспалительных маркеров и ССР на фоне терапии азилсартаном в сравниваемых группах пациентов, %.

Возможность азилсартана подавлять воспаление реализуется даже у пациентов с ревматоидным артритом, у которых добавление азилсартана к базисной терапии метотрексатом позволило достоверно снизить уровень СРБ, ИЛ-6, ФНО- α [239]. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе исходного высокого уровня воспаления снижение вчСРБ было в 2 раза выше, чем в группе сравнения, что привело к более значимому снижению ССР, рассчитанного по шкале Reynolds Risk Score у этих пациентов.

Параметры сосудистой эластичности также показали положительную динамику (Рисунок 9.2).

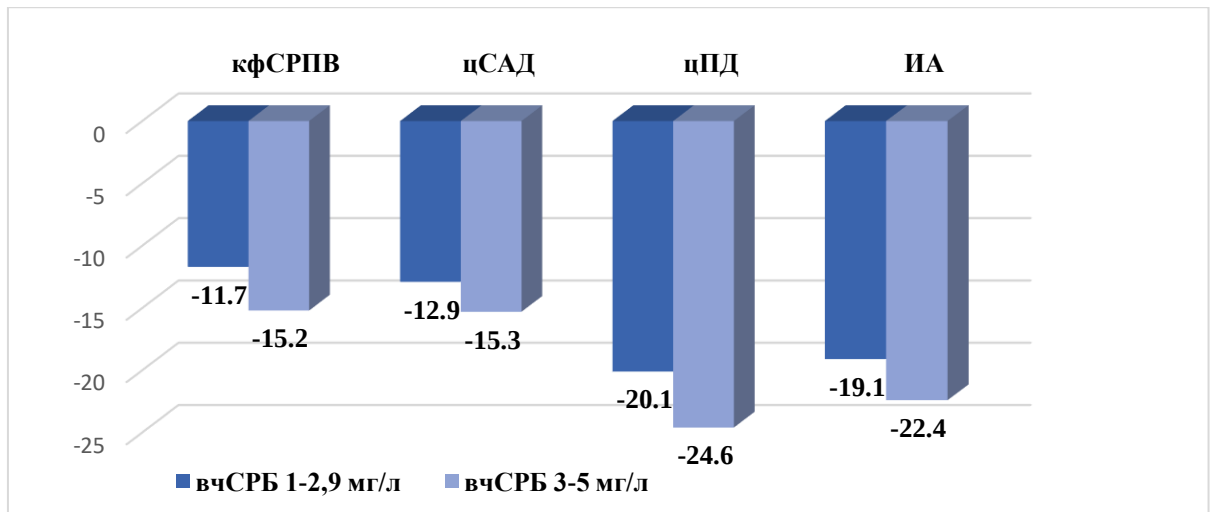


Рисунок 9.2 - Динамика показателей сосудистой эластичности на фоне терапии азилсартаном в сравниваемых группах пациентов, %.

Достоверное снижение ($p < 0,05$) кфСРПВ, цСАД, цПД и ИА наблюдалось в обеих группах на фоне проводимой терапии. Схожие результаты были получены в ходе других исследований при переводе пациентов с блокаторов РААС, в том числе в составе комбинированной терапии на терапию азилсартаном [13, 15].

Так в работе Васюк Ю.А. с соавторами [3], на фоне 12-ти недельной терапии азилсартаном достижение нормальной СРПВ было выявлено у 67% пациентов. Miyoshi T. в своем исследовании также показал снижение САВИ с $8,3 \pm 0,8$ до $8,1 \pm 0,8$ ($p = 0,03$) у 18 пациентов на фоне приема азилсартана в течение 24 недель [119].

Результаты исследований показали более выраженный антигипертензивный эффект азилсартана по сравнению с другими БРА II [127, 137, 342].

В нашем исследовании добавление азилсартана медоксомил эффективно снижал АД, согласно данным амбулаторного измерения и суточного мониторингирования и демонстрировал лучшую антигипертензивную эффективность, чем максимальные терапевтические дозы других БРА II. Так, по обеим группам среднее снижение амбулаторного САД составило 17,9%, среднесуточного -18,6%, при этом амбулаторное ДАД снизилось на 14,1%, а среднесуточное на 22%.

Следует отметить, что достоверных различий в группах сравнения, кроме показателей средне ночного САД и ДАД, не наблюдалось. Снижение показателей САД и ДАД ночью, достоверно более высоким оказалось в группе выраженного воспаления (вчСРБ >3 мг/л). Достижение пациентами целевых показателей АД $<130/85$ мм рт.ст. также оказалось выше в группе высокого воспаления - 86,4% против 83,9% пациентов в первой группе.

Такая высокая эффективность препарата может объясняться более прочной связью с рецепторами к ангиотензину II и медленной скоростью диссоциации от этих рецепторов [75]. Препарат показал выраженное положительное влияние на показатели суточного АД и цСАД, что привело к стойкому снижению дневного и ночного АД и цПД. Проведенный нами корреляционный анализ выявил зависимость в снижении кфСРПВ с показателями цСАД ($r=0,41$, $p < 0,05$), САД ($r=0,42$, $p < 0,05$) и вчСРБ ($r=0,26$, $p < 0,05$) у пациентов с высоким воспалением, при отсутствии таковой в группе сравнения.

Кроме того, на фоне терапии азилсартаном наблюдалось улучшение почечной функции: снижение уровня креатинина и увеличение СКФ в обеих группах ($p < 0,05$), что подтверждает теорию нефропротективного действия азилсартана [46].

Также азилсартан достоверно снижал уровни инсулина, и как следствие, улучшал состояние инсулинорезистентности (снижение индекса НОМА на 11,5% в 1 группе (вчСРБ <3 мг/л) и на 13,5% во 2 (вчСРБ > 3 мг/л)).

Таким образом, назначение азилсартана медоксомила пациентам с МС и АГ, не достигшим целевого АД на фоне терапии другими БРАП, наряду с выраженным антигипертензивным эффектом, обеспечивает снижение воспалительных цитокинов, способствует улучшению всех показателей эластичности сосудов и снижению расчетного СС риска, независимо от исходного уровня вчСРБ. Кроме того, данный препарат оказывает дополнительное положительное влияние на инсулинорезистентность и почечную функцию.

Повышенная жесткость артерий является независимым предиктором смертности и сердечно-сосудистых событий как среди населения в целом, так и у пациентов с СД. Диабет признан важным фактором риска раннего артериального старения. Предыдущие исследования показали, что СД 2 типа ухудшает сосудистую эластичность в аорте, а также сонной, плечевой и бедренной артериях [381]. N.B Johansen и соавторы [350] доказали, что каждое ежегодное увеличение HbA1c на 0,1% было связано с повышением СРПВ на 0,24 м / с в течение 7-летнего периода.

После публикации результатов исследования EMPA-REG OUTCOME ингибитор SGLT-2 эмпаглифлозин зарекомендовал себя в качестве новой стратегии кардиозащитного лечения [177]. В последующем анализе данных пяти клинических испытаний сообщалось, что эмпаглифлозин снижал центральное САД и центральное ПД, что может в некоторой степени объяснить снижение сердечно-сосудистой смертности, наблюдаемое в исследовании EMPA-REG OUTCOME.

В проведенном диссертационном исследовании добавление эмпаглифлозина к терапии метформином у пациентов с МС и СД 2 типа, не достигших целевых показателей гликемии обеспечило улучшение состояния сосудистой стенки в обеих группах.

Так, наблюдалось снижение СРПВ на каротидно-феморальном участке с $11,8 \pm 1,7$ м/с в первой группе (вчСРБ < 3 мг/л) до $10,9 \pm 1,5$ м/с во второй (вчСРБ > 3 мг/л), цПД с $32,3 \pm 8,5$ мм рт.ст. до $30 \pm 8,7$ мм рт.ст., индекса аугментации с $29,6 \pm 8,8$ мм рт.ст. до $28,3 \pm 8,3$ мм рт.ст. соответственно. При этом снижение цСАД оказалось не достоверным ($p > 0,05$) (Рисунок 9.3).

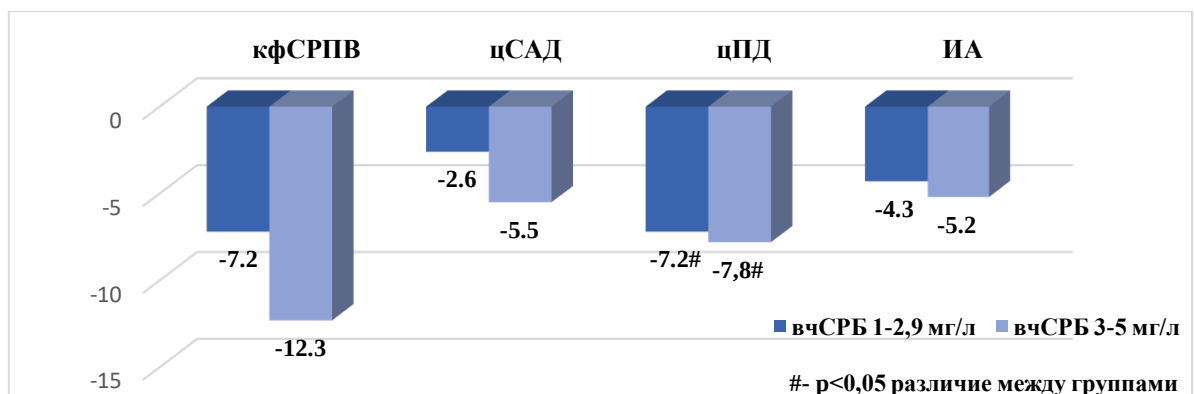


Рисунок 9.3 - Динамика показателей сосудистой эластичности на фоне терапии эмпаглифлозином в сравниваемых группах пациентов, %.

Эмпаглифлозин-индуцированное снижение артериальной жесткости было ассоциировано с улучшением воспалительного статуса. В обеих группах наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение воспалительных цитокинов (Рисунок 9.4).

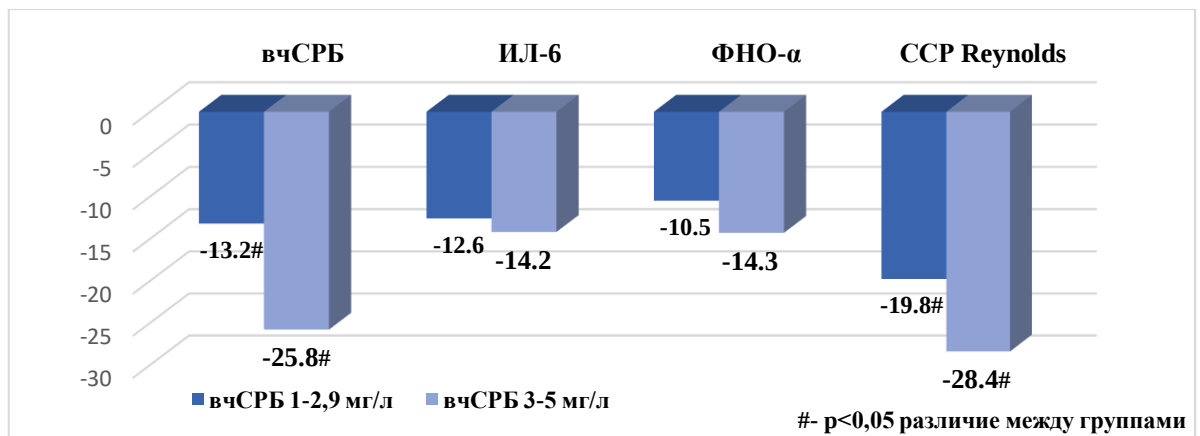


Рисунок 9.4 - Динамика воспалительных маркеров и ССР на фоне терапии эмпаглифлозином в сравниваемых группах пациентов, %.

Проведенный корреляционный анализ выявил связь между снижением вчСРБ и кфСРПВ ($r = 0,53$, $p < 0,05$), центрального пульсового давления ($r = 0,35$, $p < 0,05$), индексом аугментации ($r = 0,21$, $p < 0,05$) в первой группе и вчСРБ, и кфСРПВ ($r = 0,42$, $p < 0,05$) во второй группе. Достоверное снижение уровня вчСРБ в группе высокого воспаления привело и к большему снижению расчетного СС риска у данных пациентов (-19,8% в первой группе против 28,4% во второй).

Большинство предыдущих исследований [138, 171] показали, что эмпаглифлозин эффективно снижает уровни HbA1c у пациентов с СД 2 типа, ранее получавших моно- или двойную сахароснижающую терапию, но имеющих недостаточный контроль гликемии. В нашем исследовании добавление эмпаглифлозина приводило к значительному улучшению углеводного обмена. Статистически большее снижение показателей гликемии натошак наблюдалось в группе пациентов с исходно высоким воспалением (-16,7% против -10,8%). При

этом, целевых показателей HbA1c достигли 92% пациентов в первой группе и все 100% - во второй. Наряду с положительным гипогликемическим эффектом, мы обнаружили, что эмпаглифлозин оказывает влияние на состояние инсулинорезистентности. Несмотря на значительное снижение показателей инсулина натощак в группе низкого воспаления ($p < 0,05$), расчетный индекс НОМА-IR достоверно снизился почти в два раза лучше в группе исходно высокого вЧСРБ, в этой же группе достоверно снизились все воспалительные маркеры по сравнению с группой сравнения. Это позволяет предположить, что снижение резистентности к инсулину приводит к противовоспалительным эффектам эмпаглифлозина. Hattori S. с соавторами [171] в своем исследовании также получил значительное снижение НОМА-IR, а применив множественный линейный регрессионный анализ, показал, что изменения вЧСРБ были в большей степени связаны с изменениями НОМА-IR, а не антропометрических показателей или уровней HbA1c.

Наряду с этим, терапия эмпаглифлозином способствовала снижению всех антропометрических показателей, САД и ДАД в обеих группах пациентов, независимо от исходного уровня вЧСРБ.

Таким образом, добавление эмпаглифлозина пациентам с МС и СД 2 типа, находящегося на монотерапии метформином и не достигших целевого уровня HbA1c, демонстрирует противовоспалительный эффект, обеспечивает лучший гликемический контроль, снижает инсулинорезистентность и показатели антропометрии, что в свою очередь приводит к улучшению сосудистой эластичности и снижению расчетного СС риска. При этом действие препарата в большей степени реализуется у пациентов с более выраженным воспалением.

Одним из механизмов, способствующим усилению сосудистой жесткости, является атеросклероз, характеризующийся функциональной и структурной аномалией всей артериальной системы [237]. Несколько клинических исследований показали положительный эффект ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы (статинов) не только на липидный спектр, но и в отношении сосудистой системы: улучшение эндотелиальной функции,

ингибирование пролиферации клеток гладких мышц сосудов и уменьшение сосудистого воспаления [130]. Предполагается, что такие плеiotропные эффекты статинов могут привести к благотворному влиянию на артериальную жесткость. В частности, мета-анализ шести исследований показал, что терапия симвастатином, розувастатином, ловастатином, флувастатином и аторвастатином продемонстрировала более выраженное снижение СРПВ по сравнению с группой активного контроля или группой плацебо [132]. В нашем исследовании терапия розувастатином (Крестор®) у пациентов с МС, имеющих низкоинтенсивное воспаление, приводила к снижению кфСРПВ (с $10,5 \pm 2,3$ до $9,7 \pm 1,6$ м/с в первой группе, и с $12,1 \pm 1,9$ до $9,9 \pm 2$ м/с во второй ($p < 0,05$), а также показателей центральной гемодинамики (цСАД и цПД). При этом снижение индекса аугментации во 2 группе пациентов не достигло статистической значимости, а в первой группе наблюдалось его достоверное увеличение (+3%) (Рисунок 9.5).

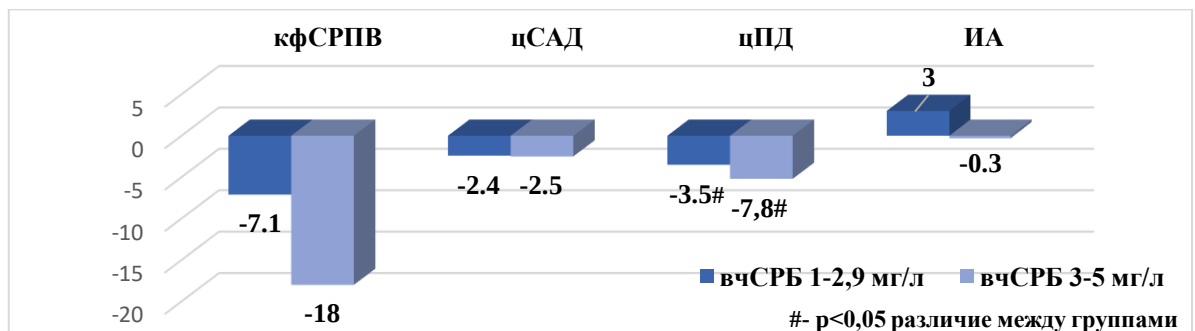


Рисунок 9.5 - Динамика показателей сосудистой эластичности на фоне терапии розувастатином в сравниваемых группах пациентов, %.

Существует предположение, что снижение СРПВ на статинотерапии зависит от изменений артериального давления и липидного профиля [125]. В нашем исследовании улучшение кфСРПВ коррелировало со снижением ДАД ($r=0,38$ $p < 0,05$), незначительно с уровнем вчСРБ ($r=0,19$, $p < 0,05$), но не с показателями липидного спектра. Однако, результаты других исследований не показали корреляционной зависимости между снижением СРПВ, вчСРБ, ОХ и ЛПНП при применении аторвастатина [168, 354].

Несмотря на незначительное улучшение сосудистой эластичности, статинотерапия показала выраженный противовоспалительный эффект за счет достоверного снижения вЧСРБ и ИЛ-6 ($p < 0,05$), но не ФНО- α ($p > 0,05$), более выраженного в группе высокого воспаления (вЧСРБ > 3 мг/л) (Рисунок 9.6).

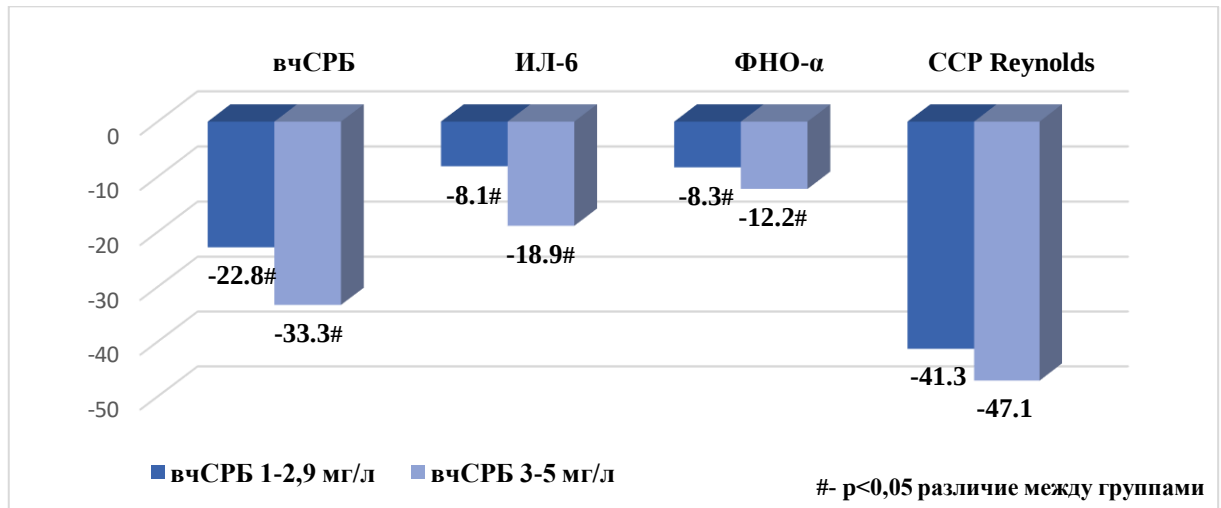


Рисунок 9.6 - Динамика воспалительных маркеров и ССР на фоне терапии розувастатином в сравниваемых группах пациентов, %.

Положительным влиянием в лечении розувастатином оказалось выраженное снижение сердечно-сосудистого риска. Согласно данным международного многоцентрового исследования Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3), в которое были включены 12705 пациентов без СС заболеваний, имеющих умеренный риск их возникновения, случайно рандомизированных на статинотерапию или комбинацию антигипертензивных препаратов против плацебо, лечение розувастатином (10 мг/сутки) приводило к снижению риска сердечно-сосудистых событий на 24% по сравнению с плацебо [170]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании JUPITER, включавшем 17 802 человек, не имеющих ИБС в анамнезе, назначение розувастатина также значительно уменьшало риск ССЗ примерно на треть по сравнению с плацебо [335]. Однако, в других крупных исследованиях CORONA [318] и GISSI-HF [121] и AURORA [317], отсутствие значительного эффекта на терапии розувастатином могло быть ложным ввиду исходно высокого сердечно-

сосудистого риска пациентов. В нашем исследовании сердечно-сосудистый риск, рассчитанный по шкале Reynolds, снизился на 41,3% в первой и на 47,1% во второй группе.

Лечение розувастатином ожидаемо улучшало липидный профиль. На фоне терапии наблюдалось снижение уровня ЛПНП -42,8% и -49,7%, а также заметное снижение общего холестерина – 29,3% и 32,5%, триглицеридов -13,4% и 12,6% и увеличение холестерина ЛПВП +4,9% и +2,5% в первой и второй группах соответственно. Что касается показателей артериального давления, розувастатин в дозе 10 мг в сутки достоверно снижал ДАД в обеих группах, при этом снижение уровня САД (-4,1%) наблюдалось только во второй группе

Проведенное нами исследование, как и другие [123, 134] показывает, что розувастатин статистически значимо снижает уровни мочевой кислоты в сыворотке крови одинаково независимо от исходного уровня вЧСРБ.

Розувастатин хорошо переносился пациентами. Из побочных эффектов следует отметить повышение уровня АлаТ в 2 раза выше исходного значения у одного из пациентов, что, однако, не привело к отмене препарата, но, возможно, повлияло на статистически незначимое увеличение уровня АлаТ на 6,3% по группе в целом.

Таким образом, назначение розувастатина пациентам с МС и низкоинтенсивным неинфекционным воспалением, было ассоциировано с улучшением сосудистой функции, снижением воспалительных цитокинов, улучшению показателей липидного обмена, незначительным снижением ДАД, что в целом привело к выраженному снижению расчетного сердечно-сосудистого риска.

На основании проведенного исследования был сделан вывод, что низкоинтенсивное неинфекционное воспаление играет одну из ключевых ролей в формировании и развитии МС. Измерение уровня вЧСРБ у пациентов с МС является простым и недорогим методом, позволяющим прогнозировать риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [101]. Полученные результаты подтвердили, что выраженность хронического системного

воспаления ассоциировано с ухудшением сосудистой эластичности, что проявляется уменьшением скорости распространения пульсовой волны. Кроме того, уровень вЧСРБ коррелировал практически со всеми компонентами МС. Назначение препаратов, обладающих разным механизмом действия в коррекции МС, продемонстрировало положительное влияние на низкоинтенсивное воспаление. Все варианты медикаментозной терапии привели к снижению уровней вЧСРБ, при этом большее снижение наблюдалось в группах исходно высокого уровня вЧСРБ ($p < 0,05$).

Также, все режимы терапии привели к снижению и других воспалительных маркеров, за исключением уровня ФНО- α на терапии розувастатином, где снижение показателя не оказалось статистически значимым ($p > 0,05$) (Рисунок 9.7).

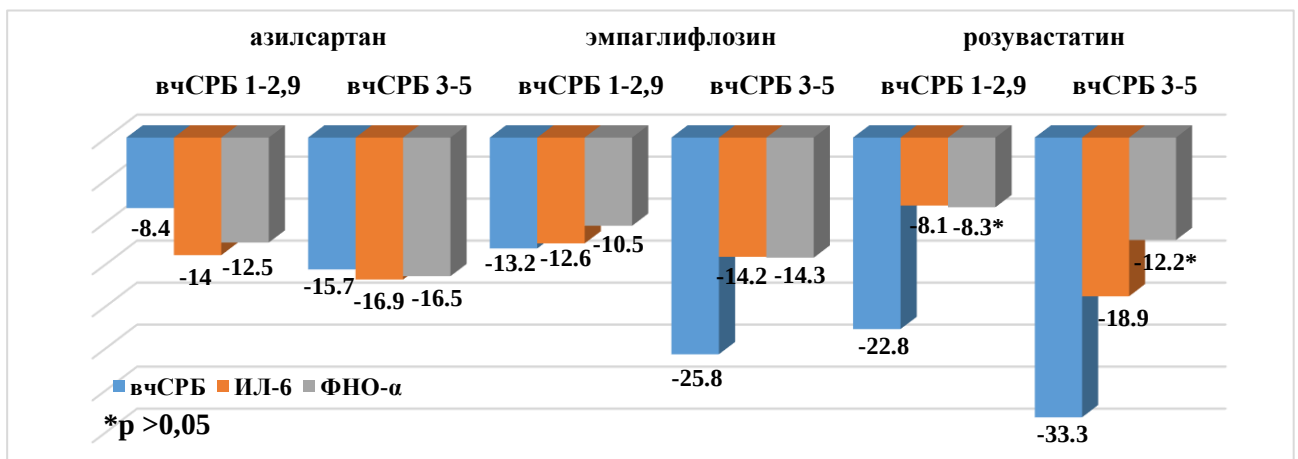


Рисунок 9.7 - Изменение воспалительных цитокинов на фоне различных схем медикаментозной терапии, %.

Все режимы таблетированной терапии в разной степени показали ангиопротективный эффект (Рисунок 9.8). Все варианты терапии продемонстрировали достоверное снижение кфСРПВ и цПД ($p < 0,05$). Терапия азилсартаном и розувастатином показала достоверное снижение цСАД, на терапии эмпаглифлозином снижение оказалось статистически не значимым. За исключением терапии розувастатином, остальные схемы терапии положительно повлияли на индекс аугментации.

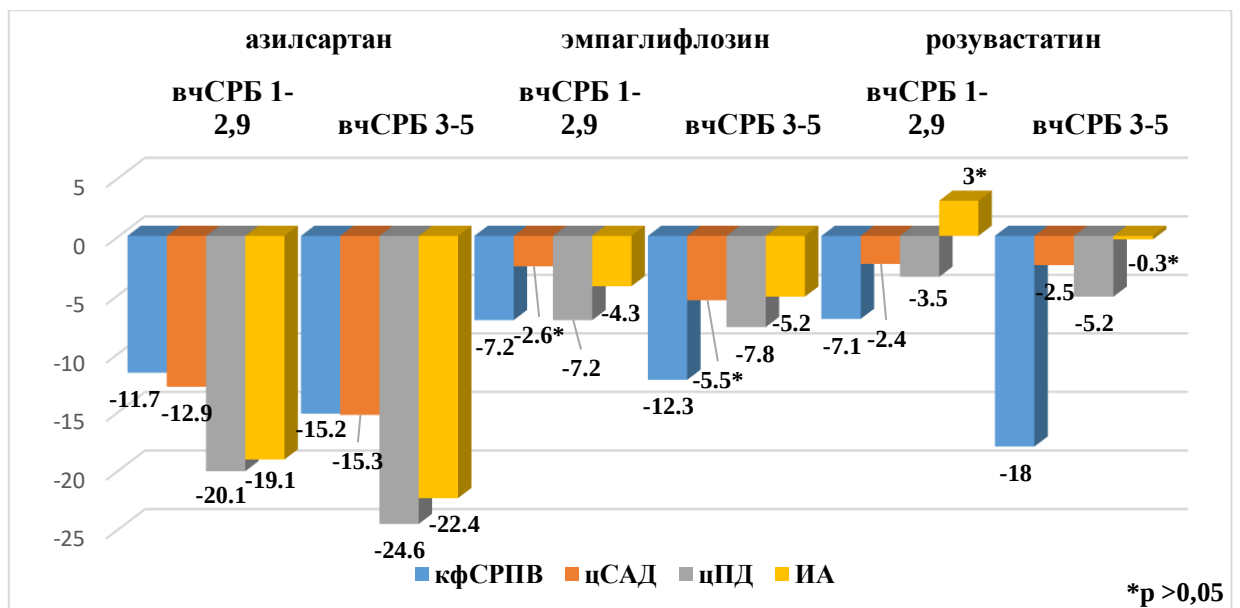


Рисунок 9.8 - Изменение показателей эластичности сосудов на фоне различных схем медикаментозной терапии, %.

Примененный корреляционный анализ показал, что для всех вариантов медикаментозного лечения снижение уровней вчСРБ в разной степени было ассоциировано со снижением СРПВ на каротидно-фemorальном участке, но не с другими показателями сосудистой эластичности.

Можно заключить, что медикаментозная коррекция приводила к снижению маркеров воспаления, что опосредованно влияло на состояние упруго-эластических свойств сосудов. При этом модификация образа жизни не показала такого эффекта.

Таким образом, нами была продемонстрирована высокая эффективность, хорошая переносимость и целесообразность применения азилсартана медоксомила, эмпаглифлозина и розувастатина в лечении больных метаболическим синдромом, ассоциированным с низкоинтенсивным неинфекционным воспалением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Высокие значения вЧСРБ были ассоциированы с увеличением показателей ИМТ, ОТ, НОМА IR, САД, кфСРПВ, ОХ, ТГ.

2. Обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь уровня вЧСРБ с количеством и степенью выраженности компонентов МС.

3. Выраженность низкоинтенсивного воспаления у пациентов с МС прямо коррелировала со степенью снижения сосудистой эластичности, максимальная корреляция обнаружена между вЧСРБ и кфСРПВ.

4. Модификация образа жизни не привела к статистически значимому снижению воспалительных маркеров и улучшения эластических свойств артериальной стенки.

5. Несмотря на разные механизмы действия, все варианты медикаментозной терапии доказали ангиопротективный эффект, зависящий от исходной выраженности низкоинтенсивного воспаления (снижение кфСРПВ в группе вЧСРБ ≥ 3 мг/л составило -15,2%, -18% и -12,3% на терапии азилсартаном, розувастатином и эмпаглифлозином, соответственно; в группе вЧСРБ < 3 мг/л снижение составило -11,7%, -7,1% и -7,2%, соответственно; для цПД снижение составило -24,6%, -5,2% и -7,8% в группе высокой выраженности низкоинтенсивного воспаления и -20,1%, -3,5% и -7,2% в группе вЧСРБ < 3 мг/л для азилсартана, розувастатина и эмпаглифлозина, соответственно).

6. Все варианты медикаментозной терапии доказали противовоспалительный эффект, степень которого зависела от исходной выраженности низкоинтенсивного воспаления (снижение вЧСРБ в группе вЧСРБ ≥ 3 мг/л составило -15,7%, -33,3% и -25,8% в группе азилсартана, розувастатина и эмпаглифлозина, соответственно; в группе вЧСРБ < 3 мг/л снижение составило -8,4%, -22,8% и -13,2%, соответственно. Для ИЛ-6 снижение составило -16,9%, -18,9% и -14,2% в группе высокой выраженности низкоинтенсивного воспаления и -14%, -

8,1% и -12,6% в группе вЧСРБ <3 мг/л для азилсартана, розувастатина и эмпаглифлозина, соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Уровень вЧСРБ является не только независимым маркером сердечно-сосудистого риска и должен быть оценен у всех пациентов с метаболическим синдромом, в том числе для реклассификации сердечно-сосудистого риска, но позволяет предполагать повышение сосудистой жесткости.

2. У пациентов с МС без СД для подавления низкоинтенсивного неинфекционного воспаления целесообразно рекомендовать использование розувастатина и азилсартана медоксомила.

3. У больных с СД в составе МС наблюдается значительное повышение низкоинтенсивного воспаления в сочетании с выраженной потерей сосудистой эластичности, поэтому целесообразно использование препаратов с доказанной ангиопротективной и противовоспалительной активностью, в частности, розувастатина, эмпаглифлозина и азилсартана медоксомила.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Одним из перспективных направлений будущей медицины следует считать разработку специфических препаратов для коррекции низкоинтенсивного неинфекционного воспаления, имеющих минимум побочных действий и обладающих дополнительными плеiotропными эффектами для использования их у коморбидного пациента.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

аГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

АД – артериальное давление

АК – антагонист кальция

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ББ – бета блокатор

БРА – блокатор ангиотензин II рецепторов 1 типа

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГИ – гликемический индекс

ГПН – глюкоза плазмы натощак

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖК – жирные кислоты

ЖТ – жировая ткань

ИА – индекс аугментации

ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена

иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

кфСРПВ – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МКПК – моноклеарные клетки периферической крови

МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты

МС – метаболический синдром

НЖК – насыщенные жирные кислоты

НУО – нарушение углеводного обмена

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

РАС – ренин-ангиотензиновая система

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СМ – производное сульфонилмочевины

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СН – сердечная недостаточность

СНС – симпатическая нервная система

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

- ССР - сердечно-сосудистый риск
- ТГ – триглицериды
- ТЗД – тиазолидиндионы
- ФНО – фактор некроза опухоли
- ЦНС – центральная нервная система
- ЦОГ – циклооксигеназа
- цПД – центральное пульсовое давление
- цСАД – центральное систолическое артериальное давление
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭД – эндотелиальная дисфункция
- ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация
- AGE – конечные продукты гликирования
- АНА – Американская Кардиологическая Ассоциация
- АКТ- RAC serine/threonine-protein kinase – протеинкиназа В.
- AT1R – рецепторы ангиотензина II 1 типа
- CD – кластер дифференцировки
- CDC – центры по контролю и профилактике заболеваний США
- eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота
- HbA1c – гликированный гемоглобин
- ICAM-1 –молекула внутриклеточной адгезии -1
- IDF – Международная федерация диабета
- GLUT-4 – глюкозный транспортёр тип 4
- IKK- β – ингибитор бетта-субъединицы киназы ядерного фактора I κ B
- IR-HOMA – математическая гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину
- IRS – субстрат инсулинового рецептора

JNK – N-концевая киназа c-Jun

LOX-1 – рецептор 1 окисленного ЛПНП лектинового типа

МАРК – внутриклеточный сигнальный путь, содержащий митоген-активируемую протеинкиназу

MIF – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов

MMP – матриксная металлопротеиназа

mTOR – мишень рапамицина млекопитающих

MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1

NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

NF-κB – ядерный фактор «каппа-би»

NO – оксид азота

PI3K – фосфоинозитид-3-киназа

PKC – протеинкиназа C

PLAT – тканевой активатор плазминогена

PPAR-γ – рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом гамма

RAG-1 – рекомбинация-активирующий ген 1

RANTES – хемокиновый лиганд 5

RBP4 – ретинол-связывающий белок-4

ROS – активные формы кислорода

SGLT-2 – ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2 типа

SOCS – белки супрессоры сигнального пути цитокинов

TAFI – тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза

VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулологическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ / А.Р. Заирова, А.Н. Рогоза, А.Б. Добровольский [и др.] // Кардиологический вестник. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 5-15.
2. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15.
3. Возможности комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона: можно ли бороться с артериальной гипертонией и ожирением одновременно? / Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина Е.А. Нестерова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017, № 8 (148). – С. 102–106.
4. Денисов, Е.Н. О значении эндотелия в ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии / Е.Н. Денисов, Н.Р. Русанова // Научные исследования: от теории к практике. – 2015. – Т. 1, № 4. – С. 88–89.
5. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка А.Ю. Литвин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № S6 – С. 2–26.
6. Лындина, М.Л. Клинические особенности эндотелиальной дисфункции при ожирении и роль фактора курения / М.Л. Лындина, А.Н. Шишкин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 18–25.
7. Мамедов, М.Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции / М.Н. Мамедов // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 10. – С. 214.
8. Мустафаева, А.Г. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и развития осложнений метаболического синдрома / А.Г. Мустафаева // Казанский медицинский журнал. - 2018. - Т. 99, № 5. - С. 784-791.

9. Резидуальный (остаточный) риск у больных очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Проспективное исследование «Кристалл». Часть 1: цель, задачи, дизайн и исходные характеристики включенных пациентов / М.Ю. Зубарева, Т.А. Рожкова, Н.Б. Горнякова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 1 (10). – С. 26–34.
10. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 1, № 105. – С. 7–94.
11. Рудой, А.С. Метаболический синдром: современный взгляд на проблему / А.С. Рудой, О.В. Черныш // Военная медицина. – 2016. – № 1. – С. 107–114.
12. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 117, № 2. – С. 5–9.
13. Троицкая, Е.А. Эффективность азилсартана медоксомила в отношении суточного профиля периферического и центрального артериального давления, и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Е.А. Троицкая, Е.С. Старостина, Ж.Д. Кобалава // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т.16, № 1. – С.74–81.
14. Универсальный калькулятор расчета скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина. <http://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/>
15. [PP. 12.25] Treatment with Azilsartan Medoxomil improved dipping status in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus / V. Kulakov, E. Starostina, E. Troitskaya [et al.] // J. Hypertens. – 2017. – Vol. 35. – P. e193.
16. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension / J.A. Panza, A.A. Quyyumi, J.E. Brush Jr, S.E. Epstein // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323, № 1. – P. 22–27.

17. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT / E.A. Bohula, R.P. Giugliano, C.P. Cannon [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132, № 13. – P. 1224–1233.
18. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / A. Guilherme, J.V. Virbasius, V. Puri, M.P. Czech // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2008. – Vol. 9, № 5. – P. 367–377.
19. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance / P.A. Kern, S. Ranganathan, C. Li [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 280, № 5. – P. 745–751.
20. Aldosterone levels and inflammatory stimulation in essential hypertensive patients / V. Tzamour, G. Vyssoulis, E. Karpanou [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2013. – Vol. 27, № 9. – P. 535–538.
21. Angiotensin II type 1 receptor antagonists in animal models of vascular, cardiac, metabolic and renal disease / M.C. Michel, H. Brunner, C. Foster, Y. Huo // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 164. – P. 1–81.
22. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models / K. Kusumoto, H. Igata, M. Ojima [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 669, № 1–3. – P. 84–93.
23. Anti-inflammatory agents in the treatment of diabetes and its vascular complications / R.M. Pollack, M.Y. Donath, D. LeRoith, G. Leibowitz // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39. – № 2. – P. 244–252.
24. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 12. – P. 1119–1131.
25. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study / J. Amar, J.B. Ruidavets, B. Chamontin [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19, № 3. – P. 381–387.

26. Arterial stiffness and its association with clustering of metabolic syndrome risk factors / W.R.P. Lopes-Vicente, S. Rodrigues, F.X. Cepeda [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndrome*. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 87.
27. Arterial stiffness in metabolic syndrome / M. Adel, A. ELSheikh, S. Sameer [et al.] // *J. Saudi Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 249–256.
28. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans / J.A. Beckman, A.B. Goldfine, M.B. Gordon, M.A. Creager // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, № 12. – P. 1618–1623.
29. Asghar, A. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance / A. Asghar, N. Sheikh // *Cell. Immunol.* – 2017. – Vol. 315. – P. 18–26.
30. Association between C-reactive protein, anthropometric and lipid parameters among healthy normal weight and overweight postmenopausal women in Montenegro / A.N. Klisic, N.D. Vasiljevic, T.P. Simic [et al.] // *Lab. Med.* – 2014. – Vol. 45, № 1. – P. 12–16.
31. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study / Y. Ma, J.R. Hébert, W. Li [et al.] // *Nutrition*. – 2008. – Vol. 24, № 10. – P. 941–949.
32. Association between dietary glycemic index, glycemic load, and high-sensitivity C-reactive protein / J.A. Griffith, Y. Ma, L. Chasan-Taber [et al.] // *Nutrition*. – 2008. – Vol. 24, № 5. – P. 401–406.
33. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003 / E.C. Seaberg, A. Muñoz, M. Lu [et al.] // *AIDS*. – 2005. – Vol. 19, № 9. – P. 953–960.
34. Association between inflammation and systolic blood pressure in RA compared to patients without RA / Z. Yu, S.C. Kim, K. Vanni [et al.] // *Arthrit. Res. Ther.* – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 1–8.
35. Association between inflammatory biomarkers and adiposity in obese patients with heart failure and metabolic syndrome / M. Motie, L.S. Evangelista, T. Horwich [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 181–186.

36. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study / C. Chrysoshoou, C. Pitsavos, D.B. Panagiotakos [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17, № 7. – P. 568–573.
37. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population / M. Nagano, M. Nakamura, K. Sato [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2005. – Vol. 180, № 1. – P. 189-195.
38. Association of cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction in Japanese hypertensive patients: implications for early atherosclerosis / T. Furumoto, N. Saito, J. Dong [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 475–480.
39. Association of hyper-sensitive C-reactive protein with arterial stiffness and endothelial function in patients with hyperlipidemia / W. Wang, Z. Deng, L. Li [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 9, № 12. – P. 23416–23424.
40. Association of parental hypertension with concentrations of select biomarkers in nonhypertensive offspring / W. Lieb, M.J. Pencina, T.J. Wang [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52, № 2. – P. 381–386.
41. Associations between body mass index and serum levels of C-reactive protein / T.W. Kao, I.S. Lu, K.C. Liao [et al.] // *South Afr. Med. J.* – 2009. – Vol. 99, № 5. – P. 326–330.
42. Associations between type 2 diabetes mellitus and arterial stiffness: a prospective analysis based on the Maine-Syracuse Study / M.F. Elias, G.E. Crichton, P.J. Dearborn [et al.] // *Pulse.* – 2017. – Vol. 5, № 1–4. – P. 88–98.
43. Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]) / K. He, K. Liu, M.L. Daviglus [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103, № 9. – P. 1238–1243.
44. Azilsartan as “Add-On” Treatment with Methotrexate Improves the Disease Activity of Rheumatoid Arthritis / N.M.A. Mahmood, S.A. Hussain, H.A.E.K. Khan // *BioMed Res. Int.* – 2018. – 2018. – P. 1–9.

45. Azilsartan as a potent antihypertensive drug with possible pleiotropic cardiometabolic effects: a review study / G. Georgiopoulos, V. Katsi, D. Oikonomou [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 235.
46. Azilsartan decreases renal and cardiovascular injury in the spontaneously hypertensive obese rat / A.H. Khan, J. Neckář, B.C. Cummings [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 313–322.
47. Azilsartan increases levels of IL-10, down-regulates MMP-2, MMP-9, RANKL/RANK, Cathepsin K and up-regulates OPG in an experimental periodontitis model / A.A. de Araújo, H. Varela, G. A. de Castro Brito [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. e96750.
48. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, restores endothelial function by reducing vascular inflammation and by increasing the phosphorylation ratio Ser 1177/Thr 497 of endothelial nitric oxide synthase in diabetic mice / S. Matsumoto, M. Shimabukuro, D. Fukuda [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 1-10.
49. Basu, A. Dietary factors that promote or retard inflammation / A. Basu, S. Devaraj, I. Jialal // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26, № 5. – P. 995–1001.
50. Baylis, C. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage / C. Baylis, B. Mitruka, A. Deng // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90, № 1. – P. 278–281.
51. Besedovsky, H.O. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses / H.O. Besedovsky, A. del Rey // *Endocrine Rev.* – 1996. – Vol. 17, № 1. – P. 64–102.
52. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men / C.U Chae, R.T. Lee, N. Rifai, P.M. Ridker // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38, № 3. – P. 399–403.
53. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity / G. Arcaro, M. Zamboni, L.L. Rossi [et al.] // *Int. J. Obes.* – 1999. – Vol. 23, № 9. – P. 936–942.

54. Body mass index moderates the relationship between C-reactive protein and depressive symptoms: evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Study / T. Qin, W. Liu, M. Yin [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1–11.
55. Bonnet, F. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease / F. Bonnet, A.J. Scheen // *Diabetes Metab.* – 2018. – Vol. 44, № 6. – P. 457–464.
56. Boos, C.J. Elevated high-sensitive C-reactive protein, large arterial stiffness and atherosclerosis: a relationship between inflammation and hypertension? / C.J. Boos, G.Y.H. Lip // *J. Hum. Hypertens.* – 2005. – Vol. 19, № 7. – P. 511–513.
57. Braunwald, E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials / E. Braunwald // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 430–432.
58. Brooks, G.C. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity / G.C. Brooks, M.J. Blaha, R.S. Blumenthal // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106, № 1. – P. 56–61.
59. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study / M.A. Mendall, P. Patel, L. Ballam [et al.] // *Br. Med. J.* – 1996. – Vol. 312, № 7038. – P. 1061–1065.
60. Calabró, P. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells / P. Calabró, J.T. Willerson, E.T.H. Yeh // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 16. – P. 1930–1932.
61. Calder, P.C. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma / P.C. Calder // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 668, № 1. – P. 50–58.
62. Castellon, X. Chronic inflammatory diseases and endothelial dysfunction / X. Castellon, V. Bogdanova // *Aging Dis.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 81.
63. Central resistin overexposure induces insulin resistance through Toll-like receptor 4 / Y. Benomar, A. Gertler, P. De Lacy [et al.] // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 102–114.

64. Chang, S.C. Hyperglycemia induces altered expressions of angiogenesis associated molecules in the trophoblast / S.C. Chang, W.C.V. Yang // *Evid. Bas. Complem. Altern. Med.* – 2013. – 2013. – P. 1–11.
65. Chooi, Y.C. The epidemiology of obesity / Y.C. Chooi, C. Ding, F. Magkos // *Metabolism.* – 2019. – Vol. 92. – P. 6–10.
66. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R. D'Agostino Jr, G. Howard [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 1. – P. 42–47.
67. Circulating interleukin 6 concentrations and insulin resistance in patients with cancer / T. Makino, Y. Noguchi, T. Yoshikawa [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85, № 12. – P. 1658–1662.
68. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women / J.M. Fernandez-Real, M. Vayreda, C. Richart [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 3. – P. 1154–1159.
69. Circulating levels of adipose tissue-derived inflammatory factors in elderly diabetes patients with carotid atherosclerosis: a retrospective study / W. Yang, Y. Li, J.Y. Wang [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 75.
70. Clifton, P.M. Effects of different weight loss approaches on CVD risk / P.M. Clifton, J.B. Keogh // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2018. – Vol. 20, № 6. – P. 27.
71. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study / E.J. Benjamin, M.G. Larson, M.J. Keyes [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, № 5. – P. 613–619.
72. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension / M.A. Weber, E.L. Schiffrin, W.B. White [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 14–26.
73. Clinical relevance of C-reactive protein during follow up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat to Zocor Trial / D.A Morrow, J.A. de Lemos, M.S. Sabatine [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, № 4. – P. 281–288.

74. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease / P.W. Wilson, W.B. Kannel, H. Silbershatz, R.B. D'Agostino // *Arch. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 159, № 10. – P. 1104–1109.
75. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study / H. Rakugi, K. Enya, K. Sugiura, Y. Ikeda // *Hypertens. Res.* – 2012. – Vol. 35, № 5. – P. 552–558.
76. Concomitant activation of the PI3K/Akt and ERK1/2 signalling is involved in cyclic compressive force-induced IL-6 secretion in MLO-Y4 cells / J. Yin, Z. Hao, Y. Ma [et al.] // *Cell Biol. Int.* – 2014. – Vol. 38, № 5. – P. 591–598.
77. Cone, R.D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system / R.D. Cone // *Nat. Neurosci.* – 2005. – Vol. 8, № 5. – P. 571–578.
78. Corsini, A. Are pleiotropic effects of statins real? / A. Corsini, N. Ferri, M. Cortellaro // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2007. – Vol. 3, № 5. – P. 611–3.
79. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men / P.M. Ridker, N.P. Paynter, N.R. Cook [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 2243–2251.
80. C-reactive protein and the risk of developing hypertension / H.D. Sesso, J.E. Buring, N. Rifai [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290, № 22. – P. 2945–2951.
81. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984–1998 / B. Thorand, H. Löwel, A. Schneider [et al.] // *Arch. Internal. Med.* – 2003. – Vol. 163, № 1. – P. 93–99.
82. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein–induced endothelial dysfunction / L. Li, N. Roumeliotis, T. Sawamura, G. Renier // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95, № 9. – P. 877–883.
83. C-reactive protein in atherosclerosis—A risk marker but not a causal factor? A 13-year population-based longitudinal study: The Tromsø study / A. Eltoft, K.A. Arntzen, J.B. Hansen [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2017. – Vol. 263. – P. 293–300.

84. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study / D.J. Freeman, J. Norrie, M.J. Caslake [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, № 5. – P. 1596-1600.
85. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals / Yasmin, C.M. McEniery, S.M.L. Wallace [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24, № 5. – P. 969–974.
86. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy / P.M. Ridker, C.P. Cannon, D. Morrow [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 1. – P. 20–28.
87. C-reactive protein lowering with rosuvastatin in the METEOR study / S.A.E. Peters, M.K. Palmer, D.E. Grobbee [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 268, № 2. – P. 155–161.
88. C-reactive protein predicts systolic blood pressure and pulse pressure but not diastolic blood pressure: the Cardiovascular Disease Risk Factors Two-Township Study / S.Y. Chuang, P.F. Hsu, H.Y. Chang [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 26, № 5. – P. 657–664.
89. C-reactive protein predicts the deterioration of glycemia in Chinese subjects with impaired glucose tolerance / K.C.B. Tan, N.M.S. Wat, S.C.F. Tam [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26, № 8. – P. 2323-2328.
90. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle / C.H. Wang, S.H. Li, R.D. Weisel [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 13. – P. 1783–1790.
91. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus / A.D. Pradhan [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286, № 3. – P. 327-334.
92. Crimmins, N.A. Polymorphisms in adiponectin receptor genes ADIPOR1 and ADIPOR2 and insulin resistance / N.A. Crimmins, L.J. Martin // *Obes. Rev.* – 2007. – Vol. 8, № 5. – P. 419-423.
93. Dandona, P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm / P. Dandona, A. Aljada, P. Mohanty // *Diabetologia*. – 2002. – Vol. 45, № 6. – P. 924.

94. Das, U.N. Is insulin an antiinflammatory molecule? / U.N. Das // Nutrition. – 2001. – Vol. 17, № 5. – P. 409–413.
95. De Luca, C. Inflammation and insulin resistance / C. de Luca, J.M. Olefsky // FEBS Lett. – 2008. – Vol. 582, № 1. – P. 97–105.
96. de Luca, C. Stressed out about obesity and insulin resistance / C. de Luca, J.M. Olefsky // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 41–42.
97. Deedwania, P. C. Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease? / P.C. Deedwania // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 1. – P. 2–4.
98. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition / S.M Grundy, H.B. Brewer Jr, J.I. Cleeman [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 3. – P. 433–438.
99. Deluyker, D. Advanced glycation end products 2 (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs / D. Deluyker, L. Evens, V. Bito // Amino Acids. – 2017. – Vol. 49, № 9. – P. 1535–1541.
100. Devaraj, S. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis / S. Devaraj, D.Y. Xu, I. Jialal // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 398–404.
101. Devaraj, S. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome / S. Devaraj, U. Singh, I. Jialal // Curr. Opin. Lipidol. – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 182.
102. Devaraj, S. The effect of weight loss and dietary fatty acids on inflammation / S. Devaraj, S. Kasim-Karakas, I. Jialal // Curr. Atheroscler. Rep. – 2006. – Vol. 8, № 6. – P. 477–486.
103. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score / P.M. Ridker, J.E. Buring, N. Rifai, N.R. Cook // JAMA. – 2007. – Vol. 297, № 6. – P. 611–619.
104. Di Petta, A. Role of insulin hormone in modulation of inflammatory phenomena / A. Di Petta // Einstein. – 2011. – Vol. 9, № 3. – P. 404–407.

105. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement / S.M Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 17. – P. 2735–2752.
106. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein / E.B. Levitan, N.R. Cook, M.J. Stampfer [et al.] // *Metabolism*. – 2008. – Vol. 57, № 3. – P. 437–443.
107. Dietary intake of fatty acids and serum C-reactive protein in Japanese / S. Yoneyama, K. Miura, S. Sasaki [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 86–92.
108. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women / D. Mozaffarian, T. Pischon, S.E. Hankinson [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79, № 4. – P. 606–612.
109. Direct association between high-density lipoprotein cholesterol and endothelial function in hyperlipemia / G. Lupattelli, S. Marchesi, A.R. Roscini [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90, № 6. – P. 648–650.
110. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population: Jichi Medical School Cohort Study / S. Yamada, T. Gotoh, Y. Nakashima [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153, № 12. – P. 1183–1190.
111. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? / M. Stern, K. Williams, C. Gonzalez-Villalpando [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 11. – P. 2676–2681.
112. Donath, M.Y. Type 2 diabetes as an inflammatory disease / M.Y. Donath, S.E. Shoelson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, № 2. – P. 98–107.
113. Duleba, A.J. Is PCOS an inflammatory process? / A.J. Duleba, A. Dokras // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 7–12.
114. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial / J.A. de Lemos, M.A. Blazing, S.D. Wiviott [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292, № 11. – P. 1307–1316.

115. Early vascular parameters in the micro-and macrocirculation in type 2 diabetes / D. Kannenkeril, A. Bosch, J. Harazny [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 128.
116. Effect of a multidisciplinary program of weight reduction on endothelial functions in obese women / G. Nicoletti, G. Giugliano, A. Pontillo [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2003. – Vol. 26, № 3. – P. 5–8.
117. Effect of a sequential training programme on inflammatory, prothrombotic and vascular remodelling biomarkers in hypertensive overweight patients with or without metabolic syndrome / A.F.G. Cicero, G. Derosa, M. Bove [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehab.* – 2009. – Vol. 16, № 6. – P. 698–704.
118. Effect of atorvastatin on C-reactive protein and benefits for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: analyses from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Trial / S.S. Soedamah-Muthu, S.J. Livingstone, V. Charlton-Menys [et al.] // *Diabetologia.* – 2015. – Vol. 58, № 7. – P. 1494-1502.
119. Effect of azilsartan on day-to-day variability in home blood pressure: a prospective multicenter clinical trial / T. Miyoshi, R. Suetsuna, N. Tokunaga [et al.] // *J. Clin. Med. Res.* – 2017. – Vol. 9, № 7. – P. 618.
120. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, № 9. – P. 1071–1080.
121. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / L. Tavazzi, A.P. Maggioni, R. Marchioli [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372, № 9645. – P. 1231–1239.
122. Effect of rosuvastatin on C-reactive protein and progression of aortic stenosis / K.L. Chan, J.G. Dumesnil, J. Tam [et al.] // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 161, № 6. – P. 1133–1139.
123. Effect of rosuvastatin on serum uric acid levels in patients with hypercholesterolemia / L. Chen, Y.C. Ding, P. Qü [et al.] // *J. Dalian Med. Univ.* – 2012. – Vol. 34, № 3. – P. 266–269.

124. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study / M.A. Albert, E. Danielson, N. Rifai, P.M. Ridker // JAMA. – 2001. – Vol. 286, № 1. – P. 64–70.
125. Effect of statin therapy on pulse wave velocity: A meta-analysis of randomized controlled trials / L. D'elia, E.L. Fata, A. Iannuzzi, P.O. Rubba // Clin. Exp. Hypertens. – 2018. – Vol. 40, № 7. – P. 601–608.
126. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial / G.G. Schwartz, A.G. Olsson, M.D. Ezekowitz [et al.] // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 13. – P. 1711–1718.
127. Effects of azilsartan compared to other angiotensin receptor blockers on left ventricular hypertrophy and the sympathetic nervous system in hemodialysis patients / T. Kusuyama, H. Ogata, H. Takeshita [et al.] // Ther. Apheres. Dial. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 398–403.
128. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes / R. Chilton, I. Tikkanen, C.P. Cannon [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 1180–1193.
129. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled study / Z. Javed, M. Papageorgiou, H. Deshmukh [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2019. – Vol. 90, № 6. – P. 805–813.
130. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia / A.I. Kanaki, P.A. Sarafidis, P.I. Georgianos [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2013. – Vol. 26, № 5. – P. 608–616.
131. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: The Advanced Approach to Arterial Stiffness study / J.A. Topouchian, C. Labat, S. Gautier [et al.] // J. Hypertens. – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 824.
132. Effects of statin therapy on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial / S. Upala, K. Wirunsawanya, V. Jaruvongvanich, A. Sanguankeo // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 227. – P. 338–341.

133. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus / K. Striepe, A. Jumar, C. Ott [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, № 12. – P. 1167–1169.

134. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients / N. Ogata, S. Fujimori, Y. Oka, K. Kaneko // *Nucl. Nucleot. Nucl. Acids*. – 2010. – Vol. 29, № 4–6. – P. 321–324.

135. Effects of walking on low-grade inflammation and their implications for Type 2 Diabetes / M. Morettini, F. Storm, M. Sacchetti [et al.] // *Prev. Med. Rep.* – 2015. – Vol. 2. – P. 538–547.

136. Effects on cardiovascular risk factors of weight losses limited to 5–10% / J.D. Brown, J. Buscemi, V.A. Milsom [et al.] // *Transl. Behav. Med.* – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 339–346.

137. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker, in Korean patients with essential hypertension / A. Juhasz, J. Wu, M. Hisada [et al.] // *Clin. Hypertens.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 2.

138. Efficacy and safety of empagliflozin in combination with other oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus / I. Romera, F.J. Ampudia-Blasco, A. Pérez [et al.] // *Endocrinol. Nutr.* – 2016. – Vol. 63, № 10. – P. 519–526.

139. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial / P.M. Ridker, J. MacFadyen, M. Cressman, R.J. Glynn // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 12. – P. 1266–1273.

140. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease / S. Fichtlscherer, G. Rosenberger, D.H. Walter [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 9. – P. 1000–1006.

141. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults / M. Visser, L.M. Bouter, G.M. McQuillan [et al.] // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282, № 22. – P. 2131–2135.

142. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies / A.P. Burke, R.P. Tracy, F. Kolodgie [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, № 17. – P. 2019–2023.

143. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study / A. Festa, R. D'Agostino Jr., R.P. Tracy, S.M. Haffner // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, № 4. – P. 1131–1137.

144. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss / J.P. Bastard, C. Jardel, E. Bruckert [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85, № 9. – P. 3338–3342.

145. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index / G. Brevetti, A. Silvestro, V. Schiano, M. Chiariello // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, № 17. – P. 2093–2098.

146. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome / A. Cozma, O. Orășan, D. Sâmpolean [et al.] // *Rom. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 47, № 2. – P. 133–14.

147. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management / K. Tziomalos, V.G. Athyros, A. Karagiannis, D.P. Mikhailidis // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 140–146.

148. Ertek, S. Impact of physical activity on inflammation: effects on cardiovascular disease risk and other inflammatory conditions / S. Ertek, A. Cicero // *Archives of medical science: AMS*. – 2012. – Vol. 8, № 5. – P. 794.

149. Esposito, K. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? / K. Esposito, D. Giugliano // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 14, № 5. – P. 228–232.

150. Evaluation of C-reactive protein prior to and on-treatment as a predictor of benefit from atorvastatin: observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial / P.S. Sever, N.R. Poulter, C.L. Chang [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 486–494.

151. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines / D.A. Papanicolaou, J.S. Petrides, C. Tsigos [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 271, № 3. – P. 601–605.
152. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 21. – P. 2588–2605.
153. Factor VIII and other hemostasis variables are related to incident diabetes in adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / B.B. Duncan, M.I. Schmidt, S. Offenbacher [et al.] // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22, № 5. – P. 767–772.
154. Fernández-Real, J.M. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernández-Real, W. Ricart // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 278–301.
155. Ferri, N. Lipid-modified proteins as biomarkers for cardiovascular disease: a review / N. Ferri, R. Paoletti, A. Corsini // *Biomarkers.* – 2005. – Vol. 10, № 4. – P. 219–237.
156. Flow-mediated vasoactivity and circulating adhesion molecules in hypertriglyceridemia: association with small, dense LDL cholesterol particles / G. Lupattelli, R. Lombardini, G. Schillaci [et al.] // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 140, № 3. – P. 521–526.
157. Ford, E.S. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults / E.S. Ford // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 155, № 1. – P. 57–64.
158. Ford, E.S. Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20, № 4. – P. 1052–1056.
159. Fornoni, A. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction / A. Fornoni, L. Raij // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2005. – Vol. 7, № 2. – P. 88–95.
160. Fuentes, L. Inflammatory mediators and insulin resistance in obesity: role of nuclear receptor signaling in macrophages / L. Fuentes, T. Röszer, M. Ricote // *Mediat. Inflamm.* – 2010. – 2010. – P. 1–10.

161. Galland, L. The Fat Resistance Diet: Unlock the Secret of the Hormone Leptin to: Eliminate Cravings, Supercharge Your Metabolism, Fight Inflammation, Lose Weight & Reprogram Your Body to Stay Thin / L. Galland. – Harmony, 2006. – 368 p.
162. Gamma globulin levels predict type 2 diabetes in the Pima Indian population / R.S. Lindsay, J. Krakoff, R.L. Hanson [et al.] // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50, № 7. – P. 1598-1603.
163. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques / K. Yasojima, C. Schwab, E.G. McGeer, P.L. McGeer // *Am. J. Ppathol.* – 2001. – Vol. 158, № 3. – P. 1039–1051.
164. Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro / M. Morohoshi, K. Fujisawa, I. Uchimura, F. Numano // *Diabetes*. – 1996. – Vol. 45, № 7. – P. 954–959.
165. Glycemic index and glycemic load in relation to food and nutrient intake and metabolic risk factors in a Dutch population / H. Du, D.L. van der A, M.M.E. van Bakel [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87, № 3. – P. 655–661.
166. González, F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction / F. González // *Steroids*. – 2012. – Vol. 77, № 4. – P. 300–305.
167. Gregersen, I. Inflammatory Mechanisms in Atherosclerosis / I. Gregersen, B. Halvorsen // *Atherosclerosis-Yesterday, Today and Tomorrow*. – London: IntechOpen, 2017.
168. Grigoropoulou, P. Effect of 12-month intervention with low-dose atorvastatin on pulse wave velocity in subjects with type 2 diabetes and dyslipidaemia / P. Grigoropoulou, A. Tentolouris, I. Eleftheriadou // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 38–46.
169. Hage, F.G. C-reactive protein and hypertension / F.G. Hage // *J. Hum. Hypertens.* – 2014. – Vol. 28, № 7. – P. 410–415.
170. Hasani-Ranjbar, S. Statins alone or polypill for primary prevention of cardiovascular diseases / S. Hasani-Ranjbar, H.S. Ejtahed // *J. Diabetes Metab. Dis.* – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 55.

171. Hattori, S. Anti-inflammatory effects of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and insulin resistance / S. Hattori // *Diabetol. Metab. Syndrome*. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 93.

172. Heart Protection Study Collaborative Group. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20 536 patients in the Heart Protection Study // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377, № 9764. – P. 469-476.

173. Heilbronn, L.K. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women / L.K. Heilbronn, M. Noakes, P.M. Clifton // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21, № 6. – P. 968–970.

174. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes / B. Vozarova, N. Stefan, R.S. Lindsay [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, № 6. – P. 1889-1895.

175. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study / S. Kinlay, G. G, Schwartz, A, G, Olsson [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, № 13. – P. 1560-1566.

176. Hotamisligil, G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // *Science*. – 1993. – Vol. 259, № 5091. – P. 87–91.

177. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial / A. Bosch, C. Ott, S. Jung [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 44.

178. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial / S.E. Inzucchi, B. Zinman, D. Fitchett [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, № 2. – P. 356–363.

179. Hribal, M.L. Role of C reactive protein (CRP) in leptin resistance / M.L. Hribal, T. V. Fiorentino, G. Sesti // *Curr. Pharm. Design*. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 609–615.

180. Identifying the anti-inflammatory response to lipid lowering therapy: a position paper from the working group on atherosclerosis and vascular biology of the

European Society of Cardiology / J. Tuñón, L. Badimón, M.L. Bochaton-Piallat [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2019. – Vol. 115, № 1. – P. 10–19.

181. IL-6 induction of TLR-4 gene expression via STAT3 has an effect on insulin resistance in human skeletal muscle / T.H. Kim, S.E. Choi, E.S. Ha [et al.] // Acta Diabetol. – 2013. – Vol. 50, № 2. – P. 189-200.

182. Immunosenescent CD8+ T cells and CXC chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension / J.C. Youn, H.T. Yu, B.J. Lim [et al.] // Hypertension. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 126–133.

183. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients / H.P. Kopp, C.W. Kopp, A. Festa [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23, № 6. – P. 1042–1047.

184. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus / G.E. McVeigh, G.M. Brennan, G.D. Johnston [et al.] // Diabetologia. – 1992. – Vol. 35, № 8. – P. 771–776.

185. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance / K.L. Svenson, T. Pollare, H. Lithell, R. Hällgren // Metabolism. – 1988. – Vol. 37, № 2. – P. 125–1301.

186. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / S.B. Williams, J.A. Cusco, M.A. Roddy [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27, № 3. – P. 567–574.

187. Implication of advanced glycation end products (Ages) and their receptor (Rage) on myocardial contractile and mitochondrial functions / R. Neviere, Y. Yu, L. Wang [et al.] // Glycoconjugate J. – 2016. – Vol. 33, № 4. – P. 607–617.

188. In vivo endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose / S. Vehkavaara, A. Seppala-Lindroos, J. Westerbacka [et al.] // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22, № 12. – P. 2055–2060.

189. Increased serum levels of interleukin-1 β in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? / G. N. Dalekos, M. Elisaf, E. Bairaktari [et al.] // J. Lab. Clin. Med. – 1997. – Vol. 129, № 3. – P. 300–308.

190. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension / L.E. Bautista, L.M. Vera, I. A. Arenas, G. Gamarra // *J. Hum. Hypertens.* – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 149–154.
191. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin / K. Chen, F. Li, J. Li [et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12, № 4. – P. 425–432.
192. Inflammation and arterial stiffness in humans / S. Jain, R. Khera, V.F. CorralesMedina [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 237, № 2. – P. 381–390.
193. Inflammation and metabolic syndrome-an overview / P.P. Patel, P.A. Patel, A.D. Patel [et al.] // *Curr. Res. Nutr. Food Sci. J.* – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 263–268.
194. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome / F. Emanuela, M. Grazia, D.R. Marco [et al.] // *J. Nutr. Metab.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–7. doi: 10.1155/2012/476380.
195. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability / A. Lombardo, L.M. Biasucci, G.A. Lanza [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, № 25. – P. 3158–3163.
196. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies / A. Jayedi, K. Rahimi, L.E. Bautista [et al.] // *Heart.* – 2019. – Vol. 105, № 9. – P. 686–692.
197. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension / L. Niskanen, D.E. Laaksonen, K. Nyyssönen [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44, № 6. – P. 859–865.
198. Inflammation, immunity, and hypertension / D.G. Harrison, T.J. Guzik, H. Lob [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 132–140.
199. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels / P.M. Ridker, N. Rifai, M.A. Pfeffer [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, № 9. – P. 839–844.
200. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and

Nutrition (EPIC)-Potsdam Study / J. Spranger, A. Kroke, M. Möhlig [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52, № 3. – P. 812-817.

201. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women / F.B. Hu [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, № 3. – P. 693-700.

202. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases / I. Mozoş, C. Malainer, J. Horbańczuk [et al.] // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1058.

203. Influence of TNF- α and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans / R. Krogh-Madsen, P. Plomgaard, K. Møller [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 291, № 1. – P. 108–114.

204. Insulin attenuates norepinephrine-induced venoconstriction: an ultrasonographic study / A. Grover, C. Padginton, M.F. Wilson [et al.] // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 25, № 4. – P. 779–784.

205. Insulin inhibits NF κ B and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells / A. Aljada, H. Ghanim, R. Saadeh, P. Dandona // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 1. – P. 450–453.

206. Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide / A. Aljada, R. Saadeh, E. Assian [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85, № 7. – P. 2572–2575.

207. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes / E.S. Leinonen, E. Hurt-Camejo, O. Wiklund [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 166, № 2. – P. 387–394.

208. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release / H.O. Steinberg, G. Brechtel, A. Johnson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94, № 3. – P. 1172–1179.

209. Intensive insulin therapy in critically ill patients / G. van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 19. – P. 1359–1367.

210. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C.P. Cannon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 15. – P. 1495–1504.

211. Interleukin-1 β -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression / J. Jager, T. Grémeaux, M. Cormont [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148. – P. 241-251.

212. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women / E.A Bermudez, N. Rifai, J. Buring [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. № 10. – P. 1668–1673.

213. Inverse association of erythrocyte n-3 fatty acid levels with inflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study / R. Farzaneh-Far, W.S. Harris, S. Garg [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 205, № 2. – P. 538–543.

214. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? / L.E. Bautista, P. López-Jaramillo, L.M. Vera [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19, № 5. – P. 857–861.

215. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? / T. McLaughlin, G. Reaven, F. Abbasi [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96, № 3. – P. 399–404.

216. Isaacs, A. Antihypertensive therapy for the prevention of nephropathy in diabetic hypertensive patients / A.N. Isaacs, A. Vincent // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2016. – Vol. 41, № 2. – P. 111–115.

217. Juhan-Vague, I. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group / I. Juhan-Vague, S.G. Thompson, J. Jespersen // *Arterioscler. Thromb.* – 1993. – Vol. 13, № 12. – P. 1865–1873.

218. Kasapis, C. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review / C. Kasapis, P.D. Thompson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, № 10. – P. 1563–1569.

219. Kaur, J. A comprehensive review on metabolic syndrome / J. Kaur // *Cardiol. Res. Pract.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–21.

220. Kolb, H. An immune origin of type 2 diabetes? / H. Kolb, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48, № 6. – P. 1038–1050.

221. Kristensen, B.O. Association between coronary heart disease and the C3F-gene in essential hypertension / B.O. Kristensen, G.B. Petersen // *Circulation*. – 1978. – Vol. 58, № 4. – P. 622–625.
222. Laskin, D.L. Functional heterogeneity in liver and lung macrophages / D.L. Laskin, B. Weinberger, J.D. Laskin // *J. Leukocyte Biol.* – 2001. – Vol. 70, № 2. – P. 163–170.
223. Lau, D.C.W. Metabolic syndrome: a marker of patients at high cardiovascular risk / D.C.W. Lau, H. Yan, B. Dhillon // *Canad. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 22, № B. – P. 85–90.
224. Lee, H. Obesity, inflammation and diet / H. Lee, I.S. Lee, R. Choue // *Ped. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* – 2013. – Vol. 16, № 3. – P. 143–152.
225. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells / P. Singh, M. Hoffmann, R. Wolk [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, № 9. – P. 302–307.
226. Leptin stimulated C-reactive protein production by human coronary artery endothelial cells / S. De Rosa, P. Cirillo, M. Pacileo [et al.] // *J. Vasc. Res.* – 2009. – Vol. 46, № 6. – P. 609–617.
227. Liao, J.K. Pleiotropic effects of statins / J.K. Liao, U. Laufs // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 89–118.
228. Lind, L. Endothelium-dependent vasodilation, insulin resistance and the metabolic syndrome in an elderly cohort: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study / L. Lind // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196, № 2. – P. 795–802.
229. Lipid lowering drugs and inflammatory changes: an impact on cardiovascular outcomes? / M. Ruscica, N. Ferri, C. Macchi [et al.] // *Ann. Med.* – 2018. – Vol. 50, № 6. – P. 461–484.
230. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / C.M. Ballantyne, R.C. Hoogeveen, H. Bang [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165, № 21. – P. 2479–2484.

231. Local 24-h hyperglycemia does not affect endothelium-dependent or-independent vasoreactivity in humans / A.J.H.M. Houben, N.C. Schaper, C.H. de Haan [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1996. – Vol. 270, № 6. – P. 2014–2020.

232. Longitudinal perspective on the conundrum of central arterial stiffness, blood pressure, and aging / A. Scuteri, C.H. Morrell, M. Orrù [et al.] // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64, № 6. – P. 1219–1227.

233. Long-term effects of inflammation-sensitive plasma proteins and systolic blood pressure on incidence of stroke / G. Engström, P. Lind, B. Hedblad [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, № 12. – P. 2744–2749.

234. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein / P. M. Ridker, N. Rifai, M.A. Pfeffer [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100, № 3. – P. 230–235.

235. Long-term physical activity and inflammatory biomarkers in older adults / K.M. Beavers, F.C. Hsu, S. Isom [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2010. – Vol. 42, № 12. – P. 2189.

236. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses / J. Danesh, P. Whincup, M. Walker [et al.] // *Br. Med. J.* – 2000. – Vol. 321, № 7255. – P. 199–204.

237. Low-dose rosuvastatin improves arterial stiffness in high-risk Japanese patients with dyslipdemia in a primary prevention group / M. Hongo, S. Kumazaki, A. Izawa [et al.] // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 75, № 11. – P. 2660–2667.

238. Macronutrient composition and increased physical activity modulate plasma adipokines and appetite hormones during a weight loss intervention / S.M. Ata, U. Vaishnav, M. Puglisi [et al.] // *J. Women's Health.* – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 139–145.

239. Mahmood, N.M.A. Azilsartan as “Add-On” Treatment with Methotrexate Improves the Disease Activity of Rheumatoid Arthritis / N.M.A. Mahmood, S.A. Hussain, H.A.E. K. Khan // *BioMed Res. Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1–18.

240. Mahmud, A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / A. Mahmud, J. Feely // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 1118–1122.

241. Maki-Petaja, K.M. Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction / K.M. Maki-Petaja, I.B. Wilkinson // *Curr. Pharm. Design.* – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 290–303.
242. Mäki-Petäjä, K.M. Arterial stiffness and inflammation—A potential target for a drug therapy / K.M. Mäki-Petäjä, I.B. Wilkinson // *Artery Res.* – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 99–107.
243. Margioris, A.N. Fatty acids and postprandial inflammation / A.N. Margioris // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2009. – Vol. 12, № 2. – P. 129–137.
244. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 499–511.
245. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study / M.I. Schmidt, B.B. Duncan, A.R. Sharrett [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353, № 9165. – P. 1649–1652.
246. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension / M. Rizzo, E. Corrado, G. Coppola [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 15–20.
247. Mayoux, E. Empagliflozin Exhibits Therapeutic Effect in Preclinical Model of Liver Disease (NASH) / E. Mayoux, T. Klein, M. Mark // *Diabetes.* – 2018. – Vol. 67, № 1. doi:10.2337/db18-1228-P.
248. McMillan, D.E. Increased levels of acute-phase serum proteins in diabetes / D.E. McMillan // *Metabolism.* – 1989. – Vol. 38, № 11. – P. 1042–1046.
249. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events / P.M. Ridker, N. Rifai, M. Clearfield [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344, № 26. – P. 1959–1965.
250. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance / L. Chen, R. Chen, H. Wang, F. Liang // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–9.
251. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus / U. Hink, H. Li, H. Mollnau [et al.] // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 88, № 2. – P. 14–22.

252. Metabolic and inflammatory profiles of biomarkers in obesity, metabolic syndrome, and diabetes in a Mediterranean population. DARIOS Inflammatory study / D. Fernández-Bergés, L. Consuegra-Sánchez, J. Peñafiel [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2014. – Vol. 67, № 8. – P. 624–631. doi: 10.1016/j.rec.2013.10.019.
253. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis / R. Paoletti, C. Bolego, A. Poli, A. Cignarella // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2006. – Vol. 2, № 2. – P. 145.
254. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine / P. Lundman, M.J. Eriksson, M. Stühlinger [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38, № 1. – P. 111–116.
255. miR-200s contribute to interleukin-6 (IL-6)-induced insulin resistance in hepatocytes / L. Dou, T. Zhao, L. Wang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288, № 31. – P. 22596-22606.
256. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker / T. Kajiya, C. Ho, J. Wang [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29, № 12. – P. 2476–2483.
257. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) deficiency enhances alternatively activated M2 macrophages and ameliorates insulin resistance and fatty liver in lipotrophic diabetic A-ZIP transgenic mice / Y. Nio [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55, № 12. – P. 3350-3358.
258. Monteiro, R. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome / R. Monteiro, I. Azevedo // *Mediat. Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010. – P.1–10.
259. Mozaffarian, D. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence / D. Mozaffarian, A. Aro, W.C. Willett // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 63, № 2. – P. 5–21.
260. Mraz, M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation / M. Mraz, M. Haluzik // *J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 222, № 3. – P. 113–127.

261. Multiple cytokines stimulate hepatic lipid synthesis in vivo / K.R. Feingold, M. Soued, M.K. Serio [et al.] // *Endocrinology*. – 1989. – Vol. 125, № 1. – P. 267–274.
262. Navarro, J.F. Role of inflammation in diabetic complications / J.F. Navarro, C. Mora // *Nephrol. Dialys. Transplant.* – 2005. – Vol. 20, № 12. – P. 2601–2604.
263. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older / C.M. Alexander, P.B. Landsman, S.M. Teutsch, S.M. H. affner // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52, № 5. – P. 1210–1214.
264. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X / J.C. Pickup, M.B. Mattock, G.D. Chusney, D. Burt // *Diabetologia*. – 1997. – Vol. 40, № 11. – P. 1286.
265. Nishimura, S. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome / S. Nishimura, I. Manabe, R. Nagai // *Discov. Med.* – 2009. – Vol. 8, № 41. – P. 55–60.
266. Nitric oxide: link between endothelial dysfunction and inflammation in patients with peripheral arterial disease of the lower limbs / J. de Haro Miralles, E. Martínez-Aguilar, A. Florez [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thor. Surg.* – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 107–112.
267. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína-C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2 / J.R.M. Souza, R.T. Oliveira, M.H.S.L. Blotta, O.R. Coelho // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2008. – Vol. 90, № 2. – P. 94–99.
268. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes: the ARIC Study / V. Salomaa, W. Riley, J.D. Kark [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91, № 5. – P. 1432–1443.
269. Non-lipid-related effects of statins / S. Bellosta, N. Ferri, F. Bernini [et al.] // *Ann. Med.* – 2000. – Vol. 32, № 3. – P. 164–176.

270. North, C.J. The effects of dietary fibre on C-reactive protein, an inflammation marker predicting cardiovascular disease / C.J. North, C.S. Venter, J.C. Jerling // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 63, № 8. – P. 921–933.

271. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C / F. Perticone, R. Ceravolo, M. Candigliota [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50, № 1. – P. 159–165.

272. Obesity as a disease: the obesity society 2018 position statement / A.M. Jastreboff, C.M. Kotz, S. Kahan [et al.] // *Obesity.* – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. 7–9.

273. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E / L.M. Title, P.M. Cummings, K. Giddens, B.A. Nassar // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36, № 7. – P. 2185–2191.

274. O'Rourke, R.W. Inflammation in obesity-related diseases / R.W. O'Rourke // *Surgery.* – 2009. – Vol. 145, № 3. – P. 255–259.

275. Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reacting protein / K. Yasunari, K. Maeda, M. Nakamura, J. Yoshikawa // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39, № 3. – P. 777–780.

276. Oyebola, O.S. Association between High Sensitive-C Reactive Protein and Lipid Cardiovascular Risk Factors in Apparently Healthy Nigerian Young Adults / O.S. Oyebola, A.S. Ayobola, F.M. Abbiyesuku // *Int. J. Diabetol Vasc. Dis. Res.* – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 248–253.

277. Paffen, E. C-reactive protein in atherosclerosis: a causal factor? / E. Paffen, M.P.M. DeMaat // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 71, № 1. – P. 30–39.

278. Park, H.K. Resistin in rodents and humans / H.K. Park, R.S. Ahima // *Diabetes Metab. J.* – 2013. – Vol. 37, № 6. – P. 404–414.

279. Park, K.H. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches / K.H. Park, W.J. Park // *J. Korean Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1213–1225.

280. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension / M. Aizawa-Abe, Y. Ogawa, H. Masuzaki [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000 – Vol. 105, № 9. – P. 1243–1252.
281. Pedersen, B.K. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ / B.K. Pedersen, M.A. Febbraio // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 8, № 8. – P. 457–465.
282. Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats / A.G. Oliveira, B.M. Carvalho, N. Tobar [et al.] // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60, № 3. – P. 784–796.
283. Plasma phospholipid fatty acids and CHD in older men: Whitehall study of London civil servants / R. Clarke, M. Shipley, J. Armitage [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2008. – Vol. 102, № 2. – P. 279–284.
284. Pourfarzam, M. The difference in correlation between insulin resistance index and chronic inflammation in type 2 diabetes with and without metabolic syndrome / M. Pourfarzam, F. Zadhoush, M. Sadeghi // *Adv. Biomed. Res.* – 2016. – Vol. 5. – P. 153.
285. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women / G. Hu, Q. Qiao, J. Tuomilehto [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164, № 10. – P. 1066–1076.
286. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study / G. Calori, G. Lattuada, L. Piemonti [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, № 1. – P. 210–215.
287. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS / J.R. Downs, M. Clearfield, S. Weis [et al.] // *JAMA.* – 1998. – Vol. 279, № 20. – P. 1615–1622.
288. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6 / A. Steensberg, G. van Hall, T. Osada [et al.] // *J. Physiol.* – 2000. – Vol. 529, № 1. – P. 237–242.

289. Prospective relation of C-reactive protein with type 2 diabetes: response to Han et al / M.B. Snijder, J.M. Dekker, M. Visser [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26, № 5. – P. 1656-1657.
290. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study / T.S. Han, N. Sattar, K. Williams [et al.] // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25, № 11. – P. 2016-2021.
291. Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984–1998 / W. Koenig, N. Khuseyinova, J. Baumert, C. Meisinger // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol. 54, № 2. – P. 335–342.
292. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function / K.T. Uysal, S.M. Wiesbrock, M.W. Marino, G.S. Hotamisligil // *Nature*. – 1997. – Vol. 389, № 6651. – P. 610–614.
293. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year / K. Malmberg, L. Rydén, S. Efendic [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26, № 1. – P. 57–65.
294. Rationale and design of a multicenter placebo-controlled double-blind randomized trial to evaluate the effect of empagliflozin on endothelial function: the EMBLEM trial / A. Tanaka, M. Shimabukuro, Y. Okada [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 48.
295. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin / W.G. Haynes, D.A. Morgan, S.A. Walsh [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100, № 2. – P. 270–278.
296. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373, № 9670. – P. 1175–1182.

297. Rehman, K. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? / K. Rehman, M. Sajid, H. Akash // J. Biomed. Sci. – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 1–18.
298. Relation between high-density lipoprotein cholesterol and peripheral vasomotor function / J.T. Kuvin, A.R. Patel, M.K. Sidhu [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92, № 3. – P. 275–279.
299. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study / L.H. Kuller, R.P. Tracy, J. Shaten, E.N. Meilahn // Am. J. Epidemiol. – 1996. – Vol. 144, № 6. – P. 537–547.
300. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease / J. Sinisalo, J. Paronen, K. J. Mattila [et al.] // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 149, № 2. – P. 403–411.
301. Relation of plasma glucose and endothelial function in a population-based multiethnic sample of subjects without diabetes mellitus / C.J. Rodriguez, Y. Miyake, C. Grahame-Clarke [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 96, № 9. – P. 1273–1277.
302. Relations between fasting serum lipids and high-sensitivity C-reactive protein level in Chengdu residents / Y. Shu, S. He, X.P. Chen [et al.] // Zhonghua xin xue guan bing za zhi. – 2012. – Vol. 40, № 2. – P. 125.
303. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis / H.S. Jung, K.H. Park, Y.M. Cho [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 69, № 1. – P. 76–85.
304. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease / S. JAMAluddin, S.M. Weakley, Q. Yao, C. Chen // Br. J. Pharmacol. – 2012. – Vol. 165, № 3. – P. 622–632.
305. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis to interleukin-6: A pilot study in fibromyalgia / D.J. Torpy, D.A. Papanicolaou, A.J. Lotsikas [et al.] // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43, № 4. – P. 872–880.

306. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects / T.E. Graham, Q. Yang, M. Blüher [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 24. – P. 2552–2563.

307. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy / K.M. Maki-Petaja, F.C. Hall, A.D. Booth [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1185–92.

308. Ridker, P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention / P.M. Ridker // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 363–369.

309. Ridker, P.M. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction / P.M. Ridker, R.J. Glynn, C.H. Hennekens // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97, № 20. – P. 2007–2011.

310. Ridker, P.M. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women / P.M. Ridker, J.E. Buring, N.R. Cook // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 391–397.

311. Rohde, L.E.P. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men / L.E. Rohde, C.H. Hennekens, P.M. Ridker // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 84, № 9. – P. 1018–1022.

312. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease / Z. Hegab, S. Gibbons, L. Neyses, M.A. Mamas // *World J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 90.

313. Role of asymmetrical dimethylarginine in inflammation-induced endothelial dysfunction in human atherosclerosis / C. Antoniades, M. Demosthenous, D. Tousoulis [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 93–98.

314. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes / M.F. Di Carli, J. Janisse, G. Grunberger, J. Ager // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 8. – P. 1387–1393.

315. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction / T.J. Guzik, N.E. Hoch, K.A. Brown [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204, № 10. – P. 2449–2460.

316. Role of the Toll-like receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages / T. Suganami, K. Tanimoto-Koyama, J. Nishida [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, № 1. – P. 84-91.

317. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis / B.C. Fellström, A.G. Jardine, R.E. Schmieder [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, № 14. – P. 1395–1407.

318. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 22. – P. 2248–2261.

319. Rosuvastatin might have an effect on C-reactive protein but not on rheumatoid disease activity: Tayside randomized controlled study / P. Kumar, G. Kennedy, F. Khan [et al.] // *Scot. Med. J.* – 2012. – Vol. 57, № 2. – P. 80–83.

320. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A.H. Fonseca [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 21. – P. 2195-2207.

321. Rubin, D.A. Inflammatory cytokines and metabolic risk factors during growth and maturation: influence of physical activity / D.A. Rubin., A.C. Hackney // Jürimäe, J. Cytokines, Growth Mediators and Physical Activity in Children during Puberty / J. Jürimäe, A.P. Hills, T. Jürimäe. – Basel: Karger Publishers, 2010. – Vol. 55. – P. 43–55.

322. Sattar, N. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study / N. Sattar, A. Gaw, O. Scherbakova // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 4. – P. 414–419.

323. Schaadt, O. Association between the C3F-gene and essential hypertension / O. Schaadt, H. Sørensen, A.R. Krogsgaard // *Clin Sci.* – 1981. – Vol. 61, № s7. – P. 363–365.

324. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. Flanders [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 2. – P. 489–499.

325. Sex-and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature / G. Pucci, R. Alcidì, L. Tap [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2017. – Vol. 120. – P. 34–42.

326. Sharma, P. Inflammation and the metabolic syndrome / P. Sharma // *Ind. J. Clin. Biochem.* – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 317–8. doi: 10.1007/s12291-011-0175-6.

327. Shek, E.W. Chronic leptin infusion increases arterial pressure / E.W. Shek, M.W. Brands, J.E. Hall // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31, № 1. – P. 409–414.

328. Silva, I.V.G. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation / I.V.G. Silva, R.C. de Figueiredo, D.R. Alves Rios // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 14. – P. 3458.

329. Simple advice on lifestyle habits and long-term changes in biomarkers of inflammation and vascular adhesion in healthy middle-aged men / P. Sjögren, T. Cederholm, M. Heimbürger [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 64, № 12. – P. 1450–1456.

330. Simvastatin reduces interleukin-1 β secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension / S. Zhao, Q. Li, L. Liu [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 344, № 1–2. – P. 195–200.

331. Singh, U. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant / U. Singh, S. Devaraj, I. Jialal // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25, № 10. – P. 2216–2221.

332. Smith, D.G. C-reactive protein and cardiovascular disease risk: still an unknown quantity? / G.D. Smith, N. Timpson, D.A. Lawlor // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145, № 1. – P. 70–72.

333. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / D. Vasilakou, T. Karagiannis, E. Athanasiadou [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 159, № 4. – P. 262–274.

334. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 1. – P. 29–38.

335. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from JUPITER and meta-analysis of women from primary prevention trials / S. Mora, R.J. Glynn, J. Hsia [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, № 9. – P. 1069.

336. Suganami, T. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor α / T. Suganami, J. Nishida, Y. Ogawa // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25, № 10. – P. 2062-2068;

337. Sun, Q. New insights into insulin: The anti-inflammatory effect and its clinical relevance / Q. Sun, J. Li, F. Gao // *World J. Diabetes.* – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 89.

338. Sun, X.J. Phosphorylation of IRS Proteins: Yin-Yang Regulation of Insulin Signaling / X.J. Sun, F. Liu // *Vitamin. Hormon.* – 2009. – Vol. 80. – P. 351–387.

339. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease / R. Micha, F. Imamura, M.W. von Ballmoos [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 108, № 9. – P. 1362–1370.

340. Systemic inflammation and the metabolic syndrome among middle-aged community volunteers / A.L. Marsland, J.M. McCaffery, M.F. Muldoon, S.B. Manuck // *Metabolism.* – 2010. – Vol. 59, № 12. – P. 1801–1808. doi: 10.1016 /j. metabol.2010.05.015.

341. Szostak, J. The forgotten face of regular physical exercise: a ‘natural’ anti-atherogenic activity / J. Szostak, P. Laurant // *Clin. Sci.* – 2011. – Vol. 121, № 3. – P. 91–106.

342. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation / M. Iwai, R. Chen, Y. Imura, M. Horiuchi // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 20, № 5. – P. 579–586.

343. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions / T. Yamauchi, Y. Nio, T. Maki [et al.] // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 332–339.

344. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: an updated review of the literature / E. Diamantis, G. Kyriakos, L. Victoria Quiles-Sanchez [et al.] // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 209–216.

345. The association between circulating inflammatory markers and metabolic syndrome in Korean rural adults / S.Y. Ryu, K.S. Kim, J. Park [et al.] // *J. Prev. Med. Public. Health.* – 2008. – Vol. 41, № 6. – P. 413–418.

346. The associations between physical activity, inflammation, and coagulation markers, in people with metabolic syndrome: the ATTICA study / C. Pitsavos, D.B. Panagiotakos, C. Chrysoshoou [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehab.* – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 151–158.

347. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE $-/-$ mice fed a western diet / J.H. Han, T.J. Oh, G. Lee [et al.] // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 634–76.

348. The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study / A. Scuteri, S.S. Najjar, M. Orru' [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 602–613.

349. The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man / A. Del Fiorentino, S. Cianchetti, A. Celi [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 233.

350. The effect of changes in HbA (1c) during 7 years on aortic stiffness in a population at high diabetes risk: ADDITION DK / N.B. Johansen, S.S.S. Rasmussen, D. Vistisen [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54, № 1. – P. 70.

351. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus / D.Z. Cherney, B.A. Perkins, N. Soleymanlou [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 28.

352. The effect of increased ambulatory activity on markers of chronic low-grade inflammation: evidence from the PREPARE programme randomized controlled trial / T. Yates, M.J. Davies, T. Gorely [et al.] // *Diabetic Med.* – 2010. – Vol. 27, № 11. – P. 1256–1263.

353. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels / F.M. Sacks, M.A. Pfeffer, L.A. Moye [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335, № 14. – P. 1001-1009.

354. The effects of atorvastatin on arterial stiffness in male patients with type 2 diabetes / C. Davenport, D.T. Ashley, E.P. O'Sullivan [et al.] // *J. Diabet. Res.* – 2015. – 2015. – P. 1–6.

355. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis / C. Roubille, V. Richer, T. Starnino [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74, № 3. – P. 480–489.

356. The impact of C reactive protein on global cardiovascular risk on patients with coronary artery disease / D.L. Cozlea, D.M. Farcas, A. Nagy [et al.] // *Curr. Health Sci. J.* – 2013. – Vol. 39, № 4. – P. 225.

357. 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.

358. The persistence of low-grade inflammatory monocytes contributes to aggravated atherosclerosis / S. Geng, K. Chen, R. Yuan [et al.] // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 1–15.

359. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study / J.I. Barzilay, L. Abraham, S.R. Heckbert [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50, № 10. – P. 2384-2389.

360. The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / S.G. Lakoski, M. Cushman, W. Palmas [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46, № 10. – P. 1869–1874.

361. The Reynolds Risk Score: Preventing Stroke & Heart Disease in Women and Men. Режим доступа: <http://www.reynoldsriskscore.org/Default.aspx>.

362. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives / S. Tsalamandris, A.S. Antonopoulos, E. Oikonomou [et al.] // Eur. Cardiol. Rev. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 50.

363. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis / C. Murdoch, M. Muthana, S.B. Coffelt, C.E. Lewis // Nat. Rev. Cancer. – 2008. – Vol. 8, № 8. – P. 618–631.

364. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes / F. Iannantuoni, A.M. de Mara  n, N. Diaz-Morales [et al.] // J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 8, № 11. – P. 1814.

365. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats / S. Steven, M. Oelze, A. Hanf [et al.] // Redox Biol. – 2017. – Vol. 13. – P. 370–385.

366. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity / M. Oelze, S. Kr  ller-Sch  n, P. Welschhof [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e112394.

367. Therapeutic modulation of aortic stiffness / A.M. Hussein, G. Shaaya, R. Arora [et al.] // Am. J. Ther. – 2016. – Vol. 23, № 6. – P. 1644–1653.

368. Trott, D.W. The immune system in hypertension / D.W. Trott, D.G. Harrison // Adv. Physiol. Educ. – 2014. – Vol. 38, № 1. – P. 20–24.

369. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults / R.D. Brook, R.L. Bard, M. Rubenfire [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88, № 11. – P. 1264–1269.

370. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial / P.M. Ridker, E. Danielson, N. Rifai, R.J. Glynn // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48, № 1. – P. 73–79.

371. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials / N. Bhala, J. Emberson, A. Merhi [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382, № 9894. – P. 769–79.

372. Visfatin is involved in TNF α -mediated insulin resistance via an NAD⁺/Sirt1/PTP1B pathway in 3T3-L1 adipocytes / E. Gouranton, B. Romier, J. Marcotorchino [et al.] // *Adipocyte*. – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 180-189.

373. Waist circumference and BMI in relation to serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Cuban Americans with and without type 2 diabetes / F.G. Huffman, S. Whisner, G.G. Zarini, S. Nath // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2010. – Vol. 7, № 3. – P. 842–852.

374. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome / H. Nakamura, H. Ito, Y. Egami [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 79, № 2. – P. 330–336.

375. Walking and inflammatory markers in individuals screened for type 2 diabetes / T.Yates, M. Davies, E. Brady [et al.] // *Prev. Med.* – 2008. – Vol. 47, № 4. – P. 417–421.

376. Weber, M.A. Interrupting the renin-angiotensin system: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension / M.A. Weber // *Am. J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 12, № S9. – P. 189–194.

377. Wellen, K.E. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue / K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1785–1788.

378. Westhuyzen, J. Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease / J. Westhuyzen, H. Healy // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2000. – Vol. 30, № 2. – P. 133–143.

379. White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or Type II diabetes in middle-aged Japanese men / N. Nakanishi, H. Yoshida, Y. Matsuo [et al.] // *Diabetologia*. – 2002. – Vol. 45, № 1. – P. 42-48.
380. Wu, K.L.H. Neuroinflammation and oxidative stress in rostral ventrolateral medulla contribute to neurogenic hypertension induced by systemic inflammation / K.L.H. Wu, S.H.H. Chan, J.Y.H. Chan // *J. Neuro Inflamm.* – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 212.
381. Yeboah, K. Arterial stiffness in nonhypertensive type 2 diabetes patients in Ghana / K. Yeboah, D.A. Antwi, B.A. Gyan // *Int. J. Endocrinol.* – 2016. – 2016. – P. 1–9.
382. Yu, X. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage / X. Yu, Z. Yang, M. Yu // *Ren. Fail.* – 2010. – Vol. 32, № 4. – P. 475–479.