

Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави

УДК 616.43: 616.391

На правах рукописи

САДЫКОВА КАРЛЫГАШ ЖАРЫЛКАСЫНОВНА

Взаимосвязь между клинико-метаболическими показателями и особенностями обмена железа при метаболическом синдроме

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Шалхарова Ж.С.
Зарубежный консультант
MD, PhD, профессор Гржибовский А.М.

Республика Казахстан
Туркестан, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
1 Показатели крови и особенности обмена железа при состояниях, ассоциированных с метаболическим синдромом (литературный обзор).....	12
1.1 Гематологические показатели и метаболический синдром.....	12
1.2 Связь общей вязкости крови с нарушениями углеводного и липидного обмена.....	15
1.3 Анемии при метаболическом синдроме.....	17
1.4 Особенности обмена железа при состояниях, ассоциированных с метаболическим синдромом.....	21
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Общая характеристика исследования.....	36
2.2 Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	38
2.3 Общеклинические методы исследования.....	41
2.4 Биохимические методы исследования.....	42
2.5 Исследование особенностей питания пациентов.....	44
2.6 Этическое одобрение.....	46
2.7 Методы статистической обработки результатов исследования.....	46
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
3.1 Связь метаболического синдрома и его компонентов с основными гематологическими показателями и вязкостью крови.....	48
3.1.1 Связь между гематологическими показателями и липидным профилем.....	60
3.1.2 Связь метаболического синдрома и его компонентов с общей вязкостью крови.....	66
3.2 Распространенность анемии среди взрослого работающего населения г. Туркестан и ее связь с метаболическим синдромом.....	73
3.3 Взаимосвязь между показателями обмена железа, параметрами крови, метаболическим синдромом и его компонентами.....	84
3.4 Приверженность к Mediterranean diet (Средиземноморской диете) исследуемой популяции и связь показателей MedDietScore с клинико-метаболическими показателями при метаболическом синдроме.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	118
ПРИЛОЖЕНИЯ	136

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98 (Межгосударственный стандарт) Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.1-84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Метаболический синдром – симптомокомплекс, диагностируемый при обнаружении абдоминального ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) в сочетании с двумя или более из следующих компонентов: артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена, гипертриглицеридемией, гипоальфахолестеринемией.

Гипертриглицеридемия – повышенное содержание триглицеридов в плазме крови натощак.

Гипоальфахолестеринемия – снижение уровня липопротеинов высокой плотности в плазме крови натощак.

Гипергликемия – увеличение глюкозы в сыворотке крови.

Ферритин - сложный белковый комплекс (железопротеид), выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа у человека, содержится практически во всех органах и тканях.

Трансферрины - белки плазмы крови, которые осуществляют транспорт ионов железа и представляют собой гликозилированные белки, которые обратимо связывают ионы железа.

Растворимый рецептор трансферрина (soluble transferrin receptor, sTfR) - стабильный фрагмент, представляющий собой пептид, отделяющийся от специфического для трансферрина рецептора плазматической мембраны в результате воздействия протеаз и в последующем попадающий в кровь.

Ферритиновый индекс или sTfR/log — соотношение количества растворимых рецепторов трансферрина к десятичному логарифму количества ферритина.

Линейная регрессия (linear regression) - используемая в статистике регрессионная модель зависимости одной (объясняемой, зависимой) переменной от другой или нескольких других переменных (факторов, независимых переменных) с линейной функцией зависимости.

Логистическая регрессия (logistic regression) – это разновидность множественной регрессии, общее назначение которой состоит в анализе связи между несколькими независимыми переменными (называемыми также регрессорами или предикторами) и зависимой переменной.

Бинарная логистическая регрессия (binary logistic regression) позволяет исследовать зависимость дихотомических переменных от независимых переменных, имеющих любой вид шкалы и рассчитывает вероятность наличия или наступления события в зависимости от значений независимых переменных.

Мультиномиальная логистическая регрессия (multinomial logistic regression) – это общий случай модели логистической регрессии, в которой зависимая переменная имеет более двух категорий. Зависимая переменная в модели мультиномиальной логистической регрессии может измеряться в

порядковой или номинальной шкале. Независимые переменные могут быть категориальными (факторы) или количественными (ковариаты).

Отношение шансов (ОШ, OR от "odds ratio") – статистический показатель, отражающий в численном выражении то, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной статистической группе.

Дисперсионный анализ (ANOVA – Analysis of Variation) – статистический анализ для проверки значимости различия между средними в разных группах с помощью сравнения дисперсий этих групп. Дисперсионный анализ, который рассматривает только одну переменную называется однофакторным дисперсионным анализом (One-Way ANOVA) и используется в случае наличия трех или более независимых выборок, полученных из одной генеральной совокупности путем изменения какого-либо независимого фактора.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АО	- абдоминальное ожирение
ОТ	- окружность талии
ОБ	- окружность бедра
ГКН	- глюкоза крови натощак
ГиперТГ	- гипертриглицеридемия
Гипо- α -ХС	- гипоальфахолестеринемия
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДИ	- доверительный интервал
ИМТ	- индекс массы тела
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИР	- инсулинорезистентность
ЛЖСС	- латентная железосвязывающая способность
Ме	- медиана
МС	- метаболический синдром
МКТУ	- Международный казахско-турецкий университет
МОН РК	- Министерство образования и науки Республики Казахстан
НГ	- нормогликемия
НГН	- нарушенная гликемия натощак
НТГ	- нарушенная толерантность к глюкозе
НУО	- нарушения углеводного обмена
нОШ	- нескорректированные отношения шансов
н β	- нескорректированный коэффициент линейной регрессии
ОВК	- общая вязкость крови
ОТ	- окружность талии
ОХС	- общий холестерин
ППГ	- постпрандиальная глюкоза
САД	- систолическое артериальное давление
СД	- сахарный диабет
СЖ	- сывороточное железо
сОШ	- скорректированные отношения шансов
с β	- скорректированный коэффициент линейной регрессии
ТГ	- триглицериды
ХС ЛПВП	- холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	- холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПОНП	- холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ADA	- Американская ассоциация диабета
β	- коэффициент линейной регрессии
FERR	- сывороточный ферритин
НАРТ	- гаптоглобин

Hb	- гемоглобин
Ht	- гематокрит
IDF	- Международная федерация диабета
MCH	- концентрация гемоглобина в эритроците
MCH_C	- средняя концентрация гемоглобина в массе эритроцитов
MCV	- средний объем эритроцита
MDS	- MedDietScore
MedDiet	- Mediterranean Diet (средиземноморская диета)
MPV	- средний объем тромбоцита
p	- уровень статистической значимости
PLT	- тромбоциты
Q	- квартиль
r	- коэффициент корреляции
RBC	- эритроциты
PDW	- взвешенное распределение тромбоцитов по объему
RDW_CV	- взвешенное распределение эритроцитов, коэффициент вариации
RDW_SD	- распределение эритроцитов по объему
SD	- стандартное отклонение
SE	- стандартная ошибка
SPSS	- Statistical Package for the Social Sciences
sTfR	- растворимый рецептор трансферрина
TSAT	- сатурация трансферрина
TfR-F индекс	- трансферрин/ферритиновый индекс
TSFR	- трансферрин
TR	- терциль
WBC	- лейкоциты

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Метаболический синдром остается серьезной проблемой современной медицины. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, инсульта при метаболическом синдроме возрастает, а риск смертности, связанной с метаболическим синдромом, превышает уровень риска смертности от всех причин [1]. Распространенность метаболического синдрома в США с поправкой на возраст возросла с 29,2% до 34,2% с 1999 по 2006 [2]. Аналогичная ситуация наблюдается и в азиатских странах [3,4]. Мета-анализ 37 проспективных исследований, включающих 172 573 человека, показал, что относительный риск развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с метаболическим синдромом составляет 1,78 [5]. Среди пациентов с метаболическим синдромом, диагностированным по критериям ВОЗ, риск развития ишемической болезни сердца в 4,2 раза выше, а риск смерти от ишемической болезни сердца в 3,3 раза выше по сравнению с лицами без метаболического синдрома [6].

Проблема метаболического синдрома актуальна и в Казахстане. Распространенность метаболического синдрома в Казахстане по критериям IDF (2005) согласно результатам популяционного исследования, проведенного в Туркестанском регионе Южно-Казахстанской области, составляет 38,5% среди казахов и 42,1% среди узбеков [7]. Значимость проблемы данного симптомокомплекса подчеркивается в проекте консенсуса по диагностике и ведению метаболического синдрома в Республике Казахстан [8]. Наряду с этим, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в Казахстане также остается на высоком уровне, выявлено, что 12% экономически активного населения страны страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом официальные статистические данные считаются заниженными [9].

Развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с МС прежде всего связывают с повышением вязкости крови, эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки [10]. Повышенный уровень гематокрита, увеличивая вязкость крови, повышает уровень периферического сопротивления, замедляет микроциркуляторный кровоток, тем самым снижая доставку глюкозы, инсулина, кислорода и других субстратов непосредственно к тканям, и способствует развитию инсулинорезистентности [11]. Вместе с тем, по мнению казахстанских ученых, у пациентов с МС избыточная масса тела накладывает биологическую нагрузку на адсорбционно-транспортную функцию эритроцитов и вызывает эндогенную интоксикацию организма [12]. В этой связи, изучение связи между гематологическими показателями и метаболическим синдромом является актуальным, так как позволит объяснить патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Наряду с вышеизложенным особый интерес представляет изучение взаимосвязи между метаболическим синдромом и обменом железа. С одной стороны железо является одним из важнейших элементов, необходимых для поддержания в норме структуры и функции клеток, для их роста и размножения. С другой стороны избыток железа, являющегося мощным катализатором перекисного окисления липидов, может вызывать оксидативный стресс и повреждение клеток [13]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об ассоциации избытка железа в организме с артериальной гипертензией [14], кардиоваскулярными заболеваниями [15] и сахарным диабетом 2 типа [16]. При этом исследователи подчеркивают, что для подтверждения выдвинутых предположений необходимо проведение аналогичных исследований в разных популяциях [17], так как обмен железа связан с этническими особенностями, привычками питания. Определение патогенетических механизмов метаболического синдрома, связанных с гематологическими параметрами и особенностями обмена железа, поможет проводить обоснованную и целенаправленную профилактику метаболического синдрома и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования

Изучение взаимосвязи между клинико-метаболическими показателями, гематологическими параметрами и особенностями обмена железа при метаболическом синдроме у взрослого работающего населения г. Туркестан.

Задачи исследования

1. Изучить связь показателей развернутого общего анализа крови с метаболическим синдромом и его компонентами.
2. Оценить связь общей вязкости крови с метаболическим синдромом и его компонентами.
3. Определить распространенность анемии и ее связь с метаболическим синдромом у взрослого работающего населения г. Туркестан, проанализировать изменение эритроцитарных индексов при метаболическом синдроме с нарушениями углеводного обмена
4. Изучить связь между показателями обмена железа, общей вязкостью крови, метаболическим синдромом и его компонентами.
5. Провести анализ особенностей питания пациентов с метаболическим синдромом и изучить их связь с показателями обмена железа и гематологическими параметрами.

Научная новизна исследования

Впервые в Казахстане исследуется связь между чувствительными показателями обмена железа (сывороточный ферритин, трансферрин, растворимый рецептор трансферрина, трансферрин/ферритиновый индекс) с общей вязкостью крови и клинико-метаболическими признаками у пациентов с метаболическим синдромом.

Впервые исследуются шансы наличия метаболического синдрома в зависимости от показателей обмена железа и параметров крови с применением

логистического регрессионного анализа с коррекцией на потенциальные конфаундинг факторы.

Впервые анализируются особенности питания пациентов с метаболическим синдромом во взаимосвязи с показателями обмена железа и гематологическими параметрами.

Практическая значимость

Результаты исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении для проведения ранней профилактики осложнений метаболического синдрома на основе разработанного алгоритма ведения лиц с абдоминальным ожирением, с целью своевременного выявления пациентов с изменениями показателей крови, обмена железа, особенностей питания (получено положительное решение формальной экспертизы по заявке на патент Республики Казахстан № 2016/0577.1 от 30.06.2016 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основные гематологические показатели: количество эритроцитов, лейкоцитов, общая вязкость крови связаны с шансами наличия метаболического синдрома и его отдельными компонентами.

2. Анемия при метаболическом синдроме имеет место на фоне полицитемии при одновременном снижении эритроцитарных индексов, ее распространенность увеличивается по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена.

3. При метаболическом синдроме наблюдается тенденция к перегрузке железом в условиях его функционального дефицита.

4. У обследованных лиц наблюдается низкая приверженность к Mediterranean diet, что ассоциировано с высокими шансами наличия метаболического синдрома и его компонентов.

Внедрение в практику

Данное исследование было проведено в рамках бюджетной программы 055 «Научная и/ или научно-техническая деятельность» МОН РК, по приоритету: «Наука о жизни», по подприоритету: «Исследования в области медицины и продвижения здоровья» по теме «Распространенность проявлений нейропатии у больных метаболическим синдромом (номер государственной регистрации 0112РК00154, шифр Г-2012).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность клиники МКТУ им. Х.А. Ясави (г. Туркестан, Казахстан); клиники «Санитас» (г. Туркестан, Казахстан), Центральной клинической больницы г. Туркестан, включены в учебный процесс кафедры специальных клинических дисциплин МКТУ им. Х.А. Ясави (г. Туркестан, Казахстан).

Апробация работы

Материалы исследования представлены на Международной научно-теоретической конференции «Актуальные вопросы гигиены, санитарии и эпидемиологии» (Туркестан, 28-29 ноября 2013 г.), Международной научно-практической конференции: Междисциплинарные аспекты метаболического

синдрома (Туркестан, 11 октября 2014 г.), на Республиканской конференции «Непрерывное медицинское образование – гарантия безопасности и качества медицинской помощи» (Алматы, 25-27 сентября 2014 г.), на VI Национальном конгрессе по ожирению - VI Ulusal Obezite Kongresi (Стамбул, Турция, 2014 г.); на Европейском конгрессе эпидемиологов (Маастрихт, Нидерланды, 25-27 июня 2015 г.), на Международной научно-практической конференции «Перспективы развития современной медицины» (Воронеж, Россия, 8 декабря 2015 г.).

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликованы 17 научных работ, из них 4 в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК; 1 – в издании, индексируемом в информационных базах Scopus: - «Экология человека», 12 тезисов в научных конференциях и конгрессах, в том числе 4 в зарубежных конгрессах и научных конференциях.

Личный вклад автора

Разработка цели и задач научного исследования, проведение набора данных и обследования пациентов, непосредственный анализ карт обследованных, проведение анкетирования по дневникам питания и MedDietScore с последующим анализом, статистическая обработка результатов исследования, формулирование выводов и рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4-х разделов основной части, заключения, практических рекомендаций, списка использованных источников. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 12 рисунками. Список использованной литературы включает 217 источников.

1 ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ И ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА ПРИ СОСТОЯНИЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1 Гематологические показатели и метаболический синдром

Распространенность метаболического синдрома (МС) в разных странах различна и зависит от этнических особенностей, социально-демографических факторов, особенностей питания и уровня физической активности. Сравнение распространенности МС в разных странах вызывает затруднения в связи с применением различных критериев определения МС. По данным Ervin R.B. распространенность МС по критериям NCEP/ АТР III в США среди лиц старше 20 лет составляет 35,1%, и 32,6% среди мужчин и женщин, соответственно [18]. По результатам исследования DECODE, изучавшего эпидемиологию МС в разных регионах Европы, распространенность МС по критериям IDF составила 35,9 % у мужчин и 34,1 % у женщин, коэффициент риска развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составил 1,51 у мужчин и 1,53 у женщин [19].

В связи с высокой частотой развития ССЗ и их осложнений при МС в последние годы интерес ученых вызывает изучение связей между МС и гематологическими показателями.

В результате поперечного исследования, проведенного в Тайване с участием 2891 мужчин и 2047 женщин выявлены положительные ассоциации между количеством эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC) и МС, определенным согласно критериям АТР III. Показано, что шансы наличия МС для высших квартилей WBC в 3 раза, для высших квартилей RBC в 2 раза выше по сравнению с низшими квартилями [20].

В аналогичном исследовании, проведенном в Израиле с участием некурящих 280 мужчин и 554 женщин, средний возраст которых составил $46,4 \pm 9,3$ лет, была отмечена положительная корреляция между количеством компонентов МС, диагностированного по критериям АТР III, и количеством RBC как у женщин ($r = 0,157$, $p = 0,008$), так и у мужчин ($r = 0,192$, $p < 0,0005$). Авторы пришли к выводу, что для МС характерен усиленный эритропоэз [21].

В ходе поперечного корейского исследования Kim J. A. с соавт. изучали связь между МС и количеством RBC, WBC и их видами у 137 мужчин и 162 женщин. МС был верифицирован по модифицированным Asia-obesity критериям NCEP АТР III. После поправки на возраст и курение было обнаружено, что у мужчин с МС общее количество WBC, нейтрофилов и лимфоцитов было статистически значимо выше, при этом их количество повышалось по мере присоединения компонентов МС, однако у женщин статистически значимых ассоциаций между изучаемыми показателями выявлено не было [22].

Японские ученые, напротив, выявили, что количество RBC, WBC было статистически значимо выше как у мужчин, так и у женщин с МС,

диагностированным по аналогичным критериям. Значения изучаемых показателей повышались с увеличением компонентов МС. Также была выявлена положительная корреляция между уровнем гемоглобина (Hb) и числом компонентов МС у представителей обоих полов [23].

Lohsoonthorn V. с соавт. также исследовали связь между рутинными гематологическими показателями и МС, верифицированным по модифицированным критериям АТР III, у 1314 офисных работников Бангкока. В результате регрессионного анализа с поправкой на возраст и курение у мужчин была обнаружена положительная ассоциация между наличием МС и количеством WBC (скорректированное отношение шансов (сОШ)=1,86; 95%ДИ: 1,03; 3,36) и тромбоцитов (PLT; сОШ=2,26; 95%ДИ: 1,27; 4,02). У женщин сОШ наличия МС статистически значимо возрастало при переходе от нижней кватили к высшей кватили Hb (1,00; 2,63; 3,59 и 4,36), гематокрита (Ht; 1,00; 2,35; 3,04 и 5,70), PLT (1,0; 2,37; 2,83 и 3,11), WBC (1,0; 2,97; 4,09 и 5,41) [24].

В поперечном исследовании, проведенном в Японии с участием 692 мужчин и 1004 женщин в возрасте 20-88 лет, было обнаружено, что более высокие значения RBC, Hb и Ht ассоциированы с МС. Наряду с этим, по результатам регрессионного анализа с коррекцией на потенциальные конфаундинг факторы показана прямо пропорциональная связь между RBC, Hb, Ht и НОМА-IR, при этом связь между Ht и НОМА-IR была наиболее выраженной [25].

Полученные в результате поперечных исследований выводы были также подтверждены результатами единичных проспективных исследований, проведенных преимущественно в Китае. Так, в проспективном исследовании, проведенном в Пекине, участвовали 3180 пациентов в возрасте 20-65 лет. Кумулятивная инцидентность МС за пятилетний период составила 10,82 %. МС диагностировался по модифицированным критериям IDF, так как вместо АО использовался индекс массы тела (ИМТ) ≥ 28 кг/м². Среди гематологических показателей выявлена положительная ассоциация между WBC и МС у 20-35-летних мужчин (сОШ=1,48) и женщин (ОШ=1,39), а также 36-50-летних мужчин (сОШ=2,01) и женщин (сОШ=3,40). Также выявлена прямо пропорциональная связь между уровнем Hb и развитием МС у 36-50-летних мужчин (сОШ=1,05) и 51-65-летних женщин (сОШ=1,26) [26].

Wu S. с соавт. провели лонгитудинальное четырехлетнее исследование с участием 6453 представителей городского населения. МС диагностировался согласно широко используемому в медицинской практике Китая Diabetes Branch of the Chinese Medical Association критериям. Высшие кватили Hb (RR=3,02) и количества RBC (RR=3,01) статистически значимо были ассоциированы с развитием МС. Также выявлены статистически значимые положительные ассоциации между количеством RBC, Hb, Ht и такими отдельными компонентами МС, как дислипидемия, ожирение и артериальная гипертензия

(АГ). Между Hb и гипергликемией также отмечалась статистически значимая связь [27].

Следующее проспективное исследование, в котором участвовало 1868 работающих взрослых из Аддис Абебы в Эфиопии, показало, что у мужчин с высшей квартилью Hb по сравнению с низшей квартилью риск развития МС выше в 2 раза, а у женщин в 2,37 раза. У мужчин и женщин с высшей квартилью RBC риск развития МС возрастал в 2,26 и в 3,44 раза, соответственно. Наряду с этим, у женщин с высшими квартилями Ht и PLT риск развития МС повышался в 2,53 и 2,01 раза, соответственно. Также выявлена связь между RBC, Hb, Ht и отдельными компонентами МС, количество WBC положительно ассоциировало с ИМТ и окружностью талии (ОТ) [28].

Есть также результаты исследований, где изучалась связь гематологических параметров не с МС, как таковым, а с отдельными его составляющими согласно разным критериям определения МС. Так, бразильские ученые при обследовании 1045 человек в возрасте от 18 до 80 лет, обнаружили, что инсулинорезистентность (ИР) была ассоциирована с более высоким количеством RBC, WBC, Hb, Ht. Был сделан вывод, что данные гематологические показатели могут рассматриваться в качестве косвенных признаков ИР [29].

Однако, итальянские ученые в ходе популяционного исследования MoMa с участием 1836 человек, пришли к выводу, что высокие RBC, Hb, Ht ассоциированы с ИР только у лиц без ожирения и не могут рассматриваться в качестве биомаркера ИР у лиц с ожирением [30].

Jiang H. с соавт. изучали связь между количеством WBC и нарушениями углеводного обмена (НУО) в китайской популяции в поперечном исследовании с участием 9697 пациентов среднего и пожилого возраста. Было обнаружено, что количество WBC повышается по мере усугубления НУО, достигая максимума у пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) [31].

В результате исследования NHANES, была выявлена связь между уровнем атерогенных липопротеинов и уровнем Hb, Ht, RBC и PLT [32]. Китайские ученые изучали ассоциацию между уровнем Hb и традиционными факторами риска ССЗ в поперечном исследовании. При этом было выявлено, что даже незначительное повышение уровня Hb было ассоциировано с наличием диабета, АГ, ожирением, гиперурикемией и дислипидемией [33]. Kawamoto с соавт. также обнаружили связь между повышением уровня Hb и повышением ИМТ, АГ и уровня триглицеридов (ТГ) [34].

Согласно результатам аналогичного исследования, проведенного в Турции повышенные показатели ИМТ и ИР, напротив, были ассоциированы с низкими показателями железа и Hb [35]. Иранские исследователи, изучая ассоциацию между ИМТ и уровнем Hb, а также параметрами обмена железа у 406 пациентов в возрасте 18-65 лет, не обнаружили статистически значимых

различий в уровне Hb, среднем объеме эритроцита (MCV), сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности, индексе сатурации трансферрина и сывороточного ферритина (FERR) у лиц с нормальной, избыточной массой тела и ожирением [36].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии связи между рутинными гематологическими показателями, МС и его компонентами. При этом исследователи подчеркивают, что для подтверждения выдвинутых предположений необходимо проведение аналогичных исследований в разных популяциях, так как есть определенные различия и противоречия между данными, полученными в различных этнических группах.

1.2 Связь общей вязкости крови с нарушениями углеводного и липидного обмена

Общая вязкость крови (ОВК) является одним из основных параметров, определяющих реологические свойства крови, участвует в поддержании сосудистого гомеостаза, влияя на кровоток как на уровне крупных сосудов, так и на уровне микроциркуляции. ОВК при более низких скоростях сдвига (например, при $1,0 \text{ сек}^{-1}$, $0,5 \text{ сек}^{-1}$), отражает кровоток *in vivo* в условиях диастолы, в то время как ОВК при высокой скорости сдвига (например, при 208 сек^{-1} , 300 сек^{-1}), соответствует кровотоку *in vivo* в условиях систолы. ОВК определяется уровнем Ht, вязкостью плазмы и степенью агрегации и деформируемости RBC [37].

По мнению исследователей ОВК и эндотелиальная дисфункция взаимно усугубляя друг друга, приводят к развитию ССЗ и цереброваскулярных заболеваний [38,39]. Согласно исследованию Ciuffetti G., у мужчин с АГ повышенная ОВК при низких скоростях сдвига является предиктором сердечно-сосудистых событий, в том числе острого инфаркта миокарда (ОИМ), нестабильной стенокардии и инсульта [39].

Данный параметр достаточно хорошо изучен при СД 2 типа. Как известно, СД 2 типа имеет высокую социальную и экономическую значимость, так как число больных диабетом продолжает расти беспрецедентными темпами во всем мире. Диабет является наиболее частой причиной слепоты, почечной недостаточности и одним из основных факторов риска развития ССЗ. У больных диабетом в пять раз чаще, чем у пациентов без диабета развивается тяжелая хроническая ишемия ног, которая может привести к развитию диабетической стопы. Ряд авторов считают одной из основных причин развития указанных диабетических осложнений нарушение гемореологических свойств крови. Так, Le Devehat с соавт., выявили, что гемореологические нарушения в виде повышенной агрегации RBC отмечаются у больных СД 2 типа еще до развития микроангиопатии и макроангиопатии [40]. Vekasi с соавт. подтверждают, что длительная гипергликемия может привести к развитию гемореологических нарушений с последующим ухудшением микроциркуляции. Гипергликемия, приводя к аномальному гликированию, оказывает

отрицательное влияние на Hb и мембранные белки RBC, тем самым нарушая эластичность мембраны RBC [41].

Кроме того, было высказано предположение о том, что нарушение перфузии тканей при СД 2 типа прежде всего связано с уменьшением деформируемости RBC [42]. Основными факторами, определяющими степень деформируемости RBC, являются механические свойства клеточной мембраны и цитоскелета, внутриклеточная вязкость, которая, в свою очередь, связана с средней концентрацией гемоглобина в эритроците (MCH)[43].

Turczynski В. с соавт. изучали связь между ОВК и степенью тяжести ретинопатии у 52 диабетических пациентов в возрасте $64 \pm 6,5$ лет. Было показано, что ОВК статистически значимо выше у пациентов с СД 2 типа, а степень тяжести ретинопатии положительно коррелирует с ОВК. Авторы пришли к выводу, что повышение ОВК может играть дополнительную роль в развитии диабетической ретинопатии [44].

Во всех исследованиях, представленных выше, ОВК определялась с помощью вискозиметров различных модификаций. Но, так как ОВК прежде всего зависит от Ht и вязкости плазмы крови, обусловленной плазменными белками, была представлена и валидизирована формула для расчета ОВК. Для расчета ОВК по данной формуле используются только такие показатели, как Ht и общий белок плазмы, что дает возможность определять ОВК даже при отсутствии вискозиметра [45]. Leonardo J. Tamariz с соавт. применили данную формулу для расчета ОВК в проспективном исследовании The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) [46]. В ходе исследования ARIC были проанализированы данные 12881 пациента в возрасте 45-64 лет, изначально не страдавших диабетом. Было обнаружено, что у лиц с высшей квартилью ОВК по сравнению с лицами с низшей квартилью ОВК риск развития СД 2 типа был выше и составил 1,68 (95% ДИ: 1,53; 1,87), то есть практически выше на 60%.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что повышенная ОВК является патогенетическим фактором развития диабетической микроангиопатии. В связи с этим, повышенная ОВК отражает все негативные микроскопические изменения, происходящие в различных структурах циркулирующей крови при диабете [47].

Несмотря на наличие данных об ОВК при СД 2 типа, состояние ОВК при МС изучено недостаточно. В доступной литературе имеются лишь единичные исследования по данной проблеме. Так, Lo Presti R. с соавт., исследуя гемореологический профиль у пациентов с МС, выявили значительное увеличение ОВК, вязкости плазмы крови при МС. Также была отмечена корреляция между гемореологическими показателями, ИР и АО. Авторы подчеркивают, что гипервязкость крови не только объясняет высокий риск развития ССЗ при МС, но и может участвовать в гемодинамической модели патогенеза ИР [48].

В исследовании Tokar S. с соавт. были обнаружены положительные ассоциации между числом компонентов МС и повышенной агрегацией RBC,

что авторы объясняют наличием в периферической крови большого количества адгезионных молекул на фоне субклинического воспаления, имеющего место при МС. Повышенная агрегация RBC, являясь одним из факторов обуславливающих гипервязкость крови, может замедлять капиллярный кровоток и приводить к деоксигенации тканей при МС [49].

Таким образом, исследования, посвященные изучению ОВК, свидетельствуют о повышении ОВК при СД 2 типа, о наличии связи ОВК с сердечно-сосудистыми осложнениями. Но для своевременного предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений необходимо изучение изменений ОВК при состояниях, предшествующих СД 2 типа и ССЗ, каким и является МС. Однако, связь ОВК с МС изучена недостаточно. Также важно проводить исследования с определением ОВК доступными для широкого круга практикующих врачей методами. Проведенный литературный обзор подтверждает значимость изучения ОВК при наличии МС и его компонентов.

1.3 Анемии при метаболическом синдроме

Анемия является одной из самых распространенных проблем современной медицины и общественного здравоохранения в глобальном масштабе. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) распространенность анемии в мире составляет 22,9-26,7% [50]. Распространенность анемии сильно варьирует не только между странами, но и в пределах одной страны в зависимости от социального уровня исследуемых. Так, если по данным литературы распространенность анемии в развитых странах составляет от 5% до 31%, то в развивающихся странах этот показатель может достигать 66,7% [51].

Распространенность анемии в России, согласно данным ВОЗ, составляет в среднем 20,8%, однако учитывая большую территорию, экономические и социальные различия между разными регионами, трудно судить об истинной распространенности анемии и её динамике в каждом отдельно взятом регионе. Например, в Мурманской области России распространенность анемии среди беременных женщин за период с 1973 года по 2002 год возросла с 43,7% до 89,8% [52].

В виду высокой распространенности анемии и ее социального градиента особую актуальность приобретают ее социально-демографические детерминанты. Исследования, проведенные в Индии выявили, что среди городских женщин репродуктивного возраста с низким социально-экономическим статусом распространенность анемии достигала 62,4%, при этом на долю железодефицитной анемии (ЖДА) приходилось 95%, в то время как среди городских женщин с высоким социальным статусом распространенность анемии была 39,3% [53]. Зависимость распространенности анемии от социально-демографических факторов показана в исследованиях, проведенных в странах с разным уровнем жизни, таких как Китай, Бангладеш, Танзания, Пакистан, США [54-57].

В Казахстане в подавляющем большинстве исследований, распространенность анемии изучалась среди женщин репродуктивного возраста и детей, при этом основное внимание уделялось ЖДА. Так, согласно результатам исследования, проведенного в Актюбинской, Павлодарской и Северо-Казахстанской областях, анемия была выявлена, соответственно, у 46,7%, 45,6% и 40,6% женщин репродуктивного возраста и у 48,6%, 44,9% и 40,0% детей младше 5 лет [58-59]. При этом, распространенность ЖДА среди беременных женщин достигает 43,8%, среди небеременных женщин - 39%, среди детей 6-59 месяцев -35,2% [60].

Распространенность анемии в городе Туркестан Южно-Казахстанской области среди взрослого работающего населения изучена недостаточно, а проведенные исследования носят локальный характер и основаны на исследовании малых выборок. Южно-Казахстанская область, в том числе город Туркестан, является регионом с наиболее низкими доходами, поэтому вопрос о социально-демографических детерминантах развития анемии также очень актуален, но практически не изучен. Наряду с этим, Туркестан относится к зоне Приаралья и признан регионом экологического предкризисного состояния, что является одним из факторов роста заболеваемости.

Анализ литературных данных показывает, что и МС, и анемия в настоящее время имеют достаточно высокую распространенность, представляя серьезную проблему для современной клинической медицины. Так как наряду с основными компонентами МС, одним из патологических состояний, усиливающих ишемические и гипоксические явления и ухудшающим прогноз у данной категории пациентов, является анемия, в последние годы представляет интерес изучение связи между анемией, МС и его компонентами.

Большинство проведенных исследований по данной проблеме посвящено изучению связи анемии с СД 2 типа. Анемия является частой находкой у пациентов с СД 2 типа. В ходе поперечного исследования, проведенного Thomas M.C. с соавт. в одной из диабетических клиник в Австралии, было обследовано 820 пациентов с СД 2 типа, средний возраст $62,2 \pm 0,5$ лет. Анемия, диагностированная по критериям ВОЗ, была выявлена у 23% пациентов, что в 2 раза выше, чем у пациентов из общей популяции без СД 2 типа с сопоставимой функцией почек и статусом железа. Независимыми факторами, влияющими на уровень Hb были признаны сатурация трансферрина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), скорость экскреции альбуминов и уровень гликированного гемоглобина. У пациентов с сохраненной функцией почек (СКФ > 80 мл/мин) с микроальбуминурией шансы наличия анемии были в 2 раза выше, а у пациентов с макроальбуминурией – в 10 раз выше по сравнению с пациентами с нормальным уровнем альбумина в моче. У пациентов с нормальной скоростью экскреции альбумина, но с нарушенной функцией почек (СКФ < 60 мл/мин) шансы наличия анемии были в 6 раз выше по сравнению с пациентами с сохраненной функцией почек [61].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Гонконге была изучена распространенность анемии среди 6325 китайцев с СД 2 типа, обратившихся в клинику первичной медицинской помощи в период с 2010 по 2011 год. Анемия диагностировалась по критериям ВОЗ, СД 2 типа по критериям ADA (2010). Анемия была выявлена у каждого четвертого пациента с СД 2 типа (22,8%), распространенность анемии возрастала с ухудшением функции почек. У пациентов с СД 2 типа и анемией по сравнению с лицами с СД 2 типа с нормальным уровнем Hb отмечалась более высокая частота инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонии и хронической болезни почек. В качестве независимых предикторов, определяющих уровень Hb у пациентов с СД 2 типа, рассматривались возраст, пол, уровень креатинина сыворотки, СКФ, соотношение альбумина и креатинина в моче ($p < 0,001$). Многофакторный анализ показал, что мужской пол, пожилой возраст, повышенный уровень креатинина в сыворотке крови, снижение СКФ, повышенное соотношение альбумин-креатинина мочи, а также сопутствующая заболеваемость инсультом или ИБС были ассоциированы с более высокими коэффициентами наличия анемии [62].

В поперечном исследовании, проведенном в Эфиопии с участием 384 пациентов с СД, в том числе 50,3% с СД 1 типа и 49,7% с СД 2 типа, анемия была выявлена у 19% обследованных. При этом, среди пациентов с СД и анемией 78,1% составили лица с СД 2 типа и 21,9 % - больные с СД 1 типа. Была выявлена статистически значимая ассоциация между наличием анемии и СКФ с ОШ=8,58 (95%ДИ: 10,21; 49,94). По результатам многомерного анализа такие факторы, как возраст, 2 тип диабета и длительность диабета также были ассоциированы с наличием анемии [63].

Высокая распространенность анемии у лиц с СД 2 типа, по сравнению с лицами без СД 2 типа была показана и аналогичном исследовании карибских ученых [64].

В ретроспективном исследовании 227 пациентов с СД, проведенном Al-Salman M. в Саудовской Аравии, распространенность анемии оказалась в 2-3 раза выше по сравнению с аналогичными исследованиями, проведенными в других популяциях, и составила 55,5%. У пациентов с нарушенной функцией почек анемия наблюдалась в 64,7% случаев [65].

Представленные исследования были проведены в пределах определенных диабетологических клиник. Jones S.C. с соавт. изучали распространенность анемии среди 7331 пациентов с СД, зарегистрированных во всех клиниках г. Teesside (Великобритания), в результате ранее не диагностированная анемия была выявлена у 15% исследуемой популяции. При этом среди пациентов с СД со сниженной СКФ < 60 мл/мин впервые диагностированная анемия составила 36%, а у пациентов с СД и СКФ > 60 мл/мин распространенность невыявленной ранее анемии составила 9%. Авторы сделали вывод о необходимости ранней диагностики и коррекции анемии у пациентов с СД, в том числе и при сохраненной функции почек [66].

По данным исследования NHANES III риск развития анемии у пациентов с диабетом после поправки на потенциальные конфаундинг факторы составил 1,7 [67].

Как показывают проведенные исследования, одной из основных причин развития анемии при СД 2 типа признана диабетическая нефропатия. Однако, есть исследования, изучавшие распространенность анемии у пациентов с СД 2 типа при нормальной функции почек. Grossman С. с соавт. обследовали 9250 пациентов Института периодических медицинских осмотров в Chaim Sheba медицинском центре, было выявлено 445 пациентов с СД 2 типа с нормальной функцией почек. Авторы обнаружили, что средний уровень Hb был ниже у пациентов с СД 2 типа, по сравнению с лицами без диабета. Анемия наблюдалась у 10,8% пациентов с СД 2 типа с сохраненной функцией почек и только у 2,7% лиц без диабета. В результате многофакторного анализа с коррекцией на пол, возраст, заболевания желудочно-кишечного тракта и функцию почек СД 2 типа оставался статистически значимым фактором наличия анемии, сОШ составило 2,15 (95% ДИ: 1,07 - 4,31) [68].

В исследовании, проведенном ирландскими учеными с участием 270 пациентов с СД 2 типа, анемия по критериям ВОЗ была выявлена в 13% случаев. Следует отметить, что у 74% анемичных пациентов с СД 2 типа уровень сывороточного креатинина был в пределах нормы, и у 72% пациентов данной группы СКФ > 60 мл/мин. Ученые подчеркивают необходимость скрининга анемии у пациентов с СД 2 типа на амбулаторном этапе, даже при отсутствии признаков явной нефропатии [69].

Ряд исследователей также рассматривают анемию как фактор, способствующий развитию микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа. Так, в поперечном исследовании 305 пациентов с СД 2 типа, проведенном иранскими учеными в эндокринологической клинике г. Тегеран, анемия наблюдалась в 30,4% случаев, отмечалась положительная корреляция между длительностью диабета и наличием анемии. Также выявлена выраженная ассоциация анемии с нейропатией (ОШ=1,99), нефропатией (ОШ=1,70) и ретинопатией (ОШ=1,50), то есть наличие анемии, способствуя прогрессированию микроангиопатий, ухудшает течение СД 2 типа [70].

В исследовании Srivastava Р.М. 228 пациентам с СД 2 типа была проведена трансторакальная эхокардиография, при этом анемия наблюдалась у каждого пятого пациента (23%). У 94 % лиц СД 2 типа с анемией отмечалась диастолическая дисфункция с гипертрофией миокарда левого желудочка [71]. Связь анемии с ССЗ и макрососудистыми осложнениями у пациентов с СД 2 типа была показана и в других исследованиях [72-76].

Как свидетельствует анализ литературных данных, проблема анемии при СД 2 типа в мире достаточно изучена. Однако распространенность анемии при МС и ее связь с клинико-метаболическими показателями МС практически не изучена. Нами были найдены результаты только одного исследования, проведенного в провинции Jiangsu в восточном Китае, в ходе которого было

обследовано 1294 мужчин и 1522 женщины старше 20 лет. Скорректированная на возраст распространенность МС в данном исследовании составила 11,2%, а распространенность анемии – 24,4%, примерно у 3% участников отмечалась сочетание анемии и МС. У женщин, по сравнению с мужчинами, распространенность и МС, и анемии была выше, составив 14,0% против 8,4%, 31,5% против 16,1%, соответственно. Отмечалось также сочетание анемии с отдельными компонентами МС, только 7% выборки имели анемию без наличия какого-либо из компонентов МС. У женщин наиболее высокая распространенность сочетания анемии и МС отмечалась в возрастной группе 50-59 лет, составив 9,9%. Распространенность ЖДА у мужчин составила 0,7%, а у женщин 6,3%, при этом частота ЖДА снижалась с возрастом, в то время, как распространенность анемии, не связанной с дефицитом железа, возрастала с возрастом у обоих полов. Следует отметить, что женщины с высшей квартилью FERR имели более высокий риск наличия как МС, так и сочетания МС с анемией. Ученые пришли к выводу, что высокая распространенность как МС, так и анемии, особенно, у женщин старше 50 лет требует выяснения причин анемии, исследования обмена железа и проведения превентивных мероприятий [77].

Таким образом, проведенный литературный обзор показал, что распространенность анемии при СД 2 типа достаточно изучена, однако данные о частоте встречаемости анемии при МС единичны. В Казахстане, несмотря на высокую распространенность как анемии, так и МС, связь между ними не изучалась. Учитывая недостаточную изученность распространенности, факторов, связанных с развитием анемии в Казахстане и отсутствие однозначного мнения о связи между анемией и МС, изучение распространенности и социально-демографических детерминант анемии, а также оценка связи между анемией и МС в городе Туркестан, Южно-Казахстанской области является актуальным.

1.4 Особенности обмена железа при состояниях, ассоциированных с метаболическим синдромом

В связи с сохраняющейся актуальностью МС особый интерес представляет изучение патогенетических механизмов развития МС. В последние годы внимание ученых привлекает изучение состояния обмена железа при различных состояниях, ассоциированных с ожирением, нарушениями липидного и углеводного обмена. С одной стороны, железо является одним из важнейших микроэлементов, необходимых для поддержания в норме структуры и функции клеток, так как участвует в кроветворении, дыхании, иммунобиологических процессах. Железо входит в состав более 100 ферментов и играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах [78].

С другой стороны избыток железа, являющегося мощным катализатором перекисного окисления липидов, может вызывать оксидативный стресс и повреждение клеток [13, р. 679]. Поддержание оптимального уровня железа в

организме обеспечивается благодаря сложному взаимодействию регуляторов обмена железа с участием печени, кишечника, костного мозга, ретикулоэндотелиальной системы [79].

Многие аспекты физиологической регуляции гомеостаза железа были выяснены за последнее десятилетие. Железо абсорбируется в виде двухвалентного Fe^{2+} в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки с помощью дивалентного транспортера (DMT1). Последующая его передача к базолатеральной мембране осуществляется с помощью экспортера ферропортина (ФПН), где железо подвергается окислению мембраносвязанной медьсодержащей феррооксидазой гепестином и затем в составе трансферрина (TRSF) поступает в циркуляцию. Железо поступает в большинство клеток посредством связывания TRSF с рецепторами к трансферрину (TfR1) [80]. Комплекс трансферрин-железо поступает в эритропоэтические клетки костного мозга для синтеза гема, небольшое количество ассимилируется тканями для образования миоглобина, некоторых ферментов тканевого дыхания. Избыток железа депонируется в составе ферритина - белка, который преимущественно содержится в гепатоцитах печени, макрофагах костного мозга и селезенки. Железо экспортируется из гепатоцитов, макрофагов с участием ФПН, который рассматривается в качестве единственного экспортера железа [81].

Также в последние годы установлено, что в качестве универсального гуморального регулятора метаболизма железа выступает гепсидин – 25-аминокислотный пептид, который синтезируется в печени, моноцитах, нейтрофилах и альвеолярных макрофагах. Выявлено, что провоспалительные цитокины стимулируют выработку гепсидина, в свою очередь, блокирующего ФПН. Так как ФПН отвечает за транспортировку железа как из кишечника, так и из макрофагов, гиперпродукция гепсидина может нарушать, с одной стороны, абсорбцию железа из кишечника, с другой – приводить к ее избыточному накоплению в макрофагах, что может затруднять использование железа для нужд организма [82].

В настоящее время в клинической практике часто используются такие показатели обмена железа, как концентрация железа в сыворотке крови (СЖ), уровень трансферрина (TRSF), латентная железосвязывающая способность (ЛЖСС), насыщение трансферрина железом, концентрация ферритина в сыворотке крови (FERR). СЖ отличается широким диапазоном варибельности показателя, так как наблюдаются возрастные и половые различия в его уровне, а также колебания в течение суток (циркадные ритмы) [83].

TRSF участвует в транспорте железа от места его абсорбции до места его использования или хранения. Для TRSF свойственны качества «отрицательного» белка острой фазы, то есть острое воспаление способствует понижению уровня TRSF. С другой стороны, недостаток железа, способствует повышению его уровня. Все эти факторы могут влиять на уровень TRSF.

FERR - это комплекс белка апо-ферритина и атомов железа, количественно представляет наиболее значимую часть железа, уступая только

«функционально активному железу». Определяемый в лабораторной практике сывороточный FERR фактически является концентрацией апо-ферритина, который в ходе метаболизма попадает в кровь. Но, так как концентрация апо-ферритина соответствует общему уровню FERR, этот показатель в полной мере отражает уровень депонированного железа. Следует отметить, что FERR обладает свойствами «белка острой фазы», поэтому воспаление, некрозы, ревматические и неопластические процессы могут вызвать повышение его уровня. При хроническом воспалении наблюдается «перераспределение» железа в депо макрофагов и нарушение транспорта железа от клеточного FERR к сывороточному TRSF. В результате снижается уровень «эффективного» СЖ и развивается так называемая анемия хронических заболеваний (АХЗ) [83, с. 10].

Как было описано выше, транспорт железа в клетку происходит при взаимодействии комплекса железо-трансферрин с расположенным на мембране клеток рецептором, специфичным для TRSF. Выявлено, что при повышенной потребности в железе, цикл TRSF ускоряется и количество рецепторов на поверхности клетки увеличивается. При этом внеклеточная часть рецептора подвергается воздействию экстрацеллюлярных протеаз, в результате, стабильный фрагмент рецептора, называемый растворимым рецептором трансферрина (soluble transferrin receptor, sTfR), освобождается и попадает в кровь. Содержание sTfR в сыворотке крови определяется при помощи иммунологических методов. Уровень sTfR в крови отражает активность цикла рецептора трансферрина и повышается при дефиците железа в клетках. Ученые также отмечают, что 80% sTfR находится на плазматической мембране клеток-предшественников эритроцитов. Установлено, что плотность sTfR на поверхности эритропоэтических клеток повышается по мере созревания последних вплоть до ретикулоцита, однако на поверхности зрелого эритроцита sTfR отсутствуют [84].

Обзор литературных данных, касающихся диагностической ценности sTfR, свидетельствует о том, что уровень sTfR соответствует «активной массе» эритропоэза. При изолированном дефиците железа, уровень FERR и sTfR изменяются разнонаправленно: ферритин снижается, sTfR повышается. Следует отметить, что очень важным преимуществом определения sTfR является то, что данный показатель не зависит от воспалительного статуса организма, поэтому при «парадоксальном» повышении ферритина (хроническое воспаление, опухоли и т.д.), эффективную потребность в железе можно оценить с помощью определения концентрации sTfR [85, 86].

В последнее время большое внимание уделяется диагностической ценности такого показателя, как трансферрин/ферритиновый индекс (TfR-F индекс), который рассчитывается как отношение sTfR/logFERR [87,88]. Так как FERR отражает уровень депонированного железа, а sTfR уровень доступности железа для клеток, расчет TfR-F индекса, интегрирующего эти показатели, дает возможность более точной оценки состояния обмена железа в организме. Ряд ученых указывают, что TfR-F индекс является показателем функционального

дефицита железа в тканях. Согласно Günter Weiss низкий уровень TfR-F индекса - это показатель функционального дефицита железа, тогда как высокий индекс свидетельствует об истинном дефиците железа [89].

В связи с важной ролью железа в функционировании и жизнедеятельности клеток, а также в обменных процессах, изучение связи обмена железа с различными патологическими состояниями вызывает интерес. Так, голландские ученые в результате проспективного исследования среди 11427 женщин постменопаузального возраста (47-70 лет) выявили, что риск развития ишемического инсульта у лиц с высшим терцилем уровня FERR в 2,23 раза (95% ДИ: 1,05-4,73) выше по сравнению с низшей терцилью FERR [90]. При этом было обнаружено взаимное влияние ХС ЛПНП и уровня FERR в повышении риска ишемических событий.

В поперечном исследовании Wolff с соавт., проведенном в Германии, обнаружена ассоциация между уровнем FERR и атеросклерозом сонных артерий у мужчин (сОШ - 1,33; 95% ДИ: 1,08 - 1,44) и женщин (сОШ - 1,29; 95% ДИ: 0,98 - 1,75) [91]. Корейскими учеными была выявлена независимая положительная связь между уровнем FERR и таким преคลินิกским признаком ССЗ, как кальцификация коронарных артерий в крупной когорте корейских мужчин [92].

Потенциально повреждающее действие железа на сердце, поджелудочную железу, печень и другие органы стало очевидным после изучения гемохроматоза – наследственного генетически обусловленного заболевания, характеризующегося избыточным поглощением и накоплением железа в тканях. У пациентов с гемохроматозом отмечается высокая частота развития диабета, поражений печени и сердечной патологии [93,94].

В связи с выявленными ассоциациями между обменом железа и ССЗ, особую значимость приобретает изучение связи между обменом железа и факторами риска развития ССЗ и их осложнений, в частности с ожирением, нарушениями углеводного, липидного обмена и МС.

Подавляющее большинство исследований, результаты которых представлены в базе PubMed/MEDLINE, посвящены изучению связи между обменом железа и наличием или риском развития СД 2 типа. При этом исследователи использовали различные параметры обмена железа.

Нами были проанализированы результаты поперечных исследований, изучавших связь между показателями обмена железа и СД 2 типа (таблица 1). Так, в поперечном исследовании Kim et al. было обследовано 6378 мужчин и 5712 женщин в возрасте от 20-89 лет. У мужчин были выявлены положительные ассоциации между уровнем FERR и СД 2 типа, ИР, и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) после проведения коррекции на возраст, ИМТ, курение, употребление алкоголя, АО, АГ, липидный профиль и СБР, тогда как у женщин статистически значимая связь была выявлена только с НТГ [95].

Таблица 1 – Обзор литературных данных о связи уровня сывороточного ферритина с сахарным диабетом 2 типа (поперечные исследования)

Автор	Дизайн	Страна/ проект	пол	Возраст, (годы), М (SD)	Выборка	Параметр оценки обмена железа	сОШ	Коррекция
Kim с соавт., 2011	поперечное	Корея	оба	58,3±9,7	1054/11036	FERR	1,42 (1,14; 1,78)	Возраст, ИМТ, курение, алкоголь, ОХС, АО, АГ, СРБ
Lee с соавт., 2011	поперечное	Южная Корея/ KNHANES 2008	оба	43,32±0,45	313/5998	FERR	жен: 3,57 (1,38; 9,21) муж: 1,80 (1,09; 2,97)	Возраст, ИМТ, курение, образование, алкоголь, АЛТ, АСТ
Luан с соавт., 2008	поперечное	Китай (Liaoning)	оба	47,2 (14,6) 46,8 (14,4)	147/2850	FERR	2,96 (1,53; 5,72)	Возраст, пол, анамнез, курение, алкоголь, образование, питание, АО, АГ, дислипидемии
Shi с соавт., 2006	поперечное	Китай (Jiangsu)	оба	47,2 (14,6)	100/2722	FERR	1,83 (1,00; 3,36)	Возраст, пол, курение, алкоголь, этническая принадлежность, ИМТ, физическая активность
Sun с соавт., 2008	поперечное	Пекин и Шанхай (Китай)	оба	50-70	440/2725	FERR	3,06 (2,20; 4,27)	Возраст, пол, анамнез, курение, алкоголь, питание, образование, ИМТ, физическая активность, СРБ
Ashourpour с соавт., 2010	случай- контроль	Иран	оба	54,02±0,45	54/53	FERR	-	Пол, возраст
Smotra с соавт., 2008	случай- контроль	Индия	оба	39,1 (2,88)	50/50	FERR	-	Пол, возраст, ИМТ
Waheed с соавт., 2009	случай- контроль	Пакистан	оба	-	30/30	FERR	-	Пол, возраст

Lee с соавт. в рамках исследования KNHANES провели поперечное исследование 6311 человек, в ходе которого также проводился многомерный анализ связи между уровнем FERR и наличием СД 2 типа с поправкой на возраст, ИМТ, курение, образование, употребление алкоголя, АЛТ, АСТ. Была выявлена статистически значимая прямо пропорциональная связь с сОШ 3,57 (1,38; 9,21) для женщин и сОШ 1,80 (1,09; 2,97) для мужчин [96].

Аналогичные поперечные исследования были проведены и в трех провинциях Китая Liaoning [97], Jiangsu [98] и Шанхай [99], в результате которых также были подтверждены положительные ассоциации между уровнем FERR и наличием СД 2 типа независимо от потенциальных конфаундинг-факторов.

Также есть данные о нескольких исследованиях случай-контроль с определением и сравнением уровня FERR у лиц с СД 2 типа и у лиц без диабета. Так, в результате исследования случай-контроль, проведенного в Иране с участием 54 пациентов с СД 2 типа и 53 здоровых лиц, разница средних значений между уровнями FERR в сравниваемых группах составила 35,52 (ДИ: 6,89-64,15) нг/мл [100]. В схожем индийском исследовании Smotra с соавт. с участием 50 лиц с СД 2 типа и 50 человек контрольной группы, аналогичный показатель составил 52,70 (ДИ: 31,46-73,94) нг/мл [101]. В Пакистане [102] при сравнении уровня FERR между 30 лицами с СД 2 типа и 30 лицами контроля выявлена значительная разница, составившая 181,23 нг/мл (ДИ: 121,89-237,57).

Данные, полученные в результате поперечных и случай-контроль исследований, подтверждают результаты проспективных исследований (таблица 2). Jiang с соавт., в ходе исследования в США с участием 1414 женщин длительностью 10 лет, обнаружили, что риск развития СД 2 типа в более чем 2,5 раза выше у лиц с высшей квартилью FERR по сравнению с низшей квартилью. При этом коррекция была проведена на возраст, этническую принадлежность, курение, питание, ИМТ и СРБ [103].

В проспективном исследовании с участием лиц среднего возраста и пожилых людей, проведенном в Китае, в стране с самой высокой распространенностью диабета в мире, выявлено, что в группе пациентов с высшим квартилем FERR наблюдалось почти двукратное увеличение риска развития СД 2 типа по сравнению с группой низшей квартили FERR. В ходе многомерного анализа была сделана поправка на потенциальные факторы риска, в том числе на ИМТ, уровень СРБ, γ -глутамил - трансферазы (ГГТ), и адипонектина [104]. Полученные китайскими учеными результаты согласуются с данными аналогичных проспективных когортных исследований, проведенных в Финляндии [105] и США [106].

В результате крупного исследования EPIC Norfolk cohort (European Prospective Investigation of Cancer Norfolk cohort) уровень FERR был признан

Таблица 2 – Обзор литературных данных о связи параметров обмена железа с сахарным диабетом 2 типа (проспективные исследования)

Автор	Период	Страна	пол	Возраст, М(SD)	Выборка	Показатель	ОР или сОШ (95% ДИ)	Коррекция
Jiang с соавт., 2004	10,0	США	жен	56,5 (6,9)	698/716	FERR	2,61 (1,68; 4,07)	Возраст, этническая принадлежность, курение, питание, ИМТ и СРБ
Fogouhi с соавт., 2007	5,1	Великобритания/ EPIC Norfolk cohort	оба	62,4 (8,3)	360/758	FERR	3,2 (1,30; 7,60)	Возраст, этническая принадлежность, ИМТ, курение, питание, фибриноген, СРБ, интерлейкин, адипонектин, АЛТ, ГГТ
Jehn с соавт., 2007	7,9	США/ ARIC study	оба	53,5±0,24	599/690	FERR	0,79 (0,48; 1,32)	Возраст, этническая принадлежность, пол, курение, алкоголь, ИМТ, МС компоненты, показатели воспаления
Le с соавт., 2009	4,1-4,7	США/ ACLC study	муж	48,1 (9,2)	220/5292	FERR	1,79 (1,13; 2,82)	Возраст, этническая принадлежность, пол, ИМТ
			жен	48,6 (9,9)			0,87 (0,37; 2,03)	
Rajpathak с соавт., 2009	2,8	США	оба	50,4 (0,6)	280/280	FERR	1,61 (0,85; 3,02)	Возраст, этническая принадлежность, пол, ИМТ, физическая активность, HbA1c, СРБ, НОМА-IR
Salomaа с соавт., 2010	7,1	Финляндия/ Health 2000	оба	Муж- 52,1 Жен- 53,7	179/4798	FERR	1,52 (1,04; 2,23)	Возраст, этническая принадлежность, пол, анамнез, ССЗ, ИМТ, физическая активность, показатели воспаления
Montonen с соавт., 2012	7,0	EPIC-Potsdam	оба	35-65	607/1362	FERR, sTFR, TfR/F	1,73 (1,15, 2,61)	Возраст, пол, курение, употребление алкоголя, физическая активность, образование, ИМТ, СРБ, адипонектин, АЛТ, ГГТ
Sun с соавт., 2013	6,0	Китай	оба	50-70	538/1660	FERR	1,90 (1,37; 2,65)	Возраст, этническая принадлежность, пол, курение, употребление алкоголя, физическая активность, образование, ИМТ, СРБ, адипонектин, ГГТ

важным и независимым предиктором развития диабета. Так, ОШ (OR) после коррекции на признанные конфаундинг-факторы составил 7,4 (95% ДИ: 3,5; 15,4), а после дополнительной поправки на показатели воспаления (СРБ, IL-6, фибриноген), на уровень ферментов печени (АЛТ, ГГТ) и адипонектин величина ассоциации ослабла, составив 3,2 (95% ДИ: 1,3; 7,6), но сохранила статистическую значимость [107].

Montonen J. с соавт. в ходе аналогичного проспективного исследования EPIC-Potsdam в течение 7 лет наблюдения выявили связь между исходным повышенным уровнем FERR и риском развития СД 2 типа, относительный риск RR (OR) 1,73 (95% ДИ 1,15, 2,61). При этом также были учтены все потенциальные социально-демографические и биохимические конфаундинг-факторы [108].

Однако, есть исследования, демонстрирующие противоречивые результаты. Rajpathak с соавт. в проспективном исследовании лиц с избыточной массой тела, ожирением и НТГ указывают лишь на возможную связь между уровнем FERR и риском развития СД 2 типа, так как не было выявлено статистически значимой разницы между значениями FERR в группах с СД 2 типа и без СД 2 типа, 116.0 ± 7.0 и 104.3 ± 6.3 нг/мл, соответственно [109]. Jehn с соавт. в аналогичном проспективном исследовании мужчин и женщин в возрасте от 45-64 лет, из них 599 с СД 2 типа и 690 без СД 2 типа, не обнаружили статистически значимых связей между исходным уровнем FERR и риском развития СД 2 типа, коэффициент риска HR (0,79; ДИ: 0,48; 1,32) [110].

Несмотря на достаточную изученность связи между уровнем FERR и СД 2 типа, исследования, рассматривающие связь СД 2 типа и других показателей обмена железа, единичны. В то же время, ученые указывают, что уровень sTfR и TFR/FERR индекс являются более информативными показателями обмена железа, так как не зависят от воспалительного состояния организма.

Большинство поперечных исследований, посвященных изучению связи sTfR, TRSF, TSAT и СД 2 типа, во-первых, проведены на малых выборках, во-вторых, в большинстве из них не учтено влияние потенциальных конфаундинг-факторов (таблица 3). В связи с этим, полученные результаты являются противоречивыми. Так, при анализе результатов европейских исследований значения sTfR были статистически значимо выше у лиц с СД 2 типа по сравнению с лицами без СД 2 типа [111,112]. Тогда как, в аналогичных поперечных исследованиях, проведенных в Китае и Чили, были получены противоположные результаты, у лиц с СД 2 типа уровень sTfR был ниже либо статистически значимо не отличался по сравнению с лицами без СД 2 типа [113-115].

При анализе уровня TRSF у лиц с СД 2 типа и без СД 2 типа также получены неоднозначные результаты. Исследования, проведенные в Великобритании [116], Испании [117] свидетельствуют, что уровень TRSF выше у лиц с СД 2 типа, в то время как исследования случай-контроль,

Таблица 3 – Обзор литературных данных о связи уровня трансферрина, растворимого рецептора трансферрина и сатурации трансферрина с сахарным диабетом 2 типа (поперечные исследования)

Автор	Дизайн	Страна/ проект	пол	Возраст, (годы), М (SD)	Выборка	Параметр оценки обмена железа	Наличие связи	Коррекция
Arredondo с соавт., 2011	случай- контроль	Чили	оба	60,1 (9,4)	163/120	sTfR	-	-
Fernández-Real с соавт., 2007	поперечное	Испания	муж	49,5 (11,4)	88/97	sTfR, TRSF,	+	-
Zheng с соавт., 2011	поперечное	Китай	оба	65,7 (9,3)	168/70	sTfR, TSAT	-	Средние значения, стратифицированные по полу
Mabayoje с соавт., 2010	случай- контроль	Нигерия	оба	46,1 (8,1)	40/40	TRSF	-	-
Memisogullari с соавт., 2004	случай- контроль	Турция	-	42,0 - 47,6	50/21	TRSF	-	-
Van Campenhout с соавт., 2006	случай- контроль	Бельгия	оба	58-67	67/100	sTfR, TRSF, TSAT	+	пол
Turnbull с соавт., 2002	случай- контроль	Великобритания	оба	75,7 (6,5)	35/35	TRSF,	+	пол, возраст
Jiang с соавт., 2011	случай- контроль	Китай	оба	60,88 (10,19)	34/30	sTfR	-	возраст

проведенные в Нигерии и Турции, показывают противоположные результаты [118,119].

Поперечных и случай-контроль исследований, изучающих связь между TfR/F индексом и нарушениями углеводного обмена не найдено.

Нами обнаружено всего 2 проспективных исследования, где наряду с FERR, рассматривается связь между sTfR, TfR/F индексом и развитием СД 2 типа. В результате проспективного исследования EPIC-Potsdam, проведенного в Германии, была выявлена отрицательная ассоциация между TfR/F индексом и риском развития СД 2 типа, относительный риск (ОР) после коррекции на социально-демографические факторы, показатели воспаления и функции печени составил 0,57 (95% ДИ: 0,38; 0,85). В то же время, между уровнем самого sTfR и развитием СД 2 типа статистически значимых связей при многомерном анализе выявлено не было, ОР (RR) - 1,21 (95% ДИ: 0,78; 1,89) [108, p. 2618].

Rajpathak с соавт. в проспективном исследовании лиц с избыточной массой тела, ожирением и НТГ выявили статистически значимую прямо пропорциональную связь между уровнем sTfR и риском развития СД 2 типа, сОШ после коррекции на конфаундинг- факторы составил 2,26 (95% ДИ: 1,27; 4,01) [109, p. 475].

Таким образом, приведенные выше литературные источники указывают на наличие связи между обменом железа и СД 2 типа. Но так как в настоящее время является актуальной профилактика развития СД 2 типа и выявление нарушений на более ранних стадиях, представляет интерес изучение нарушений обмена железа при наличии МС и его компонентов. В настоящее время вызывает интерес так называемый «дисметаболический синдром перегрузки железа» - «dysmetabolic iron overload syndrome» (DIOS). DIOS – это сочетание жировой дистрофии печени, перегрузки железом от легкой до умеренной степени выраженности как в гепатоцитах, так и в макрофагах, повышение уровня FERR сыворотки и ИР. DIOS обнаруживается примерно у одной трети пациентов с неалкогольной жировой дистрофией печени (НАЖДП) и МС и может быть фактором, предрасполагающим к развитию СД 2 типа и ССЗ [120].

В проведенных поперечных исследованиях было показана связь между более высокими значениями FERR и гипертензией [121], дислипидемией [122], повышенным уровнем инсулина, глюкозы [123] и АО [124].

Исследования, изучавшие обмен железа при МС немногочисленны, при этом большая часть имеет поперечный дизайн и изучает связь преимущественно между уровнем FERR и МС (таблица 4).

В исследовании Jehn с соавт., проведенном в США, выявлена положительная ассоциация между уровнем FERR и наличием МС, как у мужчин (1,6; ДИ:0,92; 2,77), так и у женщин пременопаузального (сОШ = 2,4; ДИ: 1,10; 5,22) и постменопаузального возраста (сОШ = 2,7; ДИ:1,74; 4,19). МС определялся по критериям NCEP АТРИИ. При выполнении регрессионного

анализа исследователями была проведена коррекция на возраст, этническую принадлежность, курение, употребление алкоголя, уровень СРБ [125].

Корейские ученые провели поперечное исследование среди женщин постменопаузального возраста [126], в результате которого также выявлена статистически значимая положительная связь между уровнем FERR и наличием МС (сОШ = 1,4; 95% ДИ: 1,23; 1,59), при этом были учтены такие потенциальные конфаундинг-факторы, как возраст, ОТ, уровень глюкозы натощак, АЛТ и количество WBC в качестве показателя воспаления.

Kang с соавт. в рамках исследования KNANHES IV (Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008) показали, что по сравнению с низшей квартилью FERR при высшей квартили FERR сОШ наличия МС составляет 1,46 (95% ДИ: 1,08; 1,98) для мужчин и 1,22 (95% ДИ: 0,9; 1,65) для женщин после проведения коррекции на потенциальные конфаундинг факторы, в том числе на инсулинорезистентность [127].

Аналогичные результаты были получены Namalainen P. с соавт. в результате финского случай-контроль исследования [128] и Li J. с соавт. в ходе поперечного исследования, проведенного в Китае [129].

Другое поперечное исследование, проведенное в Корее, с участием 1444 сельских жителей в возрасте от 40 до 70 лет выявило положительные ассоциации между высшей квартилью FERR и наличием МС как у мужчин, так и у женщин при коррекции на возраст, употребление алкоголя и менопаузальный статус. Однако данная связь теряла статистическую значимость после коррекции на ИМТ, СРБ и АЛТ [130].

В рамках проспективного исследования DESIR французские ученые исследовали 469 мужчин, 278 женщин пременопаузального и 197 женщин постменопаузального возраста. В целом в исследовании приняли участие лица в возрасте от 30 до 65 лет. В исходном поперечном анализе было определено, что сОШ наличия МС, диагностированного по критериям IDF, в зависимости от уровня FERR составляет 1,49 у мужчин, 1,80 у женщин в пременопаузе и 2,10 у женщин в постменопаузе, а в зависимости от уровня TRSF сОШ - 1,94; 2,14; и 2,22, соответственно. По истечению 6 лет наблюдения риски развития МС в зависимости от уровня FERR составили 1,46 для мужчин, 1,62 для женщин в пременопаузе и 1,28 для женщин в постменопаузе. Аналогичные показатели для уровня TRSF 1,41; 1,51; и 1,63, соответственно. Данное исследование является первым проспективным по данной проблеме, его результаты свидетельствуют о наличии прямо пропорциональной связи не только между МС и депонированным железом, но и между МС и транспортным железом. При этом указанные связи наблюдаются как при первоначальном поперечном анализе, так и через 6-летний временной промежуток, что указывает на наличие причинно-следственных связей между обменом железа и МС. Авторы также подчеркивают, что аналогичные исследования должны проводиться в различных популяциях, с учетом локальных социально-

Таблица 4 – Обзор литературных данных о связи параметров обмена железа с метаболическим синдромом

Автор	Дизайн	Страна/ проект	пол	Возраст, (годы), М (SD)	Выборка	Критерий определения МС	Концентрация FERR (мг/л)		сОШ (95% ДИ)	
							Муж	Жен	Муж	Жен
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Jehn с соавт., 2004	поперечное	США/ NHANES III (1988–1994) U.S. Population	оба	48	5949	NCEP АТРИИ	Q1: 62 Q4: 318	Пременопауза Q1: 11 Q4: 89 Постменопауза Q1: 35 Q4: 212	1,6 (0,92; 0,77)	Пременопауза 2,4 (1,10; 5,22) Постменопауза 2,7 (1,74; 4,19)
Choi с соавт., 2005	поперечное	Корея / Welfare Centers of Seoul Metropolitan	жен	72	959	NCEP АТРИИ	-	С МС: 74±2 Без МС: 59±2		Постменопауза 1,4 (1,23; 1,59)
Kang с соавт., 2012	поперечное	KNANHES IV (2007–2008)	оба	48	7346	NCEP АТРИИ	Q1: 46 (33,55) Q4: 194 (167, 247)	Q1: 13 (9,17) Q4: 90 (75,114)	1,46 (1,08; 1,98)	1,22 (0,91; 1,64)
Ryu с соавт., 2008	поперечное	Корея / Korean Rural GENOMIC Cohort	оба	58	1 444	NCEP АТРИИ	Q1: 45±2 Q4: 258±12	Q1: 17±2 Q4: 131 ±1	1,41 (0,74; 2,68)	1,61 (1,03; 2,51)

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Hämäläinen с соавт., 2012	случай-контроль	Финляндия	оба	52	766	NCEP АТРИИ	с МС: 216±165 без МС: 151±112	с МС: 94±75 без МС: 61±48	1,59 (1,29; 1,95)	1,71 (1,40; 2,09)
Li с соавт., 2013	поперечное	Китай / China Health and Nutrition Survey	оба	51	8441	NCEP АТРИИ	Q1: 52 Q4: 423	Q1: 129 Q4: 427	4,05 (3,19; 5,14)	2,34 (1,84; 2,97)
Vari с соавт., 2007	проспективное когортное	Франция / DESIR cohort French people	оба	47	944	NCEP АТРИИ	178±90	Пременопауза 56±40 Постменопауза 92±54	1,42 (1,09; 1,84)	Пременопауза 1,66 (1,03; 2,68) Постменопауза 1,62 (1,08; 2,43)
Park с соавт., 2012	проспективное	Корея / Check-up of men in Health Promotion Center	муж	44	13084	IDF	112±64	-	1,66 (1,38; 2,01)	-

демографических факторов, этнической принадлежности, особенностей питания, образа жизни [131].

Второе проспективное исследование по данной проблеме было проведено Park S.K. с соавт. среди 13084 корейских мужчин в возрасте 30-59 лет, за период наблюдения с 2006 по 2010 год. МС по критериям IDF впервые был диагностирован у 2 127 участников. Относительный риск (ОР) развития МС у мужчин с высшей квартилью FERR по сравнению с низшей квартилью после коррекции на возраст, количество WBC, ГГТ, СРБ, НОМА-IR, креатинин, курение, употребление алкоголя, АГ и диабет составил 1,66 (1,38; 2,01), то есть у корейских мужчин с повышенным уровнем FERR риск развития МС возрастает более чем в полтора раза [132].

Также есть исследования, изучавшие связь между поступлением железа с пищей и СД 2 типа. Как известно, железо поступает в организм в виде двух форм, гемового и негемового. Несколько исследований показали, что риск развития СД 2 типа повышается при избыточном употреблении гемового железа, при этом данные исследования были проведены среди здоровых лиц в США [133,134]. В азиатской популяции аналогичные ассоциации между употреблением гемового железа и СД 2 типа были обнаружены в поперечном исследовании 2997 человек в Китае [135].

Ran с соавт. в своем обзоре указывают на высокую положительную корреляцию между красным мясом и гемовым железом, при этом подчеркивают, что избыточное употребление красного мяса связано с риском развития СД 2 типа. В данном мета-анализе в результате обобщенного анализа результатов трех когортных исследований, проведенных в США, выявлено, что при увеличении ежедневного потребления необработанного, обработанного и в целом красного мяса на 1 прием риск развития СД 2 типа повышается на 12% (95% ДИ: 8%, 16%), на 32% (95% ДИ: 25%, 40%) и на 14% (95% ДИ: 10%, 18%), соответственно [136].

Наряду с этим, интервенционные исследования подтверждают связь между избытком железа, МС и СД 2 типа. Houshyar с соавт. сообщают, что уменьшение депонированного в организме железа через кровопускание имело положительные терапевтические эффекты у больных с МС, в том числе улучшение гликемического профиля, снижение артериального давления и сердечно-сосудистых рисков [137].

В целом, в результате анализа литературных данных о связи обмена железа с СД 2 типа и МС выявлено следующее. Связь между обменом железа и СД 2 типа достаточно изучена, есть результаты как поперечных, так и проспективных исследований. Но следует отметить, что большинство из них рассматривали в качестве показателя обмена железа только уровень FERR, тогда как исследования, изучавшие такие параметры, как sTfR, TRSF, TfR/F индекс немногочисленны и основаны на малых выборках, а их результаты неоднозначны. Связь между обменом железа и МС изучена гораздо меньше, большинство поперечных исследований проведено в США, Корее и Китае, их

результаты свидетельствуют о наличии связи между обменом железа и наличием МС. Два проспективных исследования, проведенных во Франции и Корее, подтверждают прямо пропорциональную связь между умеренно повышенным депо железа в организме и риском развития МС. Однако, в подавляющем большинстве исследований МС диагностировался по критериям NCEP АТРИИ, а в качестве показателя обмена железа использовался только уровень FERR, который как известно является острофазовым белком, очень чувствительным к воспалению, имеющему место при МС. Исследований, комплексно изучавших несколько параметров обмена железа, в том числе sTfR, TRSF, TfR/F индекс, практически нет. Наряду с этим, нами было проанализированы единичные исследования, изучавшие связь между количеством и типом железа, поступающего с пищей и СД 2 типа, однако, исследований, посвященных изучению связи обмена железа с МС во взаимосвязи с пищевым железом нами не было найдено. При этом ученые подчеркивают необходимость изучения связи между обменом железа и МС в различных популяциях, так как параметры железа имеют не только половые, но и этнические особенности. Как было описано в предыдущих исследованиях, распространенность МС и СД 2 типа в Казахстане, в том числе и в Южном Казахстане, остается на высоком уровне. При этом пищевой рацион казахстанской популяции основан на практически ежедневном употреблении как обработанного, так и необработанного красного мяса. Но изучение связи между клиничко-метаболическими особенностями МС и особенностями обмена железа с учетом количества и характера потребляемого с пищей железа в казахстанской популяции не проводилось.

Таким образом, изученные при литературном обзоре источники указывают на наличие связи гематологических показателей с МС и его компонентами, однако их результаты противоречивы и требуют подтверждения в разных этнических группах. Ряд авторов выявляют связь ОВК с СД 2 типа, сердечно-сосудистыми осложнениями и подчеркивают важность определения ОВК как одного из основных показателей реологического состояния крови, тогда как, связь данного показателя с МС и его компонентами практически не изучалась. Анализ литературных данных подтверждает актуальность нарушений обмена железа при МС и ассоциированных с ним состояниях, но многие патогенетические механизмы нарушений обмена железа при МС остаются неоднозначными и требуют проведения дополнительных исследований с комплексным определением наиболее чувствительных показателей обмена железа в различных популяциях с учетом влияния вмешивающихся факторов. В связи с тем, что указанные выше показатели и связи не изучались при МС в казахстанской популяции, целью данного исследования является изучение взаимосвязи между клиничко-метаболическими показателями, гематологическими параметрами и особенностями обмена железа при МС у взрослого населения с коррекцией на потенциальные конфаундинг-факторы.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Для достижения целей исследования проведено наблюдательное аналитическое одномоментное (поперечное) исследование, выполненное в 2012-2014 годах в рамках бюджетной программы 055 «Научная и/ или научно-техническая деятельность» МОН РК, по приоритету: «Наука о жизни», по подприоритету: «Исследования в области медицины и продвижения здоровья» по теме «Распространенность проявлений нейропатии у больных метаболическим синдромом (номер государственной регистрации 0112РК00154, шифр Г-2012).

В ходе данного исследования были проведены общеклинические и лабораторные методы обследования, а также анкетирование пациентов с последующей статистической обработкой данных (рисунок 1).

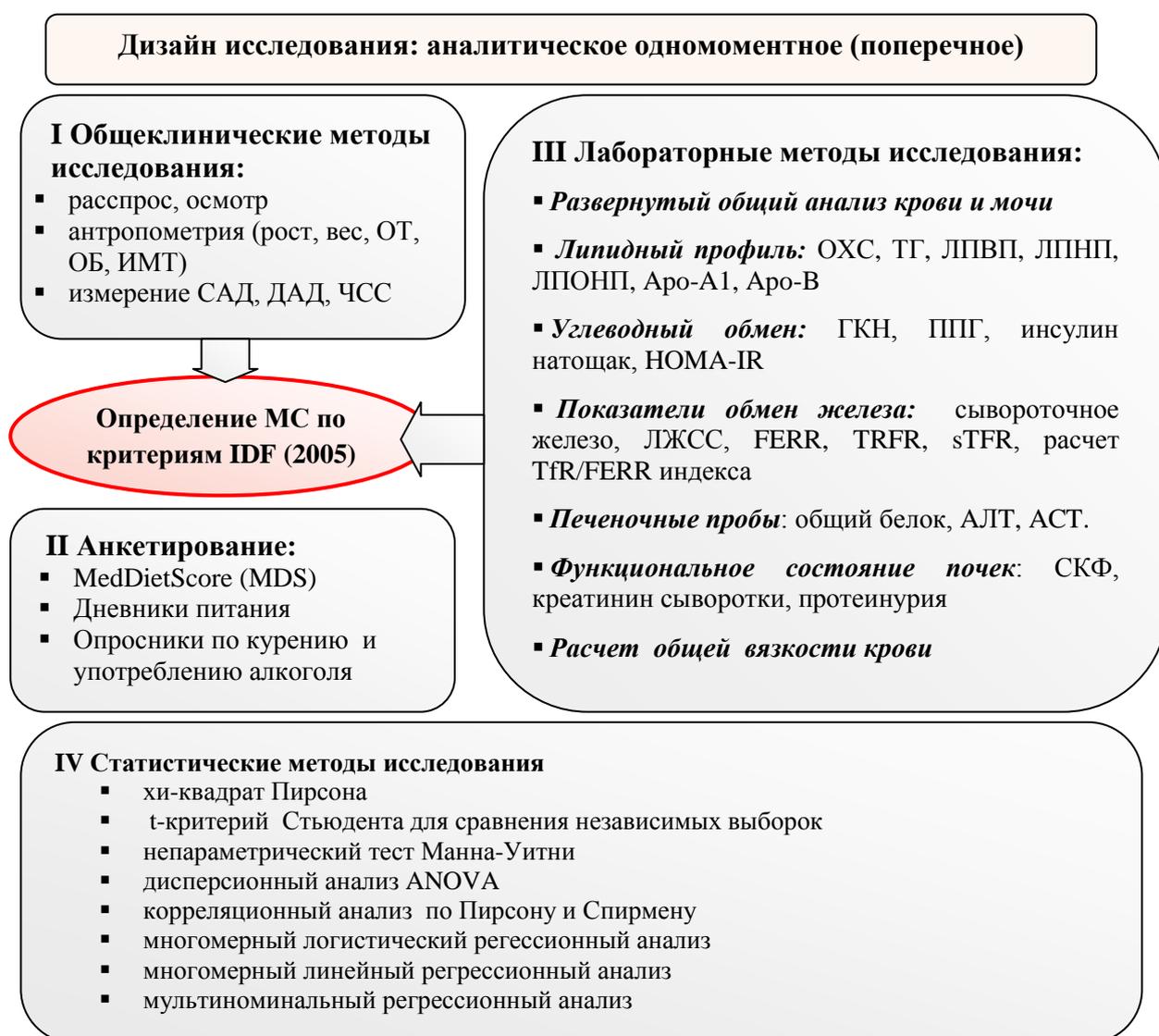


Рисунок 1 – План и методы исследования

В изначальную выборку вошли 965 пациентов из 2500 прикрепленного населения поликлиники Международного Казахско-Турецкого университета имени Х.А. Ясави города Туркестан, Южно-Казахстанской области. Окончательная выборка пациентов составила 839 человек, так как пациенты отказавшиеся от участия в исследовании, а также пациенты без данных по какому-либо из социально-демографических факторов и по одному из компонентов МС были исключены из исследования (рисунок 2).



Рисунок 2 – Формирование окончательной выборки

Критериями включения в исследование стали: лица в возрасте от 18 до 65 лет, принадлежность к прикрепленному населению поликлиники Международного Казахско-Турецкого университета имени Х.А. Ясави, информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали лиц с острыми состояниями, требующими неотложной помощи, хроническими тяжелыми декомпенсированными состояниями (хроническая сердечная недостаточность III, IV степеней, хроническая дыхательная недостаточность III степени, хроническая почечная недостаточность II, III степеней, хроническая печеночная недостаточность), а также беременных женщин и детей.

2.2 Клиническая характеристика обследованных пациентов

Окончательная выборка пациентов составила 839 человек. Общая характеристика всей исследуемой выборки приведена в таблице 5.

Таблица 5 – Общая характеристика всей исследуемой выборки

Исследуемые показатели	n=839
Возраст (годы), M(SD)	43,8 (12,01)
Возраст <30 лет, %	15,0
30-39 лет, %	23,8
40-49 лет, %	25,6
50-59 лет, %	24,6
60 + лет, %	11,0
Женщины, %	73,2
Мужчины, %	26,8
Национальность, %	
казахи	89,5
другие национальности	10,5
Образование, %	
Высшее	66,5
Ниже высшего	33,5
Семейное положение, %	
Состоит в браке	80,3
Не состоит в браке	19,7
Метаболический синдром (IDF 2005), %	25,4
Анемия, %	26,4
Абдоминальное ожирение (более 80 см у женщин, более 94 см у мужчин), %	73,3
Артериальная гипертензия (САД \geq 130 мм.рт.ст. ДАД \geq 85 мм.рт.ст), %	44,7
Гипертриглицеридемия (\geq 1,7 ммоль/л), %	17,9
Гипоальфахолестеринемия (<1,03 ммоль/л у мужчин, <1,29 ммоль/л у женщин), %	11,9
Нарушения углеводного обмена	
Гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе, %	19,8
СД 2 типа, %	5,7

Средний возраст в исследованной выборке составил 43,8 лет (SD=12,01). Среди исследованных лиц преобладали лица, состоящие в браке – 80,3%, женщины (73,2%), казахской национальности (89,5%), имеющие высшее образование – 66,5%.

Распространенность МС по критериям IDF (2005) в исследованной популяции составила 25,4%. В исследованной выборке компоненты МС распределились следующим образом: абдоминальное ожирение (АО) выявлено у 73,3%, АГ – у 44,7%, гипергликемия натощак (ГКН) у 25,5%, гипертриглицеридемия (ГиперТГ) у 17,9% и гипоальфахолестеринемия (Гипо- α -ХС) у 11,9%.

Таблица 6 – Клинико-метаболическая характеристика исследуемой выборки в зависимости от наличия МС

Показатели	Группа без МС (n=625) М (SD)	Группа с МС (n=214) М (SD)	p
Возраст (годы)	41,12 (11,67)	51,45 (9,40)	<0,001
Вес (кг)	70,51 (14,54)	84,47 (14,55)	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	26,68 (5,19)	32,21 (4,98)	<0,001
ОТ (см)			
ОТ у мужчин	96,08 (11,30)	107,97 (9,63)	<0,001
ОТ у женщин	85,77 (52,05)	102,08 (10,43)	<0,001
ПКЖТ (см ²)	357,92 (162,31)	492,47 (182,29)	<0,001
ВАЖТ (см ²)	107,79 (75,76)	193,81 (59,47)	<0,001
САД (мм.рт.ст.)	114,43 (18,43)	135,26 (19,52)	<0,001
ДАД (мм.рт.ст.)	75,84 (11,79)	87,71 (11,56)	<0,001
ОХС (ммоль/л)	4,80 (0,76)	5,33 (1,10)	<0,001
ХСЛПВП (ммоль/л)	1,52 (0,29)	1,44 (0,37)	0,005
Триглицериды (ммоль/л)	1,27 (0,35)	1,75 (0,65)	<0,001
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,69 (0,74)	3,08 (1,14)	<0,001
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,59 (0,19)	0,78 (0,29)	<0,001
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	4,90 (0,79)	6,34 (2,43)	<0,001
Постпрандиальная глюкоза (ммоль/л)	4,98 (0,97)	6,23 (2,71)	<0,001
Инсулин (мкЕД/мл)	8,25 (3,83)	7,14 (4,23)	0,001
НОМА	1,76 (0,87)	1,97 (1,31)	0,036

В зависимости от наличия МС (IDF, 2005), исследуемая популяция была разделена на две группы сравнения: пациенты с МС – 214 человек (25,4%), без МС – 625 человек (74,6%). Средний возраст у лиц с МС составил – 51,45 лет (SD=9,40), а у лиц без МС составил – 41,12 лет (SD=11,7) (таблица 6).

Анализ результатов сравнения клинических и биохимических показателей в группах с МС и без МС продемонстрировал статистически значимые различия по всем показателям. Все клинические и биохимические характеристики обусловлены спецификой МС. Разница в клинико-метаболических показателях сравниваемых групп учитывается и используется в дальнейшем как конфаудинг-фактор для коррекции в многомерном логистическом регрессионном анализе.

Сравнение основных клинико-метаболических показателей в зависимости от наличия НУО различной степени проводилось с помощью дисперсионного анализа ANOVA с расчетом р для тренда (таблица 7).

Таблица 7 - Клинико-метаболическая характеристика исследуемой выборки в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена

Показатели	ГКН <5,6 или ППГ<7,8 ммоль/л (n=625)	ГКН ≥5,6 и < 6,9 или ППГ 7,8-11,1 ммоль/л (n=166)	СД 2 типа ГКН≥7,0 или ППГ≥11,10 ммоль/л (n=48)	р для тренда
1	2	3	4	5
ОТ, см	91,81 (13,65)	97,59 (12,62)	103,33 (10,67)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	27,24 (5,45)	30,13 (5,53)	31,95 (5,65)	<0,001
ВАЖТ, см ²	128,02 (75,65)	154,38 (70,30)	196,41 (58,05)	0,016
ПКЖТ, см ²	362,86 (167,53)	466,30 (175,79)	481,70 (210,38)	<0,001
САД, мм.рт.ст	110,26 (91,21)	116,65 (91,26)	133,80 (22,76)	0,170
ДАД, мм.рт.ст	70,78 (86,77)	74,86 (86,55)	84,65 (14,01)	0,496
ОХС, ммоль/л	4,88 (0,88)	4,96 (0,89)	5,39 (0,91)	0,001
ТГ, ммоль/л	1,35 (0,46)	1,50 (0,57)	1,63 (0,59)	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,50 (0,29)	1,49 (0,32)	1,43 (0,37)	0,423
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,76 (0,87)	2,79 (0,83)	3,25 (1,02)	0,001
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,62 (0,23)	0,68 (0,27)	0,74 (0,27)	<0,001

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	4,76 (0,56)	5,91 (0,36)	9,62 (3,55)	<0,001
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	4,87 (0,83)	5,56 (0,90)	9,57 (4,09)	<0,001
Инсулин натощак, (мкЕД/мл)	8,17 (3,90)	7,86 (4,16)	5,84 (3,34)	0,001
НОМА	1,69 (0,85)	2,06 (1,11)	2,54 (1,79)	<0,001
Примечание - p для тренда при сравнении 3-х групп (ANOVA)				

Анализ результатов сравнения клинических и биохимических показателей в группах с нормогликемией, предиабетом и СД 2 типа продемонстрировал статистически значимые различия по всем показателям кроме систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Все клинические и биохимические характеристики обусловлены спецификой НУО. Разница по исследуемым показателям учитывается и используется в дальнейшем для коррекции в многомерном логистическом регрессионном анализе.

2.3 Общеклинические методы исследования

Сбор данных осуществлялся при помощи карт обследования пациентов. Для достижения целей данного исследования использовалась следующая информация: пол, возраст, семейное положение, образование, этническая принадлежность, сведения о курении и употреблении алкоголя, данные дневников питания и опросника MedDietScore (MDS). Общеклинические исследования включали антропометрические исследования, измерение артериального давления (АД), объективное обследование для верификации диагноза МС.

Антропометрические исследования включали измерение роста, веса, ОТ обследуемого. Массу тела измеряли на стандартизованных выверенных рычажных медицинских весах. Обследуемый стоял свободно на весах, без обуви и верхней одежды. При этом выборочно определялся вес одежды для дальнейшей коррекции веса в данной группе населения. Масса тела считывалась с точностью до 0,1 кг и заносилась в анкету в килограммах (кг).

Рост измерялся без обуви, верхней одежды при помощи стандартного ростомера. Обследуемый становился спиной к ростомеру, пятки вместе, смотрел прямо перед собой, при этом наружный угол глаза и верхний край отверстия наружного слухового хода находился на одной горизонтальной линии. Планка ростомера свободно опускалась на голову перпендикулярно стене, обследуемый отходил и результат считывался с точностью до 1 см и

заносился в карту обследования в метрах (м). По параметрам роста и массы тела высчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост в м², позволяющий оценить наличие избыточной массы тела. При ИМТ менее 18,5 кг/м² диагностировался дефицит массы тела, ИМТ 18,5-24,9 кг/м² - нормальная масса тела, 25,0-29,9 кг/м² - избыточная масса тела, 30,0-34,9 кг/м² - ожирение I степени, 35,0-39,9 кг/м² - ожирение II степени, более 40,0 кг/м² - ожирение III степени согласно классификации избыточной массы тела и ожирения ВОЗ (1995).

Измерения ОТ проводились мягкой сантиметровой лентой, результаты оценивались в сантиметрах (см). ОТ измеряли на середине между последними ребрами и верхней частью таза по верхнему переднему гребню подвздошной кости (приблизительно на уровне пупка). АО оценивалось на основании критериев IDF (2005) – ОТ более 94 см у мужчин и 80 см у женщин. Площадь висцеральной абдоминальной жировой ткани (ВАЖТ) и подкожной жировой ткани (ПКЖТ) в см² определяли по формуле Bonora E. (1995).

АД измеряли при помощи автоматического тонометра Omron M10-IT с обязательным соблюдением необходимых требований для правильной регистрации АД. По результатам двух измерений с промежутком в 5 минут определялось среднее АД. При повышении АД выше 130/85 мм. рт. ст. диагностировался синдром АГ (IDF, 2005). АГ признавалась также в случае нормальных показателей АД, но при наличии АГ в анамнезе и указаниях о приеме антигипертензивных средств.

2.4 Биохимические методы исследования

Забор проб крови на лабораторные анализы проводился у всех больных из локтевой вены после 12-часового голодания. Все лабораторные исследования проводились в лаборатории клиники Международного Казахско-Турецкого университета имени Х.А. Ясави с обязательным внешним и внутренним контролем. Развернутый общий анализ крови проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex-KX-21N (Япония). Биохимические исследования показателей липидного спектра крови включали определение общего холестерина (ОХС), ТГ, ХС ЛПВП стандартными энзиматическими методами на биохимическом анализаторе Cobas Integra-400 фирмы Roche (Германия). Результаты оценивали в ммоль/л. ГиперТГ признавалась при повышении уровня ТГ \geq 1,7 ммоль/л. Гипо- α -ХС оценивалась как ХС ЛПВП меньше 1,03 ммоль/л у мужчин и 1,29 ммоль/л у женщин. ХС ЛПНП рассчитывали по Friedewald W.T. [138]: ХС ЛПНП=ОХС-(ТГ/2,2+ХС ЛПВП), ХС ЛПОНП по Rifkind В.М. [139]: ХС ЛПОНП=ТГ/2,2.

Определение ГКН производилось после 12-часового голодания забором капиллярной крови из пальца экспресс-методом при помощи откалиброванного на плазму венозной крови глюкометра Optium Xceed фирмы Abbott Diabetes Care Ltd. (Великобритания). Определение постспрандиальной глюкозы крови (ППГ) производилось через 2 часа после стандартизованного завтрака (150 гр.

хлеб грубого помола, 20 гр. сливочного масла и 150 мл чай с сахаром 10 гр) забором капиллярной крови из пальца экспресс-методом при помощи откалиброванного на плазму венозной крови глюкометра. Результаты оценивались в ммоль/л. Обязательным условием применения глюкометра являлась предварительная его калибровка и осуществление контроля биохимических исследований.

МС диагностировался по критериям IDF (2005): абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см) и любые два из ниже перечисленных признаков: 1) ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; 2) ХС ЛПВП у мужчин $< 1,03$ ммоль/л, у женщин $< 1,29$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия; 3) САД ≥ 130 или ДАД ≥ 85 мм. рт. ст. или антигипертензивная терапия; 4) гликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или факт ранее диагностированного СД 2 типа [140]. СД 2 типа и уровни промежуточных гипергликемий диагностировались согласно критериям Американской Диабетической ассоциации (ADA, 2009) [141].

Уровень инсулина в плазме крови натощак определялся флуоресцентным методом с использованием наборов для определения инсулина в сыворотке и плазме крови человека на аппарате Elecsys-2010 фирмы Roche-Hitachi (Германия-Япония) при соблюдении внутреннего и внешнего контроля качества. Результаты оценивались в мкМЕ/мл. Дополнительно рассчитывались индекс НОМА, определяемый как ГКН (ммоль/л)*инсулин в плазме крови натощак (мкМЕ/мл)/22,5.

Определение уровня сывороточного железа сыворотки крови (СЖ, ммоль/л), латентной железосвязывающей способности сыворотки крови (ЛЖСС), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка (г/л) проводилось стандартными энзиматическими методами на биохимическом анализаторе Cobas Integra-400 фирмы Roche (Германия). Определение аполипопротеина А1 (Аpo-A1, г/л), аполипопротеина В (Аpo-B, г/л), уровня ферритина (FERR, нг/мл), гаптоглобина (НАРТ, г/л), С-реактивного белка (СРБ), трансферрина (TSFR, г/л), растворимого рецептора трансферрина (sTFR, мг/л) проводилось иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Cobas Integra-400 фирмы Roche (Германия). Трансферрин/ферритиновый индекс рассчитывался по формуле: TfR-F индекс = sTFR/logFERR [87, p. 924].

Общий анализ мочи с определением уровня белка в моче производился с помощью автоматического анализатора Урисис 1100 фирмы Roche (Германия).

Определяли также уровень креатинина на биохимическом анализаторе Cobas Integra-400 фирмы Roche (Германия). Уровень клубочковой фильтрации высчитывали по Кокрофт-Голт и MDRD.

Общая вязкость крови (ОВК) определялась при скорости сдвига 208 сек^{-1} по формуле $ОВК = [0.12 \times h] + [0.17 \times (p - 2.07)]$, при скорости сдвига 05 сек^{-1} по формуле $ОВК = [1.89 \times h] + [3.76 \times (p - 78.42)]$, где h – гематокрит (%), p – концентрация общего белка плазмы (г/дл). Уровень ОВК оценивали в виде centipoise (cP) [46, p. 1154].

2.5 Исследование особенностей питания пациентов

Все пациенты заполняли валидизированный опросник приверженности к Mediterranean Diet (MedDiet) MedDietScore (MDS) [142]. Опросник состоит из 11 шкал, каждая из которых отражает определенную группу продуктов питания и частоту их употребления в месяц с указанием определенного балла. Опросник заполнялся пациентом самостоятельно, в зависимости от частоты употребления включенных в MDS продуктов питания отмечался соответствующий балл (таблица 8).

Таблица 8 - Опросник MedDietScore

Как часто вы употребляете?	Частота потребления (порции /в месяц)					
	никогда	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
Неочищенные злаки (цельнозерновой хлеб, макаронные изделия, рис и т.д.)	0	1	2	3	4	5
Картофель	0	1	2	3	4	5
Фрукты	0	1	2	3	4	5
Овощи	0	1	2	3	4	5
Бобовые	0	1	2	3	4	5
Рыба	0	1	2	3	4	5
Красное мясо и продукты	5	4	3	2	1	0
Домашняя птица	5	4	3	2	1	0
Молочные продукты (сыр, йогурт, молоко), богатые жиром	5	4	3	2	1	0
Использование оливкового масла в приготовлении пищи (раз / неделя)	никогда	редко	<1	1-3	3-5	ежедневно
	0	1	2	3	4	5
Алкогольные напитки (мл / сут, 100 мл = 12г этанол)	<300	300	400	500	600	>700 или 0
	5	4	3	2	1	0

Структура MedDiet включает следующее (рисунок 3):

а) продукты, рекомендуемые для ежедневного употребления - неочищенные злаки (цельнозерновой хлеб, макаронные изделия, неочищенный рис, и т.д.), овощи (2 - 3 порции/ в день), фрукты (6 порций/ в день), оливковое масло (нами было использованы данные об употреблении подсолнечного масла) и молочные продукты (1 – 2 порции/ в день);

б) продукты, рекомендуемые для еженедельного употребления: рыбы (4-5 порций /в неделю), мясо птицы (3 - 4 порции /в неделю), маслины, бобовые, и орехи (3 порции/в неделю), картофель, яйца и сладости (3- 4 порции/в неделю);

в) продукты, рекомендуемые для ежемесячного употребления: красное мясо и мясные продукты (4 - 5 порций /в месяц).

Также, согласно MedDiet, рекомендуется умеренное употребление вина (1-2 бокала/в сут).

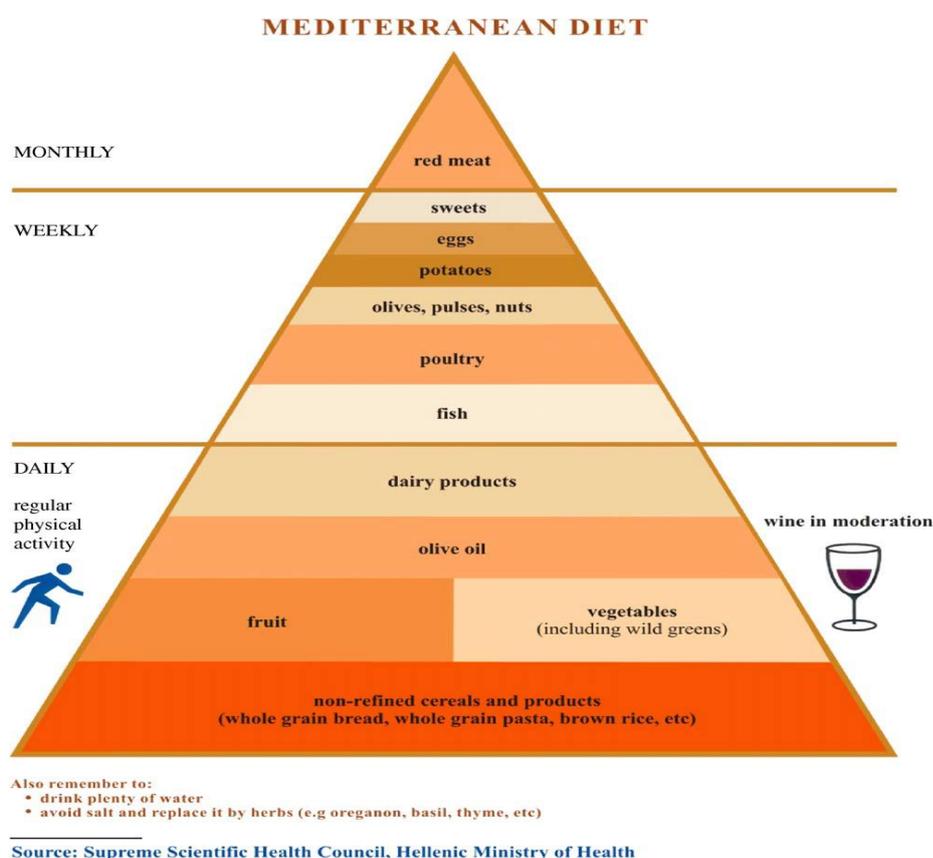


Рисунок 3 – Структура Mediterranean Diet

Примечание - Адаптировано из [142]

Расчет приверженности к MedDiet проводился по 11 шкалам по методике, разработанной D.B. Panagiotakos [143,144]. При употреблении продуктов, рекомендуемых по MedDiet для частого употребления, присваивался 0 балл за редкое потребление, 1 балл за употребление от 1 до 4 раз/месяц, 2 балла за

прием от 5 до 8 раз/месяц, 3 балла за прием 9 до 12 раз/месяц, 4 балла за потребление от 13 до 18 раз/месяц и 5 баллов при почти ежедневном употреблении. С другой стороны, для не рекомендуемых или рекомендуемых для редкого употребления продуктов питания, а именно для красного мяса и мясных продуктов, использовалась противоположная шкала оценки (то есть 0 баллов для почти ежедневного потребления и 5 баллов для редкого употребления). Таким образом, диапазон оценки приверженности к MedDiet составлял от 0 до 55 баллов. Более высокие баллы расценивались как высокая приверженность к MedDiet, низкие баллы указывали на низкую приверженность к MedDiet.

Для определения суточного потребления железа пациенты заполняли суточный дневник питания с указанием названия, состава, способа приготовления и количества употребленных в течение суток блюд и продуктов питания. Анализ данных дневников питания проводился с помощью онлайн калькулятора расчета калорий, витаминов и минералов (http://health-diet.ru/health_diet/) [145].

2.6 Этическое одобрение

Этическое одобрение исследования было получено от этического комитета Международного казахско-турецкого университета им. Х.А. Ясави г. Туркестан (Протокол №1 от 01.10.2012 г.). Все участники исследования были информированы о целях исследования и подписывали письменное информированное согласие. Все данные об участниках были введены в базу, идентификаторы каждого из участников были закодированы.

2.7 Методы статистической обработки результатов исследования

Все вычисления проводились с использованием современных пакетов статистического анализа MS Excel на PC. Полученные при исследовании данные были подвергнуты статистической обработке методом вариационной статистики с использованием пробной версии программы SPSS (SPSS 20 Inc, Chicago, IL, USA).

Номинальные значения сравнивались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Проверка нормальности распределения производилась с помощью описательной статистики, квантильных диаграмм, гистограмм и с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения исследуемых выборок данные представлялись в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). Если данные сравниваемых групп отличались от нормального распределения в качестве меры центральных тенденций указывались медиана (Me), 25 и 75 процентиля, при этом для сравнения двух независимых групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни U.

Анализ количественных данных двух независимых групп при условии нормального распределения и равенства дисперсий выборок проводился с

помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Анализ количественных данных трех и более выборок при условии нормального распределения и равенства дисперсий проводился с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Для оценки связи между гематологическими показателями, параметрами обмена железа и наличием МС (дихотомическая переменная отклика) использовали многомерный логистический регрессионный анализ. В ходе регрессионного анализа была сделана коррекция на потенциальные конфаундинг-факторы. Ввод независимых переменных осуществляли методом форсированного ввода с формированием блоков предикторов: блок 1 – основная исследуемая независимая переменная, блок 2 – социально-демографические факторы и образ жизни (пол, возраст, этническая принадлежность, курение и употребление алкоголя), блок 3 – ИМТ, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, СРБ, АЛТ, АСТ в виде непрерывных переменных. Возраст вводился в регрессионную модель в качестве категориальной переменной: <30, 30-39, 40-49, 50-59 и 60+ лет. Пол, этническая принадлежность, курение и употребление алкоголя вводились в модель в виде дихотомических переменных. В ходе диссертационной работы в зависимости от характера зависимой переменной и целей регрессионного анализа были использованы дополнительные конфаундинг-факторы, которые будут уточнены в соответствующих разделах результатов исследования. В качестве мер эффекта в многомерном логистическом регрессионном анализе рассчитывали нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для ранговых независимых переменных оценивали тест для линейного тренда путем введения категорий ранговой переменной в модель в виде непрерывной переменной.

Так как, логистическая регрессия обладает ограниченной чувствительностью при большом количестве независимых переменных и их категорий, также проводился линейный регрессионный анализ с использованием в качестве зависимых переменных абсолютных значений Нв и ОВК. Для выявления зависимости между ОВК и липидным профилем, между ОВК и показателями обмена железа использовался многомерный линейный регрессионный анализ. Рассчитывали нескорректированные (н β) и скорректированные (с β) коэффициенты регрессии (β) с 95% ДИ, также рассчитывали тесты для линейного тренда для ранговых переменных.

Для выявления зависимости между несколькими величинами использовали корреляционный анализ по Пирсону – при нормальных распределениях, в случае типа распределения данных, отличающегося от нормального, использовался корреляционный анализ по Спирмену.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Связь метаболического синдрома и его компонентов с основными гематологическими показателями и вязкостью крови

Для проведения начального дискриптивного анализа гематологических показателей в зависимости от наличия МС было проведено сравнение данных развернутого общего анализа крови между группами с МС и без МС с использованием t-критерия Стьюдента (таблица 9).

Таблица 9 - Показатели развернутого общего анализа крови в зависимости от наличия метаболического синдрома

Показатели	без МС (n=625)	с МС (n=214)	p
Hb	128,20 (18,09)	133,99 (17,80)	<0.001
Ht	0,41 (0,05)	0,42 (0,05)	<0.001
RBC	4,68 (0,49)	4,83 (0,49)	<0.001
WBC	5,82 (1,41)	6,26 (1,71)	<0.001
PLT	254,56 (61,51)	260,18 (66,84)	0,259
MCV	87,48 (6,92)	87,82 (6,30)	0,533
MCH	27,47 (2,86)	27,92 (3,58)	0,061
MCH_C	313,05 (14,77)	315,83 (15,27)	0,019
RDW_SD	46,04 (3,59)	46,26 (3,02)	0,429
RDW_CV	0,14 (0,02)	0,14 (0,01)	0,549
PDW	13,07 (2,18)	12,97 (2,00)	0,533
MPV	10,14 (0,95)	10,06 (1,01)	0,330

При сравнении рутинных гематологических показателей между группами с МС и без МС отмечаются статистически значимые различия. Так, уровни Hb, Ht, количество RBC, WBC и MCH_C были выше у пациентов с МС.

Для проведения описательного анализа гематологических показателей в зависимости от наличия НУО было проведено сравнение данных развернутого общего анализа крови между группами с нормогликемией, с предиабетом и СД 2 типа с использованием дисперсионного анализа ANOVA (таблица 10).

Показатели крови также изменялись в зависимости от наличия НУО. Уровни Hb и Ht имели тенденцию к снижению в группе с НГН и НТГ, но повышались при развитии СД 2 типа. Количество RBC и WBC статистически значимо повышалось как в группе с предиабетом, так и в группе с СД 2 типа. Однако, эритроцитарные индексы MCV, MCH, RDW_SD, MCH_C при присоединении НУО снижались. Что свидетельствует о тенденции к снижению насыщаемости Hb и функциональной способности RBC у пациентов с НУО, несмотря на повышение их количества. Более подробно изменения показателей крови в зависимости от НУО будут описаны в главе 3.2

У пациентов с МС также отмечалось повышение количества PLT и тромбоцитраных индексов, в частности, относительной ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) и среднего объема тромбоцитов (MPV), что было показано в аналогичном исследовании Farah R., рассматривающего MPV в качестве простого и важного индикатора воспаления при МС [146].

Таблица 10 - Показатели развернутого общего анализа крови в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена

Показатели	ГКН <5,6 или ППГ<7,8 ммоль/л (n=625)	ГКН ≥5,6 и < 6,9 или ППГ 7,8-11,1 ммоль/л (n=166)	СД 2 типа ГКН≥7,0 или ППГ≥11,10 ммоль/л (n=48)	р для тренда
Hb, г/л	130,56 (17,79)	126,01 (19,92)	133,90 (18,06)	0,006
Ht	0,41 (0,05)	0,40 (0,05)	0,42 (0,04)	0,009
RBC, *10 ¹² /л	4,71 (0,51)	4,72 (0,47)	4,92 (0,40)	0,018
WBC, *10 ⁹ /л	5,85 (1,52)	6,16 (1,58)	6,22 (1,55)	0,031
PLT, *10 ⁹ /л	252,25 (59,71)	271,42 (69,64)	255,69 (75,55)	0,003
MCV, фл	88,12 (6,40)	85,65 (7,72)	86,13 (6,67)	<0,001
MCH, пг	27,79 (2,61)	26,87 (4,39)	27,23 (3,10)	0,003
MCH_C, г/л	314,57 (13,97)	310,52 (17,76)	315,16 (17,64)	0,009
RDW_SD, фл	46,21 (3,28)	45,62 (3,98)	45,16 (2,78)	0,026
RDW_CV	0,14 (0,02)	0,14 (0,02)	0,14 (0,02)	0,196
PDW	13,13 (2,23)	12,57 (1,79)	13,37 (2,33)	0,007
MPV, фл	10,01 (0,97)	9,88 (0,92)	10,22 (1,04)	0,003
Примечание - р для тренда при сравнении 3-х групп (ANOVA)				

Так как выявленные различия могут быть обусловлены влиянием других вмешивающихся конфаундинг факторов для оценки связи гематологических показателей с МС и его компонентами был проведен многомерный логистический регрессионный анализ. В качестве зависимых переменных использовались МС и его отдельные компоненты в виде дихотомических переменных. В качестве факторов в регрессионную модель вводились показатели развернутого анализа крови, коррекция проводилась на ИМТ и на блок социально-демографических факторов, включающий пол, возраст, этническую принадлежность, курение, употребление алкоголя. Для каждого гематологического показателя рассчитывалась отдельная регрессионная модель. Ввиду негауссового распределения гематологических показателей они вводились в регрессионную модель не как непрерывные переменные, а виде

квартилей, распределение по квартилям согласно данным описательной статистики показано в таблице 11.

Таблица 11 – Квартили основных гематологических показателей

Показатели	1-квартиль (Q1)	2-квартиль (Q2)	3-квартиль (Q3)	4-квартиль (Q4)
Hb, г/л	≤120	121-130	131-142	≥143
Ht	≤ 0,38	0,39-0,40	0,41-0,44	≥ 0,45
RBC, *10 ¹² /л	≤ 4,35	4,36-4,67	4,68-5,04	≥ 5,05
WBC, *10 ⁹ /л	≤ 4,90	4,91-5,60	5,61-6,90	≥ 6,91
PLT, *10 ⁹ /л	≤ 213,00	213,01-249,00	249,01-293,00	≥ 293,01
MCV, фл	≤85,29	85,30-88,69	88,70-91,69	≥91,70
MCH, пг	≤26,79	26,80-28,19	28,20-29,39	≥29,40
MCH_C, г/л	≤306,99	307,00-316,99	317,00-322,99	≥323,00
RDW_SD, фл	≤44,29	44,30-45,99	46,00-47,79	≥47,80
RDW_CV	≤0,128	0,129-0,132	0,133-0,140	≥0,141

В результате нескорректированного регрессионного анализа была выявлена статистически значимая положительная ассоциация между шансами наличия МС и уровнями Hb, Ht, количеством RBC, WBC (таблица 12).

Таблица 12 - Оценка связи между показателями крови и метаболическим синдромом (результаты бинарной логистической регрессии: нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ))

Метаболический синдром да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	сОШ*	95% ДИ	сОШ**	95% ДИ
1	2	3	4	5	6	7
Hb	p<0,001		p=0,001		p=0,109	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,34	0,83; 2,17	0,78	0,46; 1,32	0,68	0,39; 1,18
Q3	2,19	1,37; 3,53	1,10	0,65; 1,85	0,89	0,51; 1,56
Q4	2,78	1,75; 4,42	2,54	1,41; 4,56	1,54	0,83; 2,88
Ht	p<0,001		p=0,012		p=0,129	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,48	0,92; 2,40	0,98	0,58; 1,64	1,03	0,59; 1,79
Q3	1,93	1,23; 3,03	1,12	0,69; 1,83	0,99	0,59; 1,67
Q4	2,58	1,67; 4,00	2,12	1,24; 3,64	1,47	0,83; 2,61
RBS	p<0,001		p=0,001		p=0,035	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,78	1,09; 2,86	1,34	0,80; 2,26	1,15	0,66; 1,99

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6	7
Q3	1,83	1,14; 2,96	1,46	0,87; 2,44	1,21	0,70; 2,11
Q4	2,89	1,82; 4,60	2,53	1,48; 4,31	1,86	1,06; 3,27
WBS	p<0,001		p<0,001		p=0,043	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,23	0,76; 1,99	1,10	0,69; 1,84	0,89	0,52; 1,56
Q3	2,16	1,38; 3,40	2,00	1,23; 3,27	1,47	0,87; 2,50
Q4	2,08	1,31; 3,31	2,08	1,26; 3,44	1,49	1,04; 2,55
PLT	p=0,390		p=0,103		p=0,409	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,76	0,48; 1,19	0,89	0,54; 1,46	0,82	0,48; 1,38
Q3	1,13	0,73; 1,73	1,33	0,82; 2,16	1,07	0,63; 1,78
Q4	1,08	0,70; 1,66	1,35	0,83; 2,19	1,15	0,68; 1,93
MCV	p=0,383		p=0,401		p=0,646	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,96	0,61; 1,51	0,85	0,52; 1,40	0,86	0,51; 1,47
Q3	1,29	0,84; 1,99	0,90	0,58; 1,45	0,93	0,56; 1,56
Q4	1,12	0,72; 1,73	0,79	0,49; 1,28	0,85	0,50; 1,45
MCH	p=0,065		p=0,669		p=0,670	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,35	0,85; 2,13	1,17	0,71; 1,92	1,09	0,64; 1,84
Q3	1,33	0,84; 2,09	0,99	0,60; 1,62	0,90	0,53; 1,53
Q4	1,58	1,01; 2,47	1,18	0,72; 1,93	1,19	0,70; 2,03
MCH_C	p=0,006		p=0,073		p=0,195	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,99	0,62; 1,59	0,80	0,48; 1,33	0,69	0,40; 1,19
Q3	1,36	0,86; 2,15	1,08	0,66; 1,79	0,99	0,57; 1,67
Q4	1,72	1,10; 2,69	1,42	0,86; 2,35	1,23	0,71; 2,11
RDW_SD	p=0,827		p=0,172		p=0,281	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,33	0,86; 2,07	1,22	0,75; 1,96	1,36	0,81; 2,29
Q3	1,05	0,67; 1,64	0,83	0,51; 1,35	0,77	0,46; 1,28
Q4	1,09	0,70; 1,70	0,75	0,46; 1,22	0,84	0,50; 1,41
RDW_CV	p=0,685		p=0,864		p=0,863	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,00	0,63; 1,59	0,74	0,45; 1,23	0,76	0,44; 1,30
Q3	0,98	0,62; 1,54	0,77	0,47; 1,28	0,73	0,43; 1,23
Q4	1,11	0,70; 1,76	0,90	0,54; 1,50	0,93	0,54; 1,61
*сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение, употребление алкоголя; ** коррекция на ИМТ						

Прямо пропорциональная связь между указанными показателями сохранялась после коррекции на социально-демографические факторы, но после коррекции на ИМТ статистически значимая положительная связь сохранялась только между шансами наличия МС и количеством RBC, WBC.

При этом отмечалось снижение коэффициентов регрессии. Так, если шансы наличия МС с учетом влияния социально-демографических факторов у пациентов с высшей квартилью RBC повышались в 2,53 раза (ДИ:1,48; 4,83), то после коррекции на ИМТ данный показатель снизился до 1,86 (ДИ:1,06; 3,27). Шансы наличия МС с учетом влияния социально-демографических факторов у пациентов с высшей квартилью WBC повышались в 2,08 раза (ДИ:1,26; 3,44), а после коррекции на ИМТ данный показатель снизился до 1,49 (ДИ:1,04; 2,55). Между шансами наличия МС и эритроцитарными индексами статистически значимых связей выявлено не было.

Для выявления факторов, наряду с ИМТ, объясняющих связь между МС и гематологическими показателями, был проведен аналогичный регрессионный анализ между рутинными гематологическими показателями и отдельными компонентами МС. При нескорректированном анализе была выявлена связь между шансами наличия АО и Hb, Ht, RBC, WBC, PLT (таблица 13). Но после коррекции на социально-демографические факторы и ИМТ статистически значимая связь сохранилась с такими показателями, как RBC (сОШ=2,30; ДИ: 1,05; 5,04), WBC (сОШ=1,85; ДИ: 1,02; 3,06). Между эритроцитарными индексами и шансами наличия АО статистически значимых связей выявлено не было.

Таблица 13 - Оценка связи между показателями крови и абдоминальным ожирением (результаты бинарной логистической регрессии: нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ))

Абдоминальное ожирение да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	сОШ*	95% ДИ	сОШ**	95% ДИ
1	2	3	4	5	6	7
Hb	p<0,001		p<0,001		p=0,106	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	2,02	1,35; 3,03	1,48	0,96; 2,29	1,32	0,72; 2,40
Q3	2,86	1,82; 4,49	1,90	1,16; 3,13	1,56	0,79; 3,06
Q4	2,35	1,53; 3,61	4,49	2,35; 8,57	1,88	0,77; 4,58
Ht	p<0,001		p<0,001		p=0,070	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,74	1,14; 2,65	1,24	0,79; 1,96	1,21	0,65; 2,24
Q3	2,66	1,73; 4,10	1,95	1,22; 3,13	1,67	0,87; 3,20
Q4	2,23	1,47; 3,38	3,54	1,95; 6,42	1,85	0,83; 4,11
RBS	p<0,001		p<0,001		P=0,028	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	2,02	1,32; 3,08	1,69	1,07; 2,66	2,44	1,30; 4,57
Q3	1,99	1,31; 3,02	1,91	1,21; 3,01	1,70	0,89; 3,23
Q4	2,44	1,58; 3,78	3,92	2,18; 7,05	2,30	1,05; 5,04
WBS	p<0,001		p<0,001		p=0,042	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6	7
Q2	1,33	0,89; 1,99	1,33	0,86; 2,06	0,73	0,40; 1,35
Q3	2,20	1,43; 3,38	2,29	1,43; 3,67	1,25	0,66; 2,37
Q4	2,66	1,68; 4,22	2,86	1,74; 4,69	1,85	1,02; 3,60
PLT	p=0,006		p=0,003		p=0,405	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,18	0,78; 1,77	1,30	0,83; 2,03	1,09	0,59; 2,02
Q3	2,14	1,37; 3,35	2,49	1,52; 4,08	2,03	1,05; 3,96
Q4	1,55	1,01; 2,37	1,75	1,09; 2,80	1,09	0,57; 2,09
MCV	p=0,375		p=0,518		p=0,843	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,09	0,71; 1,66	1,08	0,68; 1,72	0,96	0,51; 1,83
Q3	1,32	0,86; 2,05	1,03	0,64; 1,66	1,35	0,70; 2,60
Q4	1,15	0,75; 1,76	0,86	0,54; 1,38	0,84	0,44; 1,61
MCH	p=0,023		p=0,188		p=0,568	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,37	0,89; 2,11	1,26	0,79; 2,01	1,09	0,57; 2,06
Q3	1,28	0,84; 1,97	1,11	0,69; 1,78	0,95	0,49; 1,82
Q4	1,31	0,85; 2,01	1,04	0,65; 1,68	0,85	0,44; 1,64
MCH_C	p=0,146		p=0,184		p=0,550	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,42	0,93; 2,17	1,23	0,78; 1,96	1,10	0,56; 1,99
Q3	1,55	1,00; 2,41	1,38	0,85; 2,24	0,89	0,46; 1,72
Q4	1,37	0,89; 2,11	1,38	0,84; 2,27	0,84	0,42; 1,70
RDW_SD	p=0,214		p=0,576		p=0,337	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,97	0,63; 1,48	0,85	0,53; 1,35	1,37	0,72; 2,61
Q3	1,29	0,83; 1,99	1,04	0,63; 1,61	1,17	0,61; 2,25
Q4	1,24	0,98; 1,91	0,83	0,52; 1,34	1,42	0,75; 2,71
RDW_CV	p=0,540		p=0,741		p=0,513	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,84	0,54; 1,31	0,61	0,37; 0,99	0,56	0,29; 1,11
Q3	1,27	0,80; 2,01	0,96	0,58; 1,58	0,92	0,47; 1,80
Q4	0,99	0,63; 1,57	0,75	0,45; 1,25	1,02	0,52; 2,00
* сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение, употребление алкоголя; ** коррекция на ИМТ						

При оценке связи между показателями крови и АГ в результате нескорректированного анализа была выявлена связь между шансами наличия АГ и Ht, RBC, WBC (таблица 14). Но после коррекции на социально-демографические факторы и ИМТ статистически значимая связь ни с одним из рассматриваемых показателей не сохранялась. Между эритроцитарными индексами и шансами наличия АГ статистически значимых связей также выявлено не было.

Таблица 14 - Оценка связи между показателями крови и артериальной гипертензией (результаты бинарной логистической регрессии: нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами

Артериальная гипертензия да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	сОШ*	95% ДИ	нОШ**	95% ДИ
1	2	3	4	5	6	7
Hb	p<0,001		p=0,109		p=0,837	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,31	0,21; 0,46	0,53	0,30; 0,92	0,79	0,49; 1,27
Q3	0,48	0,33; 0,71	0,47	0,27; 0,80	0,69	0,42; 1,14
Q4	0,62	0,42; 0,92	0,44	0,26; 0,75	1,26	0,70; 2,29
Ht	p<0,001		p<0,001		p=0,432	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,10	0,74; 1,65	0,69	0,44; 1,09	0,68	0,42; 1,10
Q3	1,67	1,15; 2,44	0,83	0,53; 1,28	0,70	0,42; 1,10
Q4	2,66	1,82; 3,89	1,47	1,01; 2,44	1,08	0,63; 1,84
RBS	p<0,001		p=0,004		p=0,069	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,11	0,75; 1,66	0,83	0,53; 1,31	0,72	0,44; 1,16
Q3	1,43	0,97; 2,11	1,00	0,64; 1,57	0,83	0,51; 1,34
Q4	3,08	2,07; 4,59	2,26	1,37; 3,73	1,73	1,03; 2,91
WBS	p<0,001		p=0,002		p=0,168	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,24	0,84; 1,84	1,12	0,72; 1,75	0,91	0,57; 1,46
Q3	1,81	1,23; 2,66	1,54	0,99; 2,40	1,09	0,68; 1,75
Q4	1,96	1,32; 2,92	1,92	1,22; 3,03	1,34	0,82; 2,17
PLT	p=0,887		p=0,087		p=0,602	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,88	0,58; 1,26	1,08	0,69; 1,69	0,96	0,60; 1,54
Q3	1,06	0,73; 1,56	1,41	0,90; 2,22	1,11	0,68; 1,79
Q4	0,96	0,65; 1,41	1,39	0,88; 2,19	1,09	0,67; 1,76
MCV	p=0,594		p=0,034		p=0,050	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,79	0,53; 1,16	0,59	0,37; 0,93	0,55	0,34; 0,89
Q3	1,41	0,96; 2,07	0,87	0,56; 1,36	0,88	0,54; 1,42
Q4	0,92	0,63; 1,35	0,52	0,33; 0,82	0,51	0,31; 0,82
MCH	p=0,014		p=0,917		p=0,115	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,24	0,84; 1,83	0,93	0,59; 1,45	0,85	0,53; 1,38
Q3	1,16	0,79; 1,71	0,69	0,44; 1,08	0,64	0,39; 1,03
Q4	1,36	0,92; 2,00	0,73	0,46; 1,17	0,72	0,44; 1,17
MCH_C	p=0,015		p=0,923		p=0,454	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,99	0,67; 1,46	0,71	0,45; 1,12	0,63	0,39; 1,03
Q3	1,38	0,93; 2,06	0,95	0,60; 1,50	0,83	0,51; 1,36
Q4	1,48	0,99; 2,19	0,87	0,54; 1,41	0,73	0,44; 1,21

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6	7
RDW_SD	p=0,439		p=0,256		p=0,398	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,91	0,61; 1,34	0,74	0,47; 1,16	0,80	0,50; 1,29
Q3	1,14	0,78; 1,67	0,89	0,57; 1,38	0,85	0,54; 1,36
Q4	1,12	0,76; 1,67	0,74	0,47; 1,16	0,81	0,51; 1,30
RDW_CV	p=0,168		p=0,253		p=0,223	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,12	0,75; 1,68	0,80	0,50; 1,28	0,82	0,50; 1,34
Q3	1,26	0,84; 1,88	1,06	0,67; 1,67	1,04	0,64; 1,69
Q4	1,30	0,86; 1,96	1,18	0,73; 1,90	1,24	0,75; 2,07
* сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение, употребление алкоголя; ** коррекция на ИМТ						

При оценке связи между показателями крови и ГиперТГ в результате нескорректированного анализа была выявлена связь между шансами наличия ГиперТГ и Ht, Hb (таблица 15). Однако после коррекции на социально-демографические факторы и ИМТ статистически значимая связь с рассматриваемыми показателями не сохранялась. В результате скорректированного анализа между эритроцитарными индексами и шансами наличия ГиперТГ статистически значимых связей выявлено не было.

Таблица 15 - Оценка связи между показателями крови и гипертриглицеридемией (результаты бинарной логистической регрессии: нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ))

Гипертриглицеридемия да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	сОШ*	95% ДИ	сОШ**	95% ДИ
1	2	3	4	5	6	7
Hb	p=0,001		p=0,135		p=0,393	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,11	0,64; 1,90	0,87	0,50; 1,53	0,83	0,47; 1,46
Q3	1,70	1,00; 2,88	1,18	0,67; 2,07	1,08	0,61; 1,89
Q4	2,09	1,25; 3,49	1,48	0,80; 2,74	1,21	0,65; 2,26
Ht	p<0,001		p=0,177		p=0,259	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,49	0,87; 2,56	1,28	0,74; 2,23	1,29	0,74; 2,26
Q3	1,56	0,93; 2,61	1,18	0,69; 2,01	1,10	0,64; 1,88
Q4	2,21	1,35; 3,61	1,57	0,88; 2,79	1,35	0,75; 2,42
RBS	p=0,060		p=0,683		p=0,771	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,38	0,81; 2,34	1,25	0,73; 2,16	1,15	0,67; 1,99

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5	6	7
Q3	1,56	0,93; 2,61	1,23	0,72; 2,10	1,15	0,69; 1,98
Q4	1,63	0,97; 2,73	1,13	0,64; 2,00	1,21	0,72; 2,03
WBS	p=0,108		p=0,272		p=0,668	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,16	0,69; 1,94	1,04	0,62; 1,77	0,95	0,56; 1,63
Q3	1,29	0,77; 2,14	1,11	0,65; 1,87	0,96	0,55; 1,62
Q4	1,50	0,90; 2,50	1,33	0,79; 2,25	1,13	0,66; 1,92
PLT	p=0,716		p=0,282		p=0,547	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,16	0,70; 1,92	1,33	0,79; 2,25	1,26	0,74; 2,13
Q3	1,43	0,87; 2,35	1,68	0,10; 2,82	1,48	0,87; 2,49
Q4	1,02	0,61; 1,72	1,26	0,73; 2,18	1,13	0,65; 1,95
MCV	p=0,111		p=0,562		p=0,509	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,42	0,83; 2,44	1,27	0,73; 2,21	1,30	0,75; 2,27
Q3	2,15	1,29; 3,59	1,75	1,03; 2,96	1,80	1,06; 3,06
Q4	1,38	0,80; 2,37	1,09	0,62; 1,90	1,11	0,63; 1,95
MCH	p=0,023		p=0,170		p=0,227	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,94	1,13; 3,34	1,83	1,05; 3,19	1,79	1,02; 3,13
Q3	1,93	1,12; 3,32	1,59	0,91; 2,78	1,56	0,89; 2,73
Q4	1,83	1,06; 3,15	1,41	0,80; 2,50	1,41	0,79; 2,50
MCH_C	p=0,004		p=0,061		p=0,106	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,53	0,88; 2,56	1,38	0,79; 2,45	1,33	0,75; 2,35
Q3	1,59	0,91; 2,79	1,34	0,75; 2,38	1,26	0,71; 2,26
Q4	2,26	1,32; 3,86	1,79	1,02; 3,16	1,67	0,94; 2,96
RDW_SD	p=0,734		p=0,265		p=0,333	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,38	0,84; 2,26	1,31	0,79; 2,18	1,38	0,82; 2,32
Q3	1,29	0,79; 2,13	1,15	0,69; 1,92	1,13	0,67; 1,89
Q4	0,83	0,49; 1,41	0,67	0,39; 1,17	0,71	0,41; 1,25
RDW_CV	p=0,083		p=0,044		p=0,057	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,06	0,64; 1,74	0,89	0,53; 1,50	0,92	0,54; 1,54
Q3	0,86	0,52; 1,43	0,76	0,45; 1,27	0,75	0,44; 1,27
Q4	0,66	0,39; 1,14	0,59	0,33; 1,03	0,60	0,34; 1,05
* сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение, употребление алкоголя; ** коррекция на ИМТ						

При оценке связи между показателями крови и НУО в результате нескорректированного анализа была выявлена связь между шансами наличия НУО и Ht, RBC, WBC, PLT (таблица 16). После коррекции на социально-демографические факторы и ИМТ статистически значимая связь сохранилась с

такими показателями, как RBC (сОШ=2,11; ДИ:1,23; 3,64), WBC (сОШ=1,64; ДИ:1,01; 2,71). Связь между эритроцитарными индексами и шансами наличия НУО будет рассмотрена в следующей главе.

Таблица 16 - Оценка связи между показателями крови и нарушениями углеводного обмена (результаты бинарной логистической регрессии: нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами

Нарушения углеводного обмена да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	сОШ*	95% ДИ	сОШ**	95% ДИ
Hb		p=0,689		p=0,772		p=0,312
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,68	0,43; 1,07	0,43	0,27; 0,70	0,41	0,24; 0,66
Q3	1,30	0,84; 2,00	0,75	0,46; 1,21	0,67	0,42; 1,09
Q4	0,88	0,56; 1,38	0,80	0,46; 1,40	0,63	0,35; 1,12
Ht		p<0,001		p=0,447		p=0,191
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,75	0,47; 1,20	0,50	0,31; 0,83	0,51	0,31; 0,83
Q3	1,16	0,76; 1,75	0,74	0,47; 1,16	0,69	0,44; 1,09
Q4	0,92	0,60; 1,42	0,81	0,48; 1,37	0,69	0,40; 1,17
RBS		p=0,006		p=0,002		p=0,009
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	2,23	1,38; 3,59	1,80	1,10; 2,95	1,64	1,00; 2,71
Q3	1,95	1,20; 3,15	1,78	1,08; 2,93	1,72	1,03; 2,86
Q4	2,19	1,36; 3,53	2,35	1,38; 4,02	2,11	1,23; 3,64
WBS		p=0,001		p=0,001		p=0,009
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,20	0,74; 1,94	0,53	0,32; 0,86	1,07	0,64; 1,77
Q3	2,16	1,38; 3,40	0,60	0,38; 0,97	1,92	1,18; 3,12
Q4	1,85	1,16; 2,95	1,14	0,73; 1,78	1,64	1,01; 2,71
PLT		p=0,022		p=0,021		p=0,068
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,69	0,43; 1,12	0,73	0,44; 1,20	0,70	0,42; 1,15
Q3	1,28	0,82; 1,98	1,31	0,82; 2,09	1,17	0,73; 1,88
Q4	1,41	0,91; 2,17	1,48	0,93; 2,36	1,35	0,84; 2,15

* сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение, употребление алкоголя; ** коррекция на ИМТ

В результате многомерного регрессионного анализа были выявлена связь между гематологическими показателями и шансами наличия МС. Коррекция на потенциальные конфандинг-факторы показала, что изменения в показателях крови обусловлены прежде всего ИМТ, так как статистически значимые связи по многим показателям после коррекции на ИМТ не сохранялись. Однако, было обнаружено, что существует положительная статистически значимая связь

между количеством RBC, WBC и шансами наличия MC, АО и НУО независимо от социально-демографических факторов и ИМТ.

Таблица 17 - Оценка связи между показателями крови и метаболическим синдромом у женщин: результаты бинарной логистической регрессии нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ)

Метаболический синдром да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	сОШ*	95% ДИ	сОШ**	95% ДИ
Hb	p<0,001		p=0,048		p=0,171	
Q1	1,00	Reference		Reference	1,00	Reference
Q2	1,51	0,91; 2,50	0,71	0,40; 1,25	0,64	0,35; 1,16
Q3	2,23	1,33; 3,72	0,89	0,49; 1,61	0,80	0,44; 1,48
Q4	7,14	3,64; 14,01	2,67	1,23; 5,81	1,96	0,89; 4,30
Ht	p<0,001		p<0,001		p=0,065	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,50	0,91; 2,49	0,86	0,48; 1,52	0,87	0,48; 1,58
Q3	1,96	1,21; 3,20	0,90	0,51; 1,56	0,85	0,48; 1,49
Q4	4,35	2,35; 8,07	1,66	0,82; 3,34	1,43	0,70; 2,94
RBS	p<0,001		p=0,022		p=0,042	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,57	0,95; 2,59	1,11	0,64; 1,94	0,98	0,54; 1,75
Q3	1,50	0,87; 2,58	1,18	0,65; 2,14	1,15	0,62; 2,11
Q4	5,03	2,77; 9,14	2,31	1,20; 4,48	1,97	1,10; 3,87
WBS	p=0,003		p=0,012		p=0,031	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,37	0,80; 2,36	1,29	0,71; 2,35	1,19	0,64; 2,22
Q3	2,12	1,25; 3,60	1,89	1,06; 3,40	1,71	0,93; 3,15
Q4	2,01	1,17; 3,44	1,96	1,07; 3,57	1,81	1,07; 3,41
PLT	p=0,070		p=0,074		p=0,150	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,80	0,44; 1,44	0,76	0,39; 1,46	0,73	0,37; 1,44
Q3	1,47	0,86; 2,53	1,38	0,75; 2,55	1,15	0,61; 2,16
Q4	1,36	0,80; 2,31	1,41	0,77; 2,58	1,33	0,72; 2,49

* сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя; ** коррекция на ИМТ

Для уточнения выраженности обнаруженных связей в зависимости от пола был проведен регрессионный анализ отдельно для мужчин и женщин [147]. Результаты многомерного логистического регрессионного анализа у женщин указывают на наличие статистически значимой прямо пропорциональной связи между уровнем Ht, RBC, WBC и наличием MC. При этом выявленные связи сохраняются после коррекции на социально-демографические факторы (таблица 17). Однако после дополнительной коррекции на ИМТ связь

сохранилась между шансами наличия МС и RBC (сОШ=1,97; ДИ: 1,10; 3,87), WBC (сОШ=1,81; ДИ:1,07; 3,41).

Таблица 18 - Оценка связи между показателями крови и метаболическим синдромом у мужчин: результаты бинарной логистической регрессии: нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами

Метаболический синдром да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	сОШ*	95% ДИ	сОШ**	95% ДИ
Hb	p=0,647		p=0,290		p=0,556	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,36	0,07; 1,93	0,30	0,05; 1,81	0,25	0,03; 1,82
Q3	1,22	0,31; 4,74	0,95	0,23; 3,99	1,06	0,21; 5,33
Q4	0,89	0,26; 3,04	1,02	0,27; 3,79	0,82	0,19; 3,58
Ht	p=0,004		p<0,001		p=0,095	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,40	0,22; 9,12	0,67	0,09; 4,89	0,71	0,08; 6,10
Q3	1,68	0,52; 5,48	1,38	0,41; 4,67	1,38	0,36; 5,30
Q4	1,78	0,63; 5,01	1,88	0,64; 5,57	1,32	0,41; 4,26
RBS	p=0,454		p=0,122		p=0,492	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	9,58	1,61; 56,95	8,10	1,24; 53,06	6,64	0,85; 52,16
Q3	3,83	1,02; 14,40	3,29	0,84; 12,88	2,58	0,60; 11,17
Q4	2,88	0,81; 10,16	3,74	1,01; 13,88	2,45	0,60; 9,93
WBS	p=.027		p=0,065		p=0,218	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,84	0,30; 2,37	0,85	0,29; 2,49	0,51	0,15; 1,72
Q3	2,07	0,82; 5,20	1,82	0,68; 4,86	1,20	0,41; 3,57
Q4	2,09	0,81; 5,35	1,94	0,72; 5,22	1,27	0,43; 3,82
PLT	p=0,387		p=0,594		p=0,451	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,79	0,39; 1,63	0,93	0,43; 2,02	0,87	0,37; 2,03
Q3	0,70	0,31; 1,58	0,82	0,34; 1,98	0,73	0,28; 1,85
Q4	0,75	0,29; 1,88	0,81	0,31; 2,13	0,87	0,30; 2,50

*сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя; ** коррекция на ИМТ

Результаты многомерного логистического регрессионного анализа у мужчин (таблица 18) после коррекции на возраст, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя указывают на наличие статистически значимой прямо пропорциональной связи между уровнем Ht и наличием МС. После дополнительной коррекции на ИМТ статистической значимости выявить не удалось ввиду недостаточной статистической мощности (сОШ=1.32, ДИ=0.41-4.26; p для тренда=0,095). Между количеством RBC, WBC, PLT и шансами наличия МС у мужчин статистически значимых связей

не было выявлено. Выявленные данные свидетельствуют, что связь между гематологическими показателями и МС была более выражена у женщин.

Данные, полученные нами при изучении связи между количеством RBC и WBC и наличием МС у женщин, в целом сопоставимы с результатами предыдущих исследований, тогда как результаты, полученные у мужчин неоднозначны. Так в поперечном исследовании, проведенном в Японии с участием 469 человек количество RBC было статистически значимо выше как у женщин с МС, так и у мужчин с МС по сравнению с лицами без МС [23, р. 711]. Lohsoonthorn V. С соавт. при изучении связи между гематологическими показателями и МС в поперечном исследовании 1314 пациентов выявили прямо пропорциональные связи между количеством WBC и МС у мужчин и женщин [24, р. 146]. При этом коррекция проводилась только на возраст, пол и курение, тогда как в нашем исследовании коррекция проводилась на употребление алкоголя, этническую принадлежность и ИМТ. Выявленные связи между количеством RBC и наличием МС могут быть объяснены развитием ИР при МС, так как по результатам лабораторных исследований инсулин и факторы роста инсулина I и II стимулируют эритропоэз [148]. По мнению ученых, МС характеризуется длительным субклиническим воспалением, приводящим к активации WBC и эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, может приводить к активации тромбоцитов и образованию тромбов [149].

В целом результаты нашего исследования находятся в соответствии с данными предыдущих исследований, свидетельствующих о наличии прямо пропорциональных связей между гематологическими показателями и МС.

Выявленные нами ассоциации между гематологическими параметрами МС, а также согласование наших результатов с данными предыдущих исследований дает возможность уточнить патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с МС. В Казахстане в связи с высокой распространенностью МС и ССЗ вопрос ранней диагностики МС и его возможных осложнений особенно важен. Повышение диагностической ценности широко используемых на уровне первичного медицинского звена гематологических показателей позволит практикующим врачам на ранних этапах принимать превентивные меры по предупреждению сердечно-сосудистых осложнений МС.

3.1.1 Связь между гематологическими показателями и липидным профилем

Нарушения липидного обмена признаны одним из факторов развития ССЗ и их осложнений. В связи с этим была исследована связь между рутинными гематологическими показателями и показателями липидного профиля. В данном анализе были использованы результаты 830 человек, так как как пациенты без данных по общему анализу крови, по какому-либо из социально-

демографических факторов и по какому-либо из показателей липидного обмена были исключены из анализа.

Таблица 19 – Показатели липидного профиля в зависимости от уровня гемоглобина

Липидный профиль (ммоль/л)	Гемоглобин				p
	Q1 (n=207)	Q2 (n=228)	Q3 (n=195)	Q4 (n=200)	
ОХС	4,75 (0,91)	4,95 (0,86)	5,03 (0,87)	5,02 (0,89)	0,005
ТГ	1,33 (0,46)	1,35 (0,45)	1,41 (0,45)	1,50 (0,60)	0,002
ХС ЛПВП	1,52 (0,36)	1,50 (0,26)	1,51 (0,29)	1,47 (0,32)	0,338
ХС ЛПНП	2,62 (0,79)	2,81 (0,91)	2,89 (0,88)	2,86 (0,89)	0,008
ХС ЛПОНП	0,63 (0,27)	0,61 (0,21)	0,64 (0,22)	0,68 (0,27)	0,041
Примечание - p для тренда при сравнении 4-х групп (ANOVA)					

Все обследованные были разделены на 4 группы, согласно выявленным при описательной статистике квартилям уровней Hb и Ht. Средние значения ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП были сравнены с помощью дисперсионного анализа ANOVA, результаты которого были нами ранее опубликованы [150]. В результате дисперсионного анализа (таблица 19) было выявлено, что уровни ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП статистически значимо повышаются по мере повышения уровня Hb. ХС ЛПВП, напротив, имеет тенденцию к снижению, хотя различия статистически не значимы.

Таблица 20 – Показатели липидного профиля в зависимости от уровня гематокрита

Липидный профиль (ммоль/л)	Гематокрит				p
	Q1 (n=242)	Q2 (n=175)	Q3 (n=208)	Q4 (n=205)	
ОХС	4,75 (0,91)	4,95 (0,86)	5,03 (0,87)	5,02 (0,89)	0,005
ТГ	1,33 (0,46)	1,35 (0,45)	1,41 (0,45)	1,50 (0,60)	0,002
ХС ЛПВП	1,52 (0,34)	1,48 (0,27)	1,52 (0,31)	1,46 (0,29)	0,073
ХС ЛПНП	2,62 (0,78)	2,87 (0,95)	2,87 (0,89)	2,87 (0,87)	0,004
ХС ЛПОНП	0,62 (0,25)	0,62 (0,23)	0,64 (0,22)	0,68 (0,26)	0,063
Примечание – p для тренда при сравнении 4-х групп (ANOVA)					

При анализе показателей липидограммы в зависимости от уровня Ht также выявлено статистически значимое повышение уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП по мере повышения значений Ht (таблица 20).

В дополнение к полученным результатам нами также были определены уровни аполипопротеина А1 (Аро-А1) и аполипопротеина В (Аро-В) у 381 пациентов. При сравнении уровней Аро-А1 и Аро-В в зависимости от квартилей Hb и Ht были получены следующие результаты (таблица 21).

Таблица 21 – Средние значения аполипопротеинов в зависимости от уровней гемоглобина и гематокрита

Квартили Hb и Ht	Hb		Ht	
	Аро-А1	Аро-В	Аро-А1	Аро-В
Q1	1,99 (0,43)	1,29(0,41)	2,05 (0,56)	1,30 (0,41)
Q2	2,17 (0,53)	1,55 (0,47)	2,09 (0,41)	1,52 (0,47)
Q3	2,04 (0,39)	1,50 (0,39)	2,04 (0,39)	1,50 (0,39)
Q4	1,87 (0,42)	1,57 (0,46)	1,90(0,42)	1,58 (0,45)
p	<0,001	0,001	0,020	0,004
Примечание – p для тренда при сравнении 4-х групп (ANOVA)				

Уровень Аро-А1 имеет небольшую тенденцию к повышению у лиц со второй квартилью Hb и Ht, но у лиц с четвертой квартилью он статистически значимо снижается. Напротив, уровень Аро-В повышается по мере повышения значений Hb и Ht, достигая максимума у лиц с высшей квартилью изучаемых показателей. Полученные данные подтверждают результаты сравнения уровней липопротеинов в зависимости от квартилей Hb и Ht.

Таблица 22 – Результаты корреляционного анализа между показателями крови и липидным профилем

Липидный профиль	Показатели крови											
	Hb		Ht		RBC		MCV		MCH_C		RDW_SD	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
ОХС	0,14	<0,001	0,14	<0,001	0,05	0,163	0,14	<0,001	0,11	0,002	0,11	0,002
ТГ	0,13	<0,001	0,12	<0,001	0,10	0,005	0,05	0,156	0,10	0,005	0,04	0,256
ХС ЛПВП	-0,05	0,142	-0,05	0,144	-0,05	0,137	0,01	0,803	-0,01	0,831	0,003	0,935
ХС ЛПНП	0,12	0,001	0,12	0,001	0,05	0,161	0,11	0,003	0,05	0,123	0,11	0,001
ХС ЛПОНП	0,11	0,002	0,10	0,003	0,09	0,007	0,02	0,506	0,09	0,012	0,024	0,485
Примечание: r - коэффициент корреляции, p - статистическая значимость												

Для уточнения направления и силы связей между остальными показателями крови и липидным профилем был проведен корреляционный

анализ по Спирмену (таблица 22). При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляция между уровнем ОХС и уровнями Hb, Ht, MCV, MCH C, RDW_SD. Аналогичная корреляционная связь отмечается между уровнем ТГ и Hb, Ht, RBC, MCH_C.

Между ХС ЛПВП и показателями крови коэффициенты корреляции имеют отрицательные значения, но выявленные показатели статистически не значимы. Тогда как, между атерогенными липопротеинами и показателями крови выявляются статистически значимые положительные корреляции: у ХС ЛПНП с уровнем Hb, Ht, MCV, RDW_SD, а у ХС ЛПОНП с уровнем Hb, Ht, RBC, MCH_C. Результаты корреляционного анализа согласуются с данными дисперсионного анализа. Выявленные в нашем исследовании положительные корреляции между ХС ЛПОНП и RBC, а также между ОХС, ХС ЛПНП и такими показателями крови, как MCV и RDW_SD, свидетельствуют о том, что при повышении уровня атерогенных липидов наблюдается тенденция к повышению количества, среднего объема и степени анизоцитоза RBC. Эти факторы также могут играть определенную роль в нарушении периферического кровообращения. Наряду с этим, один из основных показателей для диагностики МС – уровень ТГ, также показал значительные положительные корреляции с Hb, Ht, RBC и MCH_C.

Так как связь между гематологическими показателями и липидным профилем может иметь двусторонний характер, нами также были сравнены гематологические показатели в зависимости от наличия гиперхолестеринемии (таблица 23).

Таблица 23 - Основные показатели крови и эритроцитарные индексы в зависимости от уровня холестерина

Показатели	ОХС<5,2 ммоль/л (n=592)	ОХС≥5,2 ммоль/л (n=247)	p
Hb, г/л	128,04 (18,91)	133,60 (15,67)	<0,001
Ht	0,41 (0,04)	0,42 (0,04)	<0,001
RBC*10 ¹² /л	4,69 (0,49)	4,97 (0,50)	0,050
WBC*10 ⁹ /л	5,95 (1,55)	5,89 (1,39)	0,588
PLT*10 ⁹ /л	255,07 (65,05)	258,20 (57,54)	0,512
MCV, фл	87,07 (7,26)	88,76 (5,20)	<0,001
MCH, пг	27,33 (3,06)	28,20 (2,98)	<0,001
MCH_C, г/л	312,78 (15,84)	316,10 (12,23)	0,001
RDW_SD, фл	45,92 (3,58)	46,49 (3,11)	0,032
RDW_CV	0,14 (0,2)	0,13 (0,1)	0,088

При развитии гиперхолестеринемии уровень Hb, Ht, количество RBC, средний объем RBC (MCV), содержание гемоглобина в RBC (MCH), степень

насыщения эритроцитарной массы гемоглобином (MCH_C), показатель распределения RBC по объему (RDW_SD), характеризующий вариабельность объема RBC, статистически значимо повышаются. В последние годы ученые придают немаловажное значение показателю RDW_SD, так как в результате проведенных исследований выявлена выраженная связь между данным параметром и ССЗ [151, 152], что, по мнению Tziakas D. с соавт., ассоциировано с содержанием холестерина в мембране RBC [153].

Для подтверждения выявленных различий с учетом влияния конфаундинг-факторов был проведен многомерный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной использовалась гиперхолестеринемия, а показатели развернутого анализа крови являлись независимыми переменными. Коррекция проводилась на социально-демографические факторы и ИМТ (таблица 24).

Таблица 24 - Оценка связи между гиперхолестеринемией и гематологическими показателями (результаты бинарной логистической регрессии: нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами)

Гиперхолестеринемия да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	сОШ*	95% ДИ	сОШ**	95% ДИ
1	2	3	4	5	6	7
Hb	p<0,001		p<0,001		p = 0,142	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	2,02	1,35; 3,03	1,48	0,96; 2,29	1,35	0,72; 2,54
Q3	2,86	1,82; 4,49	1,90	1,16; 3,13	1,58	0,78; 3,21
Q4	2,35	1,53; 3,61	4,49	2,35; 8,57	1,81	0,70; 4,68
Ht	p <0,001		p <0,001		p <0,001	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,74	1,14; 2,65	1,24	0,79; 1,96	1,11	0,58; 2,13
Q3	2,66	1,73; 4,10	1,95	1,22; 3,13	1,43	0,73; 2,81
Q4	2,23	1,47; 3,38	3,54	1,95; 6,42	1,81	0,78; 4,21
RBS	p <0,001		p <0,001		p = 0,033	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	2,02	1,32; 3,08	1,69	1,07; 2,66	2,48	1,28; 4,80
Q3	1,99	1,31; 3,02	1,91	1,21; 3,01	1,38	0,71; 2,67
Q4	2,44	1,58; 3,78	3,92	2,18; 7,05	2,20	1,12; 4,88
WBS	p <0,001		p <0,001		p =0,238	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,33	0,89; 1,99	1,33	0,86; 2,06	1,77	0,41; 1,45
Q3	2,20	1,43; 3,38	2,29	1,43; 3,67	1,14	0,59; 2,19
Q4	2,66	1,68; 4,22	2,86	1,74; 4,69	1,42	0,71; 2,83
PLT	p=0,006		p=0,003		p=0,905	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,18	0,78; 1,77	1,30	0,83; 2,03	1,11	0,59; 2,10
Q3	2,14	1,37; 3,35	2,49	1,52; 4,08	1,61	0,80; 3,24
Q4	1,55	1,01; 2,37	1,75	1,09; 2,80	0,94	0,48; 1,81

Продолжение таблицы 24

1	2	3	4	5	6	7
MCV	p=0,375		p=0,518		p=0,843	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,09	0,71; 1,66	1,08	0,68; 1,72	0,96	0,51; 1,83
Q3	1,32	0,86; 2,05	1,03	0,64; 1,66	1,35	0,70; 2,60
Q4	1,15	0,75; 1,76	0,86	0,54; 1,38	0,84	0,44; 1,61
MCH	p=0,023		p=0,188		p=0,568	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,37	0,89; 2,11	1,26	0,79; 2,01	1,09	0,57; 2,06
Q3	1,28	0,84; 1,97	1,11	0,69; 1,78	0,95	0,49; 1,82
Q4	1,31	0,85; 2,01	1,04	0,65; 1,68	0,85	0,44; 1,64
MCH_C	p=0,146		p=0,184		p=0,550	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,42	0,93; 2,17	1,23	0,78; 1,96	1,10	0,56; 1,99
Q3	1,55	1,00; 2,41	1,38	0,85; 2,24	0,89	0,46; 1,72
Q4	1,37	0,89; 2,11	1,38	0,84; 2,27	0,84	0,42; 1,70
RDW_SD	p=0,214		p=0,576		p=0,337	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,97	0,63; 1,48	0,85	0,53; 1,35	1,37	0,72; 2,61
Q3	1,29	0,83; 1,99	1,04	0,63; 1,61	1,17	0,61; 2,25
Q4	1,24	0,98; 1,91	0,83	0,52; 1,34	1,42	0,75; 2,71
RDW_CV	p=0,540		p=0,741		p=0,513	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,84	0,54; 1,31	0,61	0,37; 0,99	0,56	0,29; 1,11
Q3	1,27	0,80; 2,01	0,96	0,58; 1,58	0,92	0,47; 1,80
Q4	0,99	0,63; 1,57	0,75	0,45; 1,25	1,02	0,52; 2,00
* сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя; ** коррекция на ИМТ						

В результате регрессионного анализа после коррекции на пол, возраст, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя были обнаружены статистически значимые положительные связи между шансами наличия гиперхолестеринемии и Hb (сОШ = 4,49; ДИ: 2,35; 8,57), Ht (сОШ = 3,54; ДИ: 1,95; 6,42), RBC (сОШ = 3,92; ДИ: 2,18; 7,05), WBC (сОШ = 2,86; ДИ: 1,74; 4,69), PLT (сОШ = 1,75; ДИ: 1,09; 2,80). После дополнительной коррекции на ИМТ статистически значимая связь сохранилась с Ht и RBC. Полученные данные подтверждают наличие прямо пропорциональной связи между гиперхолестеринемией и гематологическими показателями.

Выявленные связи согласуются с результатами аналогичных предыдущих исследований. В крупном исследовании NHANES (2007-2008) с участием 5318 пациентов старше 20 лет также были выявлены прямо пропорциональные связи между атерогенными липопротеинами и уровнями Hb, Ht и количеством RBC. Данные связи наблюдались независимо от возраста, этнической принадлежности, пола, курения и ИМТ. В отличие от нашего исследования в

NHANES (2007-2008) не проводилась коррекция на употребление алкоголя, а также количество PLT статистически значимо повышалось по мере повышения уровня атерогенных липопротеинов [32, p. 3182]. Авторы сделали вывод, что уровень холестерина и количество циркулирующих RBC могут взаимно влиять друг на друга.

Исследователи предполагают, что уровень холестерина может влиять на популяцию и кинетику RBC, повышая стабильность их мембраны, но это происходит в рамках оптимального диапазона эластичности мембраны RBC, а значит и уровня холестерина. При критической гиперхолестеринемии, по данным Kotler M. и соавт., стабильность мембраны RBC, напротив, уменьшается, что сопровождается нарушением эластических свойств и деформируемости мембраны [154, 155].

С другой стороны, RBC, в свою очередь, могут оказывать влияние на уровень холестерина в сыворотке. Так, исследования *in vitro* показывают, что RBC человека могут действовать как резервуар холестерина вследствие способности поглощать холестерин плазмы путем неспецифической диффузии [156]. Данные недавних исследований свидетельствуют о том, что повышение количества RBC и холестерина в составе мембран RBC независимо друг от друга связаны с ухудшением клинической картины у пациентов с ИБС [157,158].

Таким образом, повышенное количество RBC и Ht у пациентов с гиперхолестеринемией могут способствовать повышению вязкости крови и, соответственно, нарушению местного кровообращения и развитию сердечно-сосудистых осложнений.

3.1.2 Связь метаболического синдрома и его компонентов с общей вязкостью крови

В предыдущих разделах было показано наличие связи между рутинными гематологическими параметрами и шансами наличия МС, а также с дислипидемией. Согласно выявленным связям, дополнительно нами был рассчитан показатель ОВК, который является одним из основных параметров, определяющих реологические свойства крови, и участвует в поддержании сосудистого гомеостаза. Данный параметр был рассчитан у 361 человек, так как пациенты без данных по общему анализу крови, по какому-либо из социально-демографических факторов и по какому-либо из биохимических лабораторных показателей, необходимых для расчета ОВК были исключены из анализа. В окончательной выборке для изучения данного показателя в группу пациентов с МС вошли 129 человек, в группу без МС - 232 человека.

Среднее значение ОВК при скорости сдвига 208 сек^{-1} в исследуемой выборке составило $M=4,08 \text{ сР}$ (centipoise, $SD=0,59$). При сравнении показателей ОВК у пациентов с МС и без МС были выявлены статистически значимые различия. Показатель ОВК при скорости сдвига 05 сек^{-1} у пациентов с МС был выше и составил $27,89 \text{ сР}$, тогда как у пациентов без МС аналогичный

показатель был 25,16 сР (p=0,036). Показатель ОВК при скорости сдвига 208 сек⁻¹ в группе пациентов с МС был выше и составил 4,96 сР, тогда как у пациентов без МС аналогичный показатель был 4,03 сР (p=0,031).

Показатели ОВК в зависимости от наличия отдельных компонентов МС представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Значения общей вязкости крови в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома

		Общая вязкость крови при 208 сек ⁻¹ , сР, М (SD)	Общая вязкость крови при 05 сек ⁻¹ , сР, М (SD)
АО	нет (n=60)	3,85 (0,78)	22,33 (12,74)
	да (n=301)	4,32 (0,54)	26,64 (8,74)
	p	0,014	0,015
АГ	нет (n=167)	3,48 (0,66)	24,34 (10,61)
	да (n=194)	4,18 (0,52)	27,28 (8,50)
	p	0,003	0,004
ГиперТГ	нет (n=292)	4,06 (0,54)	25,79 (8,82)
	да (n=69)	4,08 (0,60)	25,95 (9,83)
	p	0,824	0,895
НУО	нет (n=216)	4,07 (0,61)	25,74 (9,89)
	да (n=145)	4,08 (0,58)	26,04 (9,47)
	p	0,855	0,777
Гипо-α ХС	нет (n=307)	4,07 (0,49)	25,88 (9,65)
	да (n=54)	4,09 (0,59)	26,16 (9,59)
	p	0,843	0,877

Средние значения ОВК как при скорости сдвига 208 сек⁻¹, так и при скорости сдвига 05 сек⁻¹, были статистически значимо выше у пациентов с АО и АГ. Статистически значимой разницы в значениях ОВК в зависимости от других компонентов МС не выявлено.

Для оценки связи между ОВК и МС, а также его компонентами, был проведен многомерный логистический регрессионный анализ. Для этих целей были рассчитаны квартили ОВК, представленные в таблице 26. Так как при изучении связи гематологических показателей с МС и его компонентами была выявлена медирующая роль ИМТ, ОВК рассматривалась в регрессионной модели во взаимодействии с ИМТ. Зависимыми переменными в регрессионной модели являлись МС и его компоненты. В качестве независимых факторов использовались квартили ОВК во взаимодействии с ИМТ, пол, возраст, этническая принадлежность, курение, употребление алкоголя.

Таблица 26 - Оценка связи между общей вязкостью крови и метаболическим синдромом: результаты бинарной логистической регрессии

Метаболический синдром да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	P	сОШ*	95% ДИ	P
Общая вязкость крови 208 с ⁻¹ *ИМТ			<0,001			<0,001
Q1 (≤3,76сР)	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2 (3,77-4,11 сР)	2,14	1,50; 3,06		1,65	1,13; 2,44	
Q3 (4,12-4,48 сР)	2,12	1,49; 3,02		1,68	1,13; 2,42	
Q4 (≥4,49 сР)	2,63	1,81; 3,83		2,20	1,46; 3,33	
Общая вязкость крови 05 с ⁻¹ *ИМТ			<0,001			<0,001
Q1 (≤20,88 сР)	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2 (20,89-26,45 сР)	1,95	1,37; 2,78		1,52	1,03; 2,24	
Q3(26,46-32,52 сР)	2,16	1,51; 3,09		1,66	1,13; 2,44	
Q4 (≥32,52 сР)	2,49	1,71; 3,64		2,14	1,41; 3,24	
* сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя						

В результате скорректированного регрессионного анализа между ОВК и МС было выявлено, что у лиц с третьей квартилью ОВК при 208 сек⁻¹ и 05 сек⁻¹ шансы наличия МС статистически значимо возрастают более чем в полтора раза по сравнению с нижней квартилью ОВК. В то время как у лиц с высшей квартилью ОВК при 208 сек⁻¹ и 05 сек⁻¹ шансы наличия МС возрастают в 2,20 и в 2,14 раза, соответственно (таблица 26).

Таблица 27 - Оценка связи между общей вязкостью крови и абдоминальным ожирением: результаты бинарной логистической регрессии

Абдоминальное ожирение да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	P	сОШ*	95% ДИ	P
1	2	3	4	5	6	7
Общая вязкость крови 208 с ⁻¹ *ИМТ			0,021			0,001
Q1 (≤3,76сР)	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2 (3,77-4,11 сР)	5,29	2,17; 12,90		3,28	1,29; 8,38	
Q3 (4,12-4,48 сР)	3,66	1,65; 8,09		3,14	1,27; 7,74	
Q4 (≥4,49 сР)	2,29	1,12; 4,66		4,79	1,67; 13,76	
Общая вязкость крови 05 с ⁻¹ *ИМТ			0,071			0,003
Q1 (≤20,88 сР)	1,00	Reference		1,00	Reference	

Продолжение таблицы 27

1	2	3	4	5	6	7
Q2 (20,89-26,45 сР)	4,77	1,93; 11,79		2,97	1,15; 7,64	
Q3(26,46-32,52 сР)	3,30	1,47; 7,41		2,75	1,11; 6,81	
Q4 ($\geq 32,52$ сР)	2,03	0,98; 4,22		4,41	1,56; 12,48	
*сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя						

При оценке связи между ОВК и АО с учетом влияния конфаундинг-факторов было выявлено, что у лиц с третьей квартилью ОВК при 208 сек⁻¹ и 05 сек⁻¹ шансы наличия АО статистически значимо возрастают практически в 3 раза по сравнению с низшей квартилью ОВК. В то время как у лиц с высшей квартилью ОВК при 208 сек⁻¹ и 05 сек⁻¹ шансы наличия МС возрастают в 4,79 и в 4,41 раза, соответственно (таблица 27).

Таблица 28 - Оценка связи между общей вязкостью крови и нарушениями углеводного обмена: результаты бинарной логистической регрессии

Нарушения углеводного обмена да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	Р	сОШ*	95% ДИ	Р
Общая вязкость крови 208 с ⁻¹ *ИМТ			0,001			0,087
Q1 ($\leq 3,76$ сР)	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2 (3,77-4,11 сР)	1,36	0,97; 1,90		1,05	0,73; 1,51	
Q3 (4,12-4,48 сР)	1,46	1,04; 2,03		1,16	0,81; 1,66	
Q4 ($\geq 4,49$ сР)	1,56	1,10; 2,22		1,32	0,90; 1,93	
Общая вязкость крови 05 с ⁻¹ *ИМТ			0,002			0,093
Q1 ($\leq 20,88$ сР)	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2 (20,89-26,45 сР)	1,34	0,96; 1,89		1,06	0,73; 1,54	
Q3(26,46-32,52 сР)	1,54	1,10; 2,17		1,22	0,84; 1,75	
Q4 ($\geq 32,52$ сР)	1,48	1,04; 2,11		1,26	0,85; 1,85	
* сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя						

В результате нескорректированного регрессионного анализа между ОВК и НУО были выявлены статистически значимые прямо пропорциональные связи (нОШ=1,56 и нОШ=1,48 при высоких и низких скоростях сдвига, соответственно). Однако, обнаруженные связи теряли статистическую значимость при коррекции на социально-демографические конфаундинг-факторы (таблица 28).

Таблица 29 - Оценка связи между общей вязкостью крови и гипертриглицеридемией: результаты бинарной логистической регрессии

Гипертриглицеридемия да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	P	сОШ*	95% ДИ	P
Общая вязкость крови 208 с ⁻¹ *ИМТ			0,108			0,250
Q1 (≤3,76сР)	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2 (3,77-4,11 сР)	1,37	0,92; 2,06		1,29	0,84; 1,98	
Q3 (4,12-4,48 сР)	1,26	0,84; 1,90		1,19	0,77; 1,84	
Q4 (≥4,49 сР)	1,31	0,86; 2,02		1,24	0,79; 1,95	
Общая вязкость крови 05 с ⁻¹ *ИМТ			0,078			0,176
Q1 (≤20,88 сР) 1	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2 (20,89-26,45 сР)	1,35	0,90; 2,04		1,27	0,82; 1,96	
Q3(26,46-32,52 сР)	1,20	0,78; 1,83		1,11	0,71; 1,75	
Q4 (≥32,52 сР)	1,41	0,92; 2,16		1,35	0,86; 2,11	
* - сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя						

При оценке связи между квантилями ОВК и гиперТГ как при нескорректированном, так и при скорректированном анализе статистически значимых связей выявлено не было (таблица 29).

В результате нескорректированного регрессионного анализа между ОВК и гипо-α-ХС были выявлены статистически значимые прямо пропорциональные связи (нОШ=1,98 и нОШ=1,90 при скоростях сдвига 208 сек⁻¹ и 05 сек⁻¹, соответственно), однако после поправки на конфаундинг-факторы статистическая значимость не сохранялась (таблица 30).

Таблица 30 - Оценка связи между общей вязкостью крови и гипоальфахолестеринемией: результаты бинарной логистической регрессии

Гипоальфахолестеринемия да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	р для тренда	сОШ*	95% ДИ	р для тренда
1	2	3	4	5	6	7
Общая вязкость крови 208 с ⁻¹ *ИМТ			0,002			0,076
Q1 (≤3,76сР) 1	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2 (3,77-4,11 сР)	1,77	1,13; 2,78		1,53	0,96; 2,46	
Q3 (4,12-4,48 сР)	1,38	0,85; 2,23		1,22	0,74; 2,02	
Q4 (≥4,49 сР)	1,98	1,26; 3,10		1,48	0,84; 3,18	

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6	7
Общая вязкость крови 05 с ⁻¹ *ИМТ			0,002			0,085
Q1 (≤20,88 сР)	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2 (20,89-26,45 сР)	1,81	1,14; 2,87		1,55	0,65; 2,53	
Q3(26,46-32,52 сР)	1,74	1,09; 2,78		1,54	0,74; 2,52	
Q4 (≥32,52 сР)	1,90	1,17; 3,06		1,37	0,79; 3,08	
* сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя						

В результате скорректированного регрессионного анализа между ОВК и АГ было выявлено, что у лиц с третьей квартилью ОВК при 208 сек⁻¹ и 05 сек⁻¹ шансы наличия АГ статистически значимо возрастают практически в полтора раза по сравнению с низшей квартилью ОВК (таблица 31). В то время как у лиц с высшей квартилью ОВК при скоростях сдвига 208 сек⁻¹ и 05 сек⁻¹ шансы наличия МС возрастают в 1,85 и в 1,78 раза, соответственно.

Таблица 31 - Оценка связи между общей вязкостью крови и артериальной гипертензией: результаты бинарной логистической регрессии

Артериальная гипертензия да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	Р	сОШ*	95% ДИ	Р
Общая вязкость крови 208 с ⁻¹ *ИМТ			<0,001			<0,001
Q1 (≤3,76сР)	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2 (3,77-4,11 сР)	2,06	1,45; 2,94		1,56	1,06; 2,31	
Q3 (4,12-4,48 сР)	2,01	1,42; 2,84		1,48	1,01; 2,18	
Q4 (≥4,49 сР)	2,43	1,65; 3,57		1,85	1,19; 2,89	
Общая вязкость крови 05 с ⁻¹ *ИМТ			<0,001			<0,001
Q1 (≤20,88 сР)	1,00	Reference		1,00	Reference	
Q2 (20,89-26,45 сР)	1,91	1,34; 2,71		1,46	0,99; 2,16	
Q3(26,46-32,52 сР)	1,95	1,37; 2,77		1,39	0,94; 2,06	
Q4 (≥32,52 сР)	2,28	1,55; 3,36		1,78	1,14; 2,79	
* сОШ рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя						

Так как, согласно литературным данным, повышенная ОВК и дислипидемии способствуют развитию ССЗ и их осложнений, нами была изучена связь между показателями липидного профиля и ОВК в ходе линейного

регрессионного анализа с коррекцией на потенциальные конфаундинг-факторы, результаты которого были опубликованы ранее [159].

Таблица 32 - Различия в уровне общей вязкости крови в зависимости от показателей липидного профиля с 95% доверительными интервалами (результаты линейного регрессионного анализа)

Общая вязкость крови						
Показатель	нβ	95% ДИ	(сβ)*	95% ДИ	(сβ)**	95% ДИ
ОХС (ммоль/л)						
Q1 (≤4,31)	0,00	Reference	0,00	Reference	0,00	Reference
Q2 (4,32-4,80)	0,06	-0,12; 0,24	0,05	-0,11; 0,20	0,04	-0,12; 0,19
Q3 (4,81-5,30)	0,20	0,03; 0,37	0,20	0,05; 0,36	0,18	0,04; 0,34
Q4 (≥ 5,31)	0,21	0,04; 0,38	0,21	0,04; 0,35	0,19	0,04; 0,33
p		0,007		0,002		0,003
ТГ (ммоль/л)						
Q1 (≤1,13)	0,00	Reference	0,00	Reference	0,00	Reference
Q2 (1,14-1,33)	-0,02	-0,22; 0,18	-0,08	-0,26; 0,09	-0,06	-0,23; 0,11
Q3 (1,34-1,55)	0,01	-0,20; 0,20	-0,04	-0,23; 0,14	-0,03	-0,21; 0,15
Q4 (≥1,56)	0,04	-0,17; 0,24	-0,01	-0,19; 0,18	-0,01	-0,19; 0,18
p		0,600		0,659		0,858
ХС ЛПВП (ммоль/л)						
Q1 (≤1,37)	0,00	Reference	0,00	Reference	0,00	Reference
Q2 (1,38-1,43)	-0,20	-0,36; -0,03	-0,05	-0,20; 0,11	-0,01	-0,16; 0,15
Q3 (1,44-1,59)	-0,18	-0,37; 0,02	-0,03	-0,20; 0,14	0,02	-0,16; 0,18
Q4 (≥1,60)	-0,09	-0,25; 0,06	0,02	-0,12; 0,15	0,06	-0,08; 0,19
p		0,281		0,748		0,400
ХС ЛПНП (ммоль/л)						
Q1 (≤2,23)	0,00	Reference	0,00	Reference	0,00	Reference
Q2 (2,24-2,69)	0,01	-0,17; 0,18	0,01	-0,14; 0,16	-0,01	-0,16; 0,14
Q3 (2,70-3,17)	0,17	-0,01; 0,34	0,15	-0,01; 0,30	0,12	-0,03; 0,27
Q4 (≥3,18)	0,22	0,06; 0,38	0,17	0,02; 0,31	0,14	-0,01; 0,28
		0,003		0,011		0,024
ХС ЛПОНП (ммоль/л)						
Q1 (≤0,51)	0,00	Reference	0,00	Reference	0,00	Reference
Q2 (0,52-0,60)	0,06	-0,14; 0,25	-0,03	-0,19; 0,15	-0,01	-0,18; 0,16
Q3 (0,61-0,70)	0,04	-0,16; 0,24	-0,02	-0,20; 0,16	-0,01	-0,19; 0,17
Q4 (≥0,71)	0,06	-0,15; 0,27	0,02	-0,17; 0,20	0,02	-0,16; 0,20
p		0,717		0,723		0,805
* Модель 1 - скорректированные коэффициенты регрессии рассчитывались с коррекцией на возраст, курение, употребление алкоголя и этническую принадлежность; ** Модель 2- Модель 1+ ИМТ; p - для линейного тренда.						

При этом в качестве зависимой использовалась ОВК в виде непрерывной переменной. Независимые переменные были представлены квантилями показателей липидного профиля. В результате скорректированного на социально-демографические факторы и ИМТ линейного регрессионного

анализа отмечались прямо пропорциональные статистически значимые связи между ОВК и уровнем ОХС и ХС ЛПНП (таблица 32). Так, выявлено, что у пациентов с высшей квартилью ОХС по сравнению с пациентами с низшей квартилью ОХС значения ОВК при скорости сдвига 208 сек^{-1} выше на 0,19 сР. У лиц с высшей квартилью ХС ЛПНП по сравнению с лицами с низшей квартилью значения ОВК при скорости сдвига 208 сек^{-1} повышаются на 0,14 сР. Между уровнем ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП и ОВК статистически значимых связей выявлено не было.

Обнаруженные в ходе данного исследования положительные статистически значимые ассоциации между ОВК и ОХС, ХС ЛПНП указывают на наличие связи между дислипидемией и реологическими свойствами крови и согласуются с результатами проведенных по данной проблеме исследований. По мнению Slyper A., ХС ЛПНП усиливают агрегацию RBC, тогда как ХС ЛПВП, напротив, уменьшают агрегацию [160]. В исследовании Aloulou I. с соавт. также продемонстрирована выраженная связь между липидным профилем и гипервязкостью крови [161].

Выявленная прямо пропорциональная связь между МС и ОВК подтверждается данными, полученными Zhang L. с соавт. в результате поперечного исследования 1400 офисных работников в возрасте от 35 до 59 лет. В ходе регрессионного анализа ученые выявили положительные связи ОВК с АО и отрицательные ассоциации между ОВК и ХС ЛПВП независимо от пола, возраста и курения. Кроме того, количество пациентов с высшей квартилью ОВК возрастало по мере присоединения компонентов МС [162]. В исследовании Irace C. и соавт. с участием 269 женщин и 520 мужчин ОВК при высоких скоростях сдвига была статистически значимо выше у пациентов с МС по сравнению с лицами без МС, при этом ОВК коррелировала со всеми компонентами МС, кроме гипергликемии [163].

Таким образом, в результате изучения рутинных гематологических показателей при наличии МС и его компонентов обнаружена связь между количеством RBC, WBC и шансами наличия МС, АО и гипергликемии независимо от социально-демографических факторов и ИМТ. Определены положительные статистически значимые ассоциации ОВК с МС, АО и АГ, сохраняющиеся после коррекции на потенциальные конфаундинг-факторы. Статистически значимые связи, выявленные между гематологическими параметрами, ОВК с показателями липидного профиля дополняют полученные результаты.

3.2 Распространенность анемии среди взрослого работающего населения г. Туркестан и ее связь с метаболическим синдромом

Согласно литературным данным, анемия является одним из патологических состояний, ухудшающих течение МС, ССЗ и СД 2 типа. Учитывая, что, наряду с МС, анемия имеет достаточно высокую распространенность в Казахстане, нами была изучена распространенность

анемии среди взрослого работающего населения г. Туркестан, ее социально-демографические детерминанты и возможная связь с МС [164].

Таблица 33 - Распространенность и степень тяжести анемии в исследованной выборке в зависимости от социально-демографических факторов

Признак	N (%)	Степень тяжести анемии			Анемия (всего) N (%)	95% ДИ	P
		Легкая N (%)	Умеренная N (%)	Тяжелая N (%)			
Возраст, годы							<0,001
<30	126 (5,0)	30 (23,8)	15 (11,9)	4 (3,2)	49 (38,9)	30,8- 47,6	
30-39	200 (23,8)	46 (23,0)	30 (15,0)	2 (1,0)	78 (39,0)	32,5-45,9	
40-49	215 (25,6)	30 (14,0)	24 (11,2)	2 (0,9)	56 (26,1)	20,6-32,3	
50-59	206 (24,6)	18 (8,7)	8 (3,9)	2 (1,0)	28 (13,6)	9,6-18,9	
60+	92 (11,0)	8 (8,7)	3 (3,3)	0 (0,0)	11 (12,0)	6,8-20,2	
Пол							<0,001
мужчины	225 (26,8)	31 (88,6)	4 (11,4)	0 (0,0)	35 (15,6)	11,4-20,9	
женщины	614 (73,2)	101 (16,4)	76 (12,4)	10 (1,6)	187 (30,4)	26,9-34,2	
Этническая принадлежность							0,559
Казахи	751 (89,5)	117 (15,6)	74 (9,9)	10 (1,3)	201 (26,8)	23,7-30,0	
Другие	88 (10,5)	15 (17,1)	6 (6,8)	0 (0,0)	21 (23,9)	16,2-33,7	
Образование							0,223
Высшее	558 (66,5)	96 (17,2)	53 (9,5)	6 (1,1)	155 (27,8)	24,2-31,6	
ниже высшего	281 (33,5)	36 (12,8)	27 (9,6)	4 (1,4)	67 (23,8)	19,2-29,2	
Семейное положение							0,101
Состоит в браке	674 (80,3)	101 (15,0)	60 (8,9)	9 (1,3)	170 (25,2)	22,1-28,6	
Не состоит в Браке	165 (19,7)	31 (18,8)	20 (12,1)	1 (0,6)	52 (31,5)	24,9-39,0	

Анемия отмечалась у 26,4 % обследованных, при этом легкая анемия составила 59,5 %, умеренная - 36,0 % и тяжелая анемия - 4,5 %. Самая высокая доля анемий наблюдалась среди женщин, а также в возрастной категории 30-39 лет (таблица 33).

Для оценки связи социально-демографических факторов с анемией был проведен многомерный регрессионный анализ. В ходе анализа были учтены следующие социально-демографические факторы: возраст, пол, этническая принадлежность, семейное положение, образование (таблица 34).

Таблица 34 - Оценка связи между наличием анемии в зависимости от социально-демографических факторов с 95% доверительными интервалами

Анемия да/нет						
Признак	нОШ	95% ДИ	Р	сОШ	95% ДИ	Р
Возраст, годы			<0,001			<0,001
<30	1,00	Reference		1,00	Reference	
30-39	1,01	0,64; 1,59		0,98	0,61; 1,57	
40-49	0,55	0,35; 0,89		0,50	0,31; 0,83	
50-59	0,25	0,15; 0,42		0,23	0,13; 0,40	
60+	0,21	0,10; 0,44		0,22	0,10; 0,47	
Пол			<0,001			<0,001
женщины	1,00	Reference		1,00	Reference	
мужчины	0,42	0,28; 0,63		0,47	0,31; 0,71	
Этническая принадлежность			0,560			0,326
Казахи	1,00	Reference		1,00	Reference	
Другие	0,86	0,51; 1,44		0,76	0,44; 1,31	
Образование			0,223			0,386
Высшее	1,00	Reference		1,00	Reference	
ниже среднего	0,81	0,59; 1,13		1,18	0,81; 1,71	
Семейное положение			0,101			0,529
Состоит в браке	1,00	Reference		1,00	Reference	
Не состоит в браке	1,36	0,94; 1,98		1,14	0,77; 1,68	
Примечание - сОШ - скорректированные отношения шансов рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, образование, семейное положение						

Результаты многомерного логистического регрессионного анализа указывают на наличие статистически значимой обратно пропорциональной связи между возрастом и развитием анемии. По сравнению с более молодой возрастной категорией шансы развития анемии у лиц категории 40-49 лет уменьшаются в 2 раза, 50-59 лет в 4 раза, а у лиц самой старшей возрастной категории в 5 раз. У мужчин анемия диагностируется в 2,4 раза реже по сравнению с женщинами. Эта связь сохранялась после поправок на все остальные рассматриваемые факторы. По таким социально-демографическим факторам, как этническая принадлежность, образование и семейное положение выявленные связи не были статистически значимы.

Средний уровень Hb в исследованной популяции был 129,72 г/л (SD=18,19). Линейный регрессионный анализ выявил прямо пропорциональную связь между уровнем Hb и такими факторами, как возраст и пол (таблица 35).

По сравнению с самой молодой возрастной группой в самой старшей возрастной группе уровень Hb выше на 9,49 г/л, а у мужчин, по сравнению с женщинами, уровень Hb выше на 22,19 г/л. Эта связь сохранялась после поправок на этническую принадлежность, образование и семейное положение обследованных лиц.

Таблица 35 - Средние значения гемоглобина, различия в уровне гемоглобина в зависимости от социально-демографических факторов с 95% доверительными интервалами: результаты линейной регрессии

Признак	M	SD	(nβ)	95% ДИ	p	(сβ)	95% ДИ	p
Возраст, годы					<0,001			<0,001
<30	127,12	21,92	0	Reference		0	Reference	
30-39	125,09	18,25	-2,02	-5,98; 1,94		-1,08	-4,48; 2,32	
40-49	128,02	17,74	0,91	-3,00; 4,81		2,79	-0,64; 6,22	
50-59	134,51	16,12	7,39	3,46; 11,33		7,82	4,28; 11,35	
60+	136,61	1,36	9,49	4,72; 14,27		5,85	1,63; 10,06	
Пол					<0,001			<0,001
женщины	123,77	15,48	0	Reference		0	Reference	
мужчины	145,96	14,82	22,19	19,85; 24,53		21,50	19,12; 23,89	
Этническая принадлежность					0,286			0,486
Казахи	129,50	18,23	0	Reference		0	Reference	
Другие	131,68	17,77	2,19	-1,84; 6,21		1,19	-2,15; 4,53	
Образование					0,299			0,253
Высшее	130,19	18,49	0	Reference		0	Reference	
ниже высшего	128,80	17,56	-1,38	-3,99; 1,23		-1,34	-3,65; 0,96	
Семейное положение					0,038			0,536
Состоит в браке	128,31	18,02	0	Reference		0	Reference	
Не состоит в браке	134,81	17,91	-3,27	-6,37; -0,18		0,83	-1,80; 3,47	
Примечание - сβ - скорректированные коэффициенты линейной регрессии рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, образование, семейное положение								

Для изучения возможной связи между развитием анемии и наличием МС данная дихотомическая переменная была включена в модель регрессионного анализа. Результаты логистического регрессионного анализа указывают на наличие статистически значимой обратно пропорциональной связи между развитием анемии и МС (нОШ = 0,50 в нескорректированном анализе; ДИ: 0,33; 0,76; $p=0,001$), однако при коррекции на социально-демографические факторы выявленная связь теряет статистическую значимость (сОШ = 0,834; 95 % ДИ: 0,53; 1,32; $p=0,442$). В то время как линейная регрессия показала, что

у лиц с МС по сравнению с лицами без МС уровень гемоглобина был значимо выше ($\beta = 6,53$; 95% ДИ: 3,58; 9,49; $p < 0,001$), эта связь сохранялась и при коррекции на социально-демографические факторы ($c\beta = 3,12$; 95% ДИ: 0,49; 5,72; $p = 0,020$).

Следует отметить, что в данном исследовании представлены сведения о распространенности анемии только среди работающего контингента со средним уровнем достатка, так как прикрепленное население клиники МКТУ составляют работники университета. В связи с этим реальные цифры распространенности анемии могут быть занижены.

Предыдущие исследования, проведенные в северных областях Казахстана указывают на более высокие показатели (от 40,6% до 46,7%), но в эти исследования, во-первых, проводились на более малых выборках ($n=240$ человек), во-вторых, в исследование были включены только женщины репродуктивного возраста. В наше исследование были включены и мужчины, и женщины, а также все возрастные категории от 19 до 65 лет. Если для сравнения рассматривать отдельно взятую категорию женщин репродуктивного возраста в нашем исследовании, то распространенность анемии в ней составила 39,8%, из них 22,1% - легкая анемия, 15,8% - умеренная анемия и 1,9% - тяжелая анемия. Таким образом, данные по общей распространенности анемии в данной категории пациентов сходны, но распространенность умеренной и тяжелой анемии в предыдущих исследованиях, проведенных в северных областях, оказалась ниже, так в Актюбинской области она составила, соответственно, 14,2% и 0,8%, в Павлодарской области - 11,3% и 0%, в Северо-Казахстанской области - 8,2% и 0,8% [58, р. 7]. Полученные нами показатели распространенности анемии умеренной и тяжелой степени тяжести схожи с данными, полученными в исследованиях, проведенных в других развивающихся странах [53, р. 55; 54, р. 1491].

Полученные нами данные по распространенности анемии в зависимости от пола и уровня образования схожи с результатами предыдущих исследований, проведенных в других странах. Так согласно результатам оманских ученых, анемия отмечалась у 20% мужчин и у 32,2% небеременных женщин. Так же, как и в нашем исследовании, распространенность анемии среди женщин с высшим образованием оказалась выше, хотя различия не были статистически значимы [165].

Необходимо отметить, что изучение влияния социально-демографических факторов на развитие анемии в большинстве предыдущих исследований проводилось в отдельно взятой категории населения, поэтому проведение прямых сравнений затруднительно. Так китайские ученые выявили прямо пропорциональную связь между возрастом и развитием анемии, но в исследование были включены только женщины, имеющие детей младше 3-х лет, средний возраст составил 27,3 лет [57, р. 4-5], тогда как в нашем исследовании средний возраст составил 43,78 лет. В США в ходе масштабного исследования WHI-OS были обследованы только женщины

постменопаузального периода в возрасте от 50 до 79 лет, при этом распространенность анемии была выше среди женщин пожилого возраста и была установлена отрицательная связь между распространенностью анемии и уровнем образования [55, р. 536]. В нашем исследовании уровень образования не оказывал статистически значимого влияния на шансы развития анемии. Возможно, это связано с тем, что в нашем исследовании участвовали работающие лица со средним или высшим образованием. В ряде исследований выявлена статистически значимая связь между образованием и развитием анемии, но в них, в отличие от нашего исследования, проводилось сравнение с категорией лиц с очень низким уровнем образования или без какого-либо образования [51, р. 2128].

Этническая принадлежность и семейное положение по результатам нашего исследования также не оказывали статистически значимого влияния на шансы развития анемии. Мы это связываем, с тем, что исследованная нами популяция представлена в подавляющем большинстве двумя национальностями (казахами и узбеками), уровень доходов, условия жизни, особенности питания которых сходны. Полученные нами данные согласуются с результатами китайских ученых, которые также не выявили статистически значимого влияния этнической принадлежности на развитие анемии у лиц с одинаковым уровнем жизни, проживающих в пределах одного региона [57, р. 8].

При изучении связи между анемией и наличием МС была выявлена связь между наличием анемии и МС, а также статистически значимая прямо пропорциональная связь между МС и уровнем Hb при коррекции на все рассматриваемые социально-демографические факторы. Исследований, изучавших подобную связь мало, а их результаты противоречивы. В исследовании Bang S.M. с соавт. показано, что одним из факторов, влияющих на развитие анемии среди пожилых корейцев является МС [166]. В ряде работ рассматривается связь анемии с отдельными компонентами МС. Так, например, ожирение связывают с хроническим, субклиническим, системным воспалением, которое в свою очередь ассоциировано с анемией при хронических заболеваниях (АХЗ) [167].

Таким образом, в нашем исследовании мы показали, что анемия встречается более, чем у каждого четвертого участника исследования, но принимая во внимание особенности выборки предполагается более высокая распространенность анемии в целом в Южном Казахстане. Выявленные статистически значимые связи между распространенностью анемии и такими социально-демографическими факторами, как пол и возраст, предполагают необходимость профилактических мер в первую очередь среди женщин репродуктивного возраста независимо от уровня образования, этнической принадлежности, уровня доходов и семейного положения.

Как было описано ранее МС был диагностирован у 25,4% пациентов исследованной нами выборки. Анемия отмечалась у 26,4% обследованных лиц.

Одновременное сочетание МС и анемии было выявлено у 36 человек, что составляет 4,3%.

Так как проведенные исследования, описанные в литературном обзоре, демонстрируют высокую распространенность анемии у пациентов с СД 2 типа, было проведено сравнение частоты анемии у лиц с нормогликемией и у лиц с НУО отдельно для групп с МС и без МС. Выявлено, что частота встречаемости анемии у лиц с НУО выше, чем у лиц нормогликемией как при наличии МС (рисунок 2), так и при его отсутствии (рисунок 3), и составляет 39,7% против 28,7% у лиц без МС и 20,7% против 9,5% у лиц с МС.

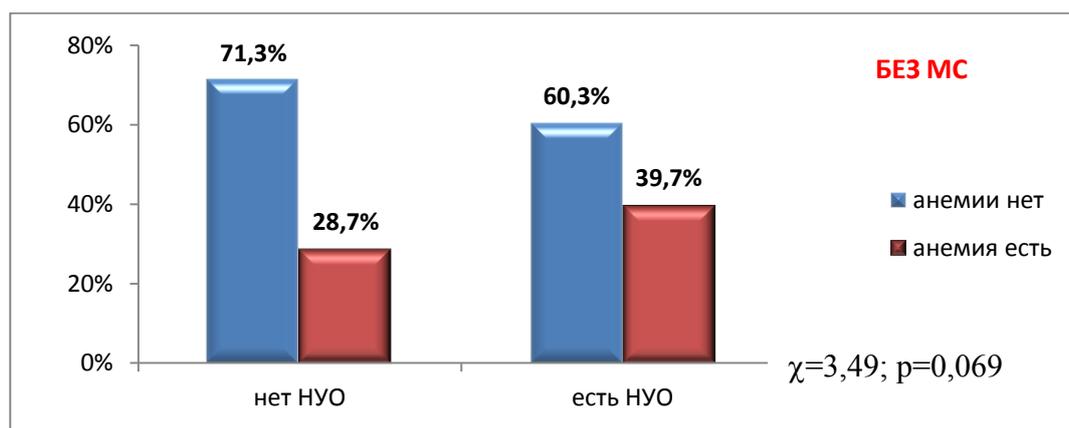


Рисунок 4 – Распределение анемии в зависимости от гликемического профиля у лиц без МС

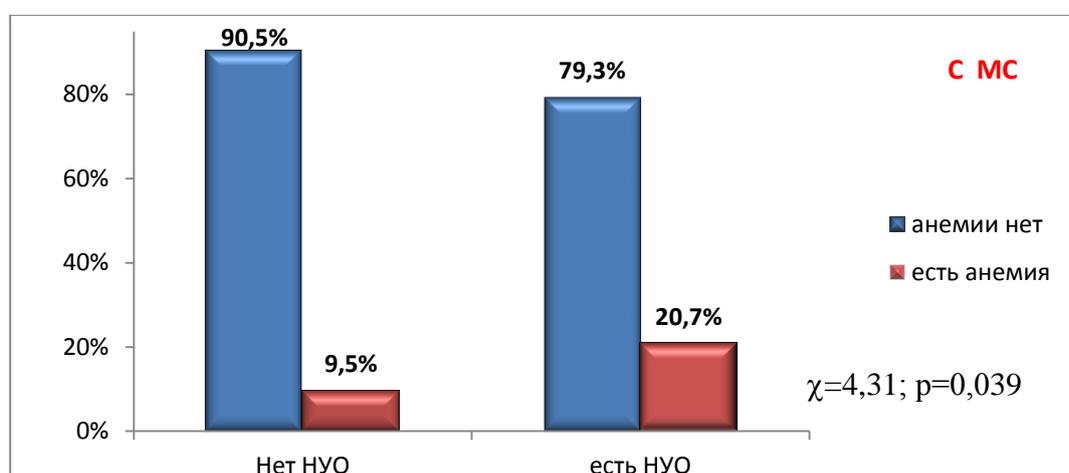


Рисунок 5 – Распределение анемии в зависимости от гликемического профиля у лиц с МС

Распространенность анемии в исследуемой популяции в зависимости от наличия МС и НУО представлена в таблице 3б. Самая высокая доля встречаемости анемии отмечается у лиц без МС (29,9%), среди лиц с МС без НУО она снижается до 9,5%, однако возрастает при присоединении

гипергликемии до 19,6% и достигает 21,4 % среди пациентов с СД 2 типа (таблица 36).

Таблица 36 - Частота встречаемости анемии в исследуемой выборке в зависимости от наличия МС и нарушений углеводного обмена

	Есть анемия		Нет анемии	
	абс. число	%	абс. число	%
Лица без МС (n=625)	187	29,9	438	70,1
МС без нарушений углеводного обмена (n=74)	7	9,5	67	90,5
МС с гликемией натощак (n=97)	19	19,6	78	80,4
МС с СД 2 типа (n=42)	9	21,4	33	78,6
χ -квадрат=17,72; p=0,001				

Для подтверждения полученных результатов и оценки связи между НУО и наличием анемии с учетом влияния потенциальных конфаундинг-факторов, определенных при дискриптивном анализе и литературном обзоре, был проведен многомерный логистический регрессионный анализ, в котором анемия использовалась в виде бинарной переменной отклика (таблица 37). Ввиду негауссового распределения уровня инсулина и НОМА-IR они вводились в регрессионную модель виде квартилей, уровень глюкозы вводился в виде категориальной переменной. Ввод независимых переменных осуществляли методом форсированного ввода. Потенциальные конфаундинг-факторы вводились в виде блоков предикторов: блок 1 - возраст, пол, этническая принадлежность, курение и употребление алкоголя, блок 2 - креатинин сыворотки, уровень протеинурии, СКФ.

Таблица 37 – Оценка связи между анемией и нарушениями углеводного обмена в исследуемой выборке: результаты бинарной логистической регрессии с 95% доверительными интервалами (ДИ)

Показатель	Анемия да/нет					
	нОШ	95% ДИ	сОШ*	95% ДИ	сОШ**	95% ДИ
1	2	3	4	5	6	7
Степень НУО	p=0,951		p=0,039		p=0,041	
НГ	1.00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
НГН+НТГ	1.04	0.71; 1.54	1.39	0.91; 2.10	1,40	0,84; 2,33
СД 2 типа	0.90	0.43; 1.87	1.92	0.87; 4.23	2,54	0,97; 6,64
НОМА-IR	p=0.026		p=0.167		p=0,291	
Q1	1.00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1.04	0.64; 1.70	0.86	0.51; 1.44	1,43	0,83; 2,50

Продолжение таблицы 37

1	2	3	4	5	6	7
Q3	1.50	0.93; 2.41	1.06	0.63; 1.77	1,54	0,88; 2,69
Q4	1.56	0.97; 2.51	1.33	0.80; 2.19	1,22	0,68; 2,16
Инсулин	p=0.020		p=0.444		p=0,592	
Q1	1.00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1.46	0.89; 2.40	1.14	0.68; 1.92	0,94	0,50; 1,74
Q3	1.84	1.13; 2.99	1.34	0.79; 2.25	0,80	0,44; 1,47
Q4	1.71	1.05; 2.79	1.19	0.71; 2.02	0,88	0,48; 1,63
<p>*Модель1 - скорректированные отношения шансов рассчитывались с коррекцией на пол, возраст, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя;</p> <p>** Модель 2 – Модель 1 + креатинин сыворотки, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации</p>						

При проведении многомерного логистического регрессионного анализа выявлена статистически значимая прямо пропорциональная связь между уровнем глюкозы и шансами наличия анемии при коррекции на потенциальные конфаундинг факторы. При изучении связи между шансами наличия анемии и уровнями инсулина и НОМА-IR также выявляется положительная связь, однако она теряет статистическую значимость при коррекции на изучаемые социально-демографические факторы (таблица 37), что было опубликовано нами ранее [168].

Выявленные нами результаты находятся в соответствии с данными предыдущих исследований. Согласно исследованию Thomas M. C. с соавт. анемия диагностируется у 23% пациентов с СД 2 типа [61, р. 1168]. По результатам других исследований, распространенность анемии среди пациентов с СД 2 типа в Китае составляет 22,8% [62, р. 217], в Эфиопии -19,0% [63, р. 3], в Иране - 30,4% [70, р. 3].

В качестве причин развития анемии у пациентов СД 2 типа рассматривается диабетическая нефропатии, проявляющееся снижением скорости клубочковой фильтрации и альбуминурией. Однако есть исследования, указывающие на развитие анемии у пациентов с СД 2 типа при сохраненной функции почек. В исследовании Grossman C. с соавт. анемия выявлялась у 10,8% пациентов с СД с клубочковой фильтрацией >60 мл/мин, в то время как у лиц без диабета - в 2,7% случаев [68, р. 293]. Ряд ученых указывают на развитие дефицита эритропоэтина до снижения почечных функций, так как перитубулярные фибробласты, продуцирующие эритропоэтин, подвергаются фиброзу на ранних стадиях диабетической нефропатии. Причиной перитубулярного фиброза является повреждение эпителиальных клеток проксимальных канальцев гипергликемией, повышающей капиллярное давление, или протеинурией [169].

Большинство проведенных исследований, затрагивают вопросы распространенности и причины развития анемии у пациентов с уже развившимся СД 2 типа. Тогда как по результатам нашего исследования распространенность анемии у лиц с МС и нарушенной гликемией натощак также достаточно высока по сравнению с лицами с МС без нарушений углеводного обмена, и составляет 19,6%. Выявленная нами в ходе регрессионного анализа статистически значимая положительная связь между уровнем глюкозы и шансами наличия анемии в исследуемой выборке при коррекции на потенциальные конфаундинг-факторы подтверждает роль гипергликемии на развитие анемии у пациентов с МС.

Таблица 38 - Эритроцитарные индексы в зависимости от наличия метаболического синдрома и анемии

	Нет МС и анемии (n=437)	Изолированная МС (n=180)	Изолированная анемия (n=187)	МС+анемия (n=35)	p
MCV	89,44 (4,89)	89,34 (3,96)	82,90 (8,62)	80,31 (9,58)	< 0,001
MCH	28,53 (1,51)	28,78 (2,79)	24,98 (3,64)	23,72 (4,07)	< 0,001
MCH_C	318,56 (9,42)	320,26 (9,43)	300,16 (16,88)	294,04 (9,50)	< 0,001
RDW_CV	0,13 (0,02)	0,13 (0,01)	0,15 (0,02)	0,16 (0,02)	< 0,001
RDW_SD	46,03 (3,03)	46,14 (3,02)	46,06 (4,67)	46,83 (2,93)	0,603
Примечание - p для тренда при сравнении 4-х групп					

Наиболее низкие значения эритроцитарных индексов выявлены в группе МС+анемия, это свидетельствует о том, что эти два состояния взаимно усугубляют друг друга (таблица 38). Это требует более детального изучения состояния обмена железа при МС.

Для подтверждения выявленных связей между гипергликемией и эритроцитарными индексами был проведен регрессионный логистический анализ с коррекцией на потенциальные конфаундинг-факторы (таблица 39).

Таблица 39 - Оценка связи между эритроцитарными индексами и гипергликемией: результаты логистического регрессионного анализа

Гипергликемия да/нет						
Показатель	нОШ	95% ДИ	сОШ*	95% ДИ	сОШ**	95% ДИ
1	2	3	4	5	6	7
MCV		p=0,002		p<0,001		p<0,001
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,57	0,37; 0,89	0,51	0,32; 0,81	0,49	0,31; 0,79
Q3	0,63	0,41; 0,97	0,46	0,29; 0,73	0,46	0,29; 0,73
Q4	0,48	0,31; 0,74	0,35	0,22; 0,57	0,36	0,22; 0,58

Продолжение таблицы 39

1	2	3	4	5	6	7
MCH	p<0,001		p<0,001		p=0,001	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,66	0,43; 1,02	0,57	0,35; 0,88	0,53	0,33; 0,85
Q3	0,69	0,45; 1,06	0,54	0,34; 0,85	0,54	0,34; 0,86
Q4	0,51	0,33; 0,80	0,39	0,24; 0,64	0,41	0,23; 0,67
MCH_C	p=0,025		p= 0,005		p= 0,002	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,52	0,33; 0,81	0,42	0,26; 0,68	0,39	0,24; 0,64
Q3	0,68	0,44; 1,05	0,56	0,35; 0,89	0,54	0,34; 0,88
Q4	0,69	0,45; 1,07	0,61	0,38; 0,99	0,57	0,35; 0,93
RDW_SD	p=0,013		p<0,001		p<0,001	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	1,09	0,71; 1,66	0,99	0,63; 1,56	0,98	0,62; 1,57
Q3	0,61	0,39; 0,95	0,49	0,30; 0,78	0,46	0,27; 0,73
Q4	0,64	0,40; 0,99	0,46	0,28; 0,74	0,46	0,28; 0,75
RDW_CV	p=0,136		p=0,278		p=0,332	
Q1	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
Q2	0,88	0,55; 1,43	0,74	0,45; 1,22	0,73	0,44; 1,21
Q3	0,83	0,52; 1,33	0,69	0,42; 1,14	0,68	0,41; 1,12
	1,40	0,88; 2,21	1,24	0,77; 2,02	1,22	0,75; 1,99
*скорректированные отношения шансов рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя; ** коррекция ИМТ						

В результате логистической регрессии выявлены статистически значимые отрицательные ассоциации между эритроцитарными индексами и гипергликемией, данная связь сохраняется после коррекции на социально-демографические факторы и ИМТ. При развитии гипергликемии наблюдается уменьшение размера RBC и снижается содержание гемоглобина в эритроците и степень насыщения эритроцитарной массы гемоглобином (MCH_C). Отмечается отрицательная ассоциация между RDW_SD и наличием гипергликемии, так как уменьшение размеров RBC приводит к уменьшению разброса размеров между наиболее крупным и мелким RBC.

Для выявления связи между эритроцитарными индексами и степенью нарушения углеводного обмена, то есть предиабетом и диабетом был проведен мультиномиальный регрессионный анализ с коррекцией на социально-демографические факторы, ИМТ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП (таблица 40). В результате выявлено, что как на уровне диабета, так и на уровне предиабета отмечается отрицательная статистически значимая связь между изучаемыми показателями.

Таблица 40 – Оценка связи между эритроцитарными индексами и нарушениями углеводного обмена: результаты мультиномиальной логистической регрессии:

Признаки	ГГН и НТГ против НГ		СД 2 типа против НГ	
	сОШ* (95% ДИ)	p	сОШ* (95% ДИ)	p
MCV	0,94 (0,92; 0,97)	<0,001	0,92 (0,87; 0,97)	<0,001
MCH	0,89 (0,83; 0,94)	<0,001	0,84 (0,75; 0,94)	0,003
MCH_C	0,98 (0,95; 0,99)	0,001	0,98 (0,96; 1,01)	0,285
RDW_CV	0,93 (0,88; 0,98)	0,011	0,87 (0,81; 0,94)	<0,001
RDW_SD	0,70 (0,41; 1,18)	0,180	1,41 (0,51; 3,89)	0,512

* скорректированные отношения шансов рассчитывались с коррекцией на возраст, пол, курение и употребление алкоголя, ИМТ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП

Результаты мультиномиальной регрессии подтверждают, что при присоединении гипергликемии наблюдается снижение эритроцитарных индексов независимо от социально-демографических факторов, ИМТ и нарушений липидного обмена.

Таким образом, распространенность анемии у пациентов с МС возрастает по мере развития и прогрессирования гипергликемии, составляя 21,4% у лиц с МС с СД 2 типа. Результаты мультиномиального регрессионного анализа дополняют выявленные положительные ассоциации между уровнем гипергликемии и шансами наличия анемии среди работающего населения г. Туркестан и свидетельствуют о тенденции к снижению эритроцитарных индексов уже на уровне предиабета.

3.3 Взаимосвязь между показателями обмена железа, параметрами крови, метаболическим синдромом и его компонентами

Для изучения связи между показателями обмена железа и клинико-метаболическими характеристиками МС был произведен расчет необходимого объема выборки с помощью онлайн-калькулятора ($\alpha=0,05$; $\beta=0,20$; $Q_0=0,50$; $Q_1=0,50$; $E=38,0$; $S=90,0$; <http://www.quesgen.com/products/free-research-tools/>), при этом достаточный объем выборки составил 176 человек. Из изначальной выборки было отобрано 183 человек, так как 6 образцов крови и реактивов было использовано для постановки методики определения показателей железа, в последующий анализ были включены данные 177 человек. В исследуемой выборке пациенты с МС составили 108 человек, лица без МС – 69 человек.

В таблице 41 представлены данные об основных часто используемых в клинической практике показателях обмена железа в зависимости от наличия МС и его компонентов. Так как распределение показателей обмена железа отличалось от нормального, в качестве меры центральной тенденции представлены Me (медиана) и 25, 75 перцентили изучаемых показателей,

сравнение двух независимых выборок проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Таблица 41 – Значения сывороточного железа, латентной железосвязывающей способности, сатурации трансферрина и гаптоглобина в зависимости от наличия МС и его компонентов

		Сывороточное железо Ме (Q1; Q3)	Латентная железо связывающая способность Ме (Q1; Q3)	Сатурация трансферрина Ме (Q1; Q3)	Гаптоглобин Ме (Q1; Q3)
МС	Да	17,20 (13,30; 23,93)	40,60 (32,85; 48,50)	30,67 (22,83; 43,30)	1,54 (1,18; 2,09)
	Нет	18,45 (11,95; 23,60)	38,00 (31,05; 47,55)	32,26 (21,77; 43,31)	1,47 (1,02; 1,90)
	<i>p</i>	0,779	0,089	0,368	0,250
ГГН	Да	17,10 (11,38; 23,55)	39,85 (31,62; 49,27)	30,95 (20,07; 39,28)	1,70 (1,23; 2,18)
	Нет	18,55 (13,35; 24,15)	38,01 (31,60; 47,52)	32,23 (23,50; 42,47)	1,39 (0,99; 1,86)
	<i>p</i>	0,105	0,473	0,156	0,003
АО	Да	18,20 (13,45; 23,95)	38,10 (31,60; 47,60)	32,09 (23,54; 41,41)	1,55 (1,17; 1,97)
	Нет	14,90 (7,00; 22,70)	39,60 (32,01; 51,10)	27,19 (12,79; 41,37)	1,31 (0,99; 2,01)
	<i>p</i>	0,052	0,446	0,053	0,222
Гипо- α-ХС	Да	16,70 (11,60; 23,10)	40,50 (33,72; 48,40)	27,95 (19,81; 37,40)	1,76 (1,14; 2,04)
	Нет	18,30 (13,15; 23,80)	38,03 (31,50; 47,60)	32,21 (22,09; 42,32)	1,49 (1,16; 1,91)
	<i>p</i>	0,261	0,248	0,180	0,496
Гипер ТГ	Да	18,60 (13,60; 24,30)	40,70 (31,90; 48,05)	31,89 (24,57; 43,48)	1,54 (1,14; 1,97)
	Нет	18,10 (11,85; 23,45)	38,01 (31,60; 47,70)	31,69 (21,77; 40,57)	1,52 (1,15; 1,97)
	<i>p</i>	0,311	0,595	0,428	0,667
АГ	Да	18,10 (13,40; 23,50)	39,60 (32,90; 48,02)	31,11 (23,55; 38,56)	1,57 (1,18; 1,99)
	Нет	18,00 (10,55; 23,70)	36,95 (29,86; 47,38)	33,99 (19,64; 44,74)	1,44 (1,02; 1,95)
	<i>p</i>	0,658	0,053	0,283	0,255

При анализе значений сывороточного железа (СЖ), латентной железосвязывающей способности (ЛЖСС), сатурации трансферрина (TSAT) в зависимости от наличия МС и его компонентов статистически значимых различий выявлено не было. Уровень гаптоглобина (НАРТ) был статистически

значимо выше у пациентов с гипергликемией. НАРТ является острофазовым белком, поэтому его повышение, возможно, объясняется активацией воспалительных процессов у пациентов с гипергликемией. Схожие результаты были получены в исследовании Päivi Hämäläinen, где также была показана положительная ассоциация между гипергликемией и НАРТ [128, р. 4].

Медианы и процентиля FERR, sTfR, TRSF, TfR/F индекса в зависимости от наличия МС представлены в таблице 42. Согласно рекомендациям ВОЗ по оценке статуса железа, у лиц старше 5 лет дефицит железа диагностируется при уровне FERR меньше 15 нг/мл, а перегрузка железом диагностируется при уровне FERR выше 200 нг/мл для мужчин, и выше 150 нг/мл у женщин [170]. В исследуемой нами выборке не выявлено ни одного пациента с дефицитом железа. Лица с экстремально патологическими значениями FERR выше 300 нг/мл у мужчин и выше 200 нг/мл у женщин, при которых диагностируется гемохроматоз также не были выявлены.

Таблица 42 - Значения ферритина, растворимого рецептора трансферрина, трансферрина и трансферрин/ферритинового индекса в зависимости от наличия метаболического синдрома и его компонентов

	FERR Me (Q1; Q3)	sTfR Me (Q1; Q3)	TRSF Me (Q1; Q3)	TfR/F индекс Me (Q1; Q3)
МС				
Да	70,89 (52,78; 86,27)	5,58 (4,00; 8,54)	2,84 (2,56; 3,37)	3,23 (2,26; 5,05)
Нет	42,04 (30,60; 74,55)	4,18 (3,03; 8,60)	3,33 (3,01; 4,22)	5,91 (3,80; 7,33)
<i>P</i>	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
Гипергликемия				
Да	68,90 (47,90; 85,50)	5,60 (4,01; 9,56)	2,96 (2,65; 3,57)	3,45 (2,45; 6,28)
Нет	49,83 (32,60; 78,19)	4,10 (3,02; 7,38)	3,12 (2,80; 3,71)	4,81 (2,82; 6,49)
<i>P</i>	0,013	<0,001	0,152	0,225
АО				
Да	67,20 (47,60; 84,63)	4,79 (3,28; 8,21)	2,97 (2,65; 3,52)	3,70 (2,47; 5,78)
Нет	32,60 (28,60; 39,81)	4,42 (2,83; 10,46)	3,63 (3,15; 4,57)	6,72 (5,91; 7,97)
<i>P</i>	<0,001	0,893	<0,001	<0,001
Гипоальфахолестеринемия				
Да	62,16 (39,36; 82,10)	5,49 (3,33; 9,11)	2,90 (2,49; 3,41)	3,82 (2,44; 5,50)
Нет	61,37 (35,65; 82,47)	4,66 (3,18; 8,50)	3,10 (2,75; 3,68)	4,28 (2,59; 6,66)
<i>P</i>	0,859	0,537	0,054	0,277
Гипертриглицеридемия				
Да	78,3 (58,7; 92,6)	5,46 (4,24; 7,92)	2,88 (2,58; 3,27)	3,18 (2,47; 4,47)
Нет	56,8 (34,6; 78,5)	4,56 (3,10; 8,78)	3,14 (2,76; 3,84)	5,08 (2,70; 6,74)
<i>P</i>	<0,001	0,151	0,006	0,001
АГ				
Да	68,90 (49,60; 85,60)	5,36 (3,71; 8,55)	2,90 (2,58; 3,46)	3,45 (2,36; 5,21)
Нет	37,10 (30,01; 78,15)	4,13 (2,95; 8,48)	3,30 (2,96; 4,08)	5,91 (3,12; 7,20)
<i>P</i>	<0,001	0,019	<0,001	<0,001

Уровень FERR был статистически значимо выше у пациентов с МС, составив 70,89 нг/мл при МС против 42,04 нг/мл без МС. Данный показатель также имел высокие значения и при наличии таких отдельных компонентов МС, как гипергликемия, АО, гиперТГ и АГ. Эти результаты сопоставимы с результатами, полученными в аналогичных поперечных исследованиях.

Hamalainen P. с соавт. в поперечном исследовании выявили более высокие значения FERR у лиц с МС, а также положительные связи между уровнем FERR и уровнем ТГ, АО [128, р. 5]. Так как, FERR отражает уровень депонированного железа, но в то же время является острофазовым показателем, эти различия могут быть обусловлены наличием субклинического воспаления, имеющего место при МС или наличии отдельных его компонентов. Так как в исследуемой нами выборке уровень СРБ был статистически значимо выше у пациентов с МС и составил 5,02 (SD=5,84) мг/л против 3,37 (SD=5,76) мг/л, для оценки связи между МС и уровнем FERR необходима коррекция на СРБ.

Уровень sTfR показал статистически более высокие значения при МС, и при наличии таких отдельных его компонентов, как гипергликемия и АГ. sTfR отражает потребность тканей в железе и не зависит от воспалительного статуса организма [171]. Повышение данного показателя при МС свидетельствует о дефиците железа в клетках, несмотря на нормальные и умеренно повышенные значения депонированного железа.

Значения TfR/F индекса, напротив, статистически значимо уменьшаются у пациентов с МС, АО, АГ и гиперТГ. Известно, что низкий уровень TfR-F индекса - показатель дефицита функционального железа. Снижение TfR/F индекса и повышение sTfR на фоне нормального и умеренно повышенного уровня FERR при МС подтверждает возможный дефицит эффективного железа, несмотря на сохраненные запасы в депо. Выявленные различия свидетельствуют о том, что при МС, а возможно, и при наличии отдельных его компонентов имеет место нарушение обмена железа. Это согласуется с данными проведенных исследований, демонстрирующих, что при СД 2 типа и МС на фоне нормального и повышенного уровня FERR развивается функциональный дефицит железа в тканях, усугубляющий данные состояния [109, р. 475].

В ходе литературного обзора нами были определены основные конфаундинг-факторы, которые могут оказывать влияние на показатели железа. Согласно литературным данным, показатели обмена железа имеют половые, этнические особенности, зависят от воспалительного статуса организма, от факторов питания, от функционального состояния печени [172]. Наряду с этим есть ряд признанных факторов риска развития МС, таких как пол, возраст, курение, употребление алкоголя. В связи с этим, для подтверждения выявленных различий и изучения связи между параметрами обмена железа и МС, и его компонентами был проведен многомерный логистический регрессионный анализ с коррекцией на потенциальные конфаундинг-факторы. Так как проведенные исследования свидетельствуют о связи показателей

обмена железа с ожирением [173] и СД 2 типа [111, р 393], ИМТ и нарушения углеводного обмена были также включены в регрессионную модель.

Таблица 43 – Количество и характер железа, поступающего с пищей у пациентов с МС и без МС

	Общее количество железа, поступающего с пищей, мг/сут Me (Q1; Q3)	Железо, поступающее с растительной пищей, мг/сут Me (Q1; Q3)	Железо, поступающее с животной пищей, мг/сут Me (Q1; Q3)
МС			
Да	14,35 (9,58; 20,66)	5,72 (3,40; 7,96)	8,91 (6,50; 14,05)
Нет	13,61 (8,52; 18,95)	5,97 (3,13; 7,81)	7,16 (4,50; 10,25)
p*	0,265	0,990	0,135
* непараметрический критерий Манна-Уитни			

Определение количества и характера железа, поступающего с пищей за сутки было проведено по данным суточного дневника питания пациентов с последующим использованием валидизированного онлайн-калькулятора суточного рациона калорий, витаминов и минералов (http://health-diet.ru/health_diet/app/index.php).

При анализе полученных данных статистически значимых различий в суточном потреблении железа у пациентов с МС и лиц без МС не было выявлено, 14,35 (9,58; 20,66) против 13,61 г/сут, соответственно (таблица 43). Следует отметить, что в суточном рационе наших пациентов преобладало железо, поступающее с животной пищей, прежде всего с красным мясом, которое расценивается как гемовое. Тогда как, в исследованиях проведенных в других популяциях, в суточном рационе преобладало железо, поступающее с растительной пищей [133, р. 187; 174].

Таблица 44 – Количество и характер железа, поступающего с пищей у пациентов с разным уровнем ферритина

	Общее количество железа, поступающего с пищей, мг/сут, Me (Q1,Q3)	Железо, поступающее с растительной пищей, мг/сут Me (Q1; Q3)	Железо, поступающее с животной пищей, мг/сут Me (Q1; Q3)
1	2	3	4
FERR			
TR1	12,65 (8,58; 17,14)	5,65 (3,40; 7,85)	6,88 (4,59;8,25)
TR2	13,88 (9,63; 19,40)	5,53 (3,64; 6,30)	8,28 (5,16; 13,61)
TR3	16,55 (14,51; 21,63)	6,26 (4,44; 9,33)	9,57 (8,86; 14,35)
p	0,010	0,255	0,040

Продолжение таблицы 44

1	2	3	4
STFR			
TR1	14,34 (8,13; 20,59)	5,88 (4,11; 8,00)	8,19 (5,14; 12,80)
TR2	13,65 (7,78; 19,93)	5,56 (3,73; 7,52)	7,85 (4,86; 12,01)
TR3	13,78 (9,51;19,16)	5,96 (3,52; 8,27)	7,71 (4,19; 10,92)
p	0,752	0,677	0,780
TRSF			
TR1	14,74 (13,40; 19,77)	5,68 (4,12; 8,49)	9,47 (6,37; 14,34)
TR2	14,25 (9,58; 21,20)	6,06 (3,42; 8,43)	7,96 (5,13; 12,07)
TR3	13,40 (8,53; 18,95)	5,84 (3,27; 7,85)	7,49 (4,53; 10,14)
p	0,542	0,832	0,133
TfR-F индекс			
TR1	15,28 (9,58; 21,67)	6,29 (3,52; 9,39)	9,01 (5,24; 14,46)
TR2	14,44 (9,36; 20,54)	5,76 (3,42; 8,35)	8,83 (4,86; 13,94)
TR3	12,44(9,08; 17,20)	5,59 (3,12; 7,49)	6,60 (4,50; 8,12)
p	0,152	0,679	0,064
Примечание - p для тренда при сравнении 3-х групп			

При сравнении количества железа у лиц с разным уровнем FERR выявлено, что общее количество железа, а также количество гемового железа статистически значимо повышались при переходе от низшей терцили FERR к высшей (таблица 44). В связи с этим, при проведении регрессионного анализа нами была сделана коррекция на количество, потребляемого с пищей железа.

При проведении регрессионного анализа MC и его компоненты использовались в виде бинарной переменной отклика (таблица 45). FERR, sTfR, TRSF, TfR-F индекс вводились в регрессионную модель в виде терцилей. В качестве референтной группы для FERR, sTfR и TRSF была выбрана группа с низшей терцилью, а для TfR-F индекса была выбрана группа с высшей терцилью. В ходе регрессионного анализа была сделана коррекция на потенциальные конфаундинг-факторы. Ввод независимых переменных осуществляли методом форсированного ввода с формированием блоков предикторов: блок 0 – изучаемые показатели обмена железа в виде терцилей, блок 1 - социально-демографические факторы и образ жизни (пол, возраст, этническая принадлежность, курение и употребление алкоголя), блок 2 – показатели воспаления и функции печени (СРБ, АЛТ, АСТ) в виде непрерывных переменных, блок 3 – количество и характер железа, поступающего с пищей, блок 4 – нарушения углеводного обмена (НГ, предиабет и СД 2 типа), блок 5 – ИМТ в виде непрерывной переменной. Возраст вводился в регрессионную модель в качестве категориальной переменной: <30, 30-39, 40-49, 50-59 и 60+ лет. Пол, этническая принадлежность, курение и употребление алкоголя вводились в модель в виде дихотомических переменных.

В результате регрессионного анализа после коррекции на все рассматриваемые конфаундинг факторы, в том числе на ИМТ, была выявлена статистически значимая положительная ассоциация между уровнем FERR и шансами наличия МС, сОШ составило при этом 2,52 (ДИ: 0,90; 8,05) для средней терции FERR и 3,17 (ДИ: 1,02; 9,89) для высшей терции FERR по сравнению с низшей терцией FERR. То есть шансы наличия МС возрастают по мере повышения уровня FERR.

Таблица 45 – Оценка связи между терциями FERR, sTfR, TRSF и метаболическим синдромом (результаты нескорректированного и скорректированного многомерного регрессионного анализа)

	TR1		TR2		TR3		p для тренда
			ОШ	ДИ	ОШ	ДИ	
FERR							
Me	≤48,76		48,77-78,09		≥78,10		
Модель 0	1	Reference	5,32	2,41; 11,75	5,44	2,47; 12,01	<0,001
Модель I	1	Reference	3,01	1,17; 7,75	2,82	1,04; 7,64	0,032
Модель II	1	Reference	2,50	0,92; 6,78	2,73	0,96; 7,77	0,043
Модель III	1	Reference	2,39	0,88; 6,54	2,56	0,89; 6,53	0,020
Модель IV	1	Reference	3,31	1,45; 11,84	3,53	1,13; 11,05	0,006
Модель V	1	Reference	2,52	0,90; 8,05	3,17	1,02; 9,89	0,037
sTfR							
Me	≤3,70		3,71-6,98		≥6,99		
Модель 0	1	Reference	3,39	1,76; 6,53	3,01	1,56; 5,79	0,007
Модель I	1	Reference	2,78	1,33; 5,81	3,92	1,85; 8,33	0,001
Модель II	1	Reference	2,53	1,18; 5,44	3,97	1,83; 8,62	0,001
Модель III	1	Reference	2,66	1,23; 5,75	4,17	1,90; 9,13	0,002
Модель IV	1	Reference	1,70	0,68; 4,23	1,86	0,73; 4,74	0,247
Модель V	1	Reference	2,21	0,91; 5,37	2,38	0,93; 6,12	0,110
TRSF							
Me	≤2,81		2,82-3,40		≥3,41		
Модель 0	1	Reference	0,16	0,07; 0,42	0,11	0,04; 0,27	≤0,001
Модель I	1	Reference	0,15	0,06; 0,46	0,17	0,05; 0,56	0,001
Модель II	1	Reference	0,13	0,04; 0,42	0,17	0,05; 0,54	0,003
Модель III	1	Reference	0,29	0,08; 1,02	0,25	0,07; 0,92	0,041
Модель IV	1	Reference	0,48	0,12; 1,96	0,18	0,04; 0,81	0,025
Модель V	1	Reference	0,40	0,08; 1,92	0,15	0,03; 0,79	0,026
<p>Примечание - Модель 0 – нескорректированный анализ; Модель I - скорректированные отношения шансов рассчитывались с коррекцией на пол, возраст, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя; Модель II – Модель I + СРБ + АЛТ + АСТ (в виде непрерывных переменных); Модель III – Модель II + количество железа, поступающего пищей: общее количество, с животной пищей, с растительной пищей (в виде непрерывных переменных); Модель IV – Модель III + нарушения углеводного обмена (НГ; предиабет; диабет) Модель V - Модель IV + ИМТ</p>							

Между уровнем sTfR и МС статистически значимая положительная ассоциация определялась при нескорректированном анализе (нОШ=3,01; ДИ: 1,56; 5,79), при коррекции на социально-демографические факторы (сОШ=3,92 ДИ: 1,85; 8,33), на показатели воспаления (сОШ=3,97 ДИ: 1,83; 8,62) и на факторы питания (сОШ=4,17 ДИ: 1,90; 9,13), но связь теряла статистическую значимость после поправки на НУО (сОШ=1,86 ДИ: 0,73; 4,74). Это свидетельствует о том, что степень НУО выступают медирующим фактором, объясняющим связь между МС и sTfR. С другой стороны, в предыдущей главе нами была показана положительная статистически значимая ассоциация между НУО и анемиями. Положительная ассоциация между гипергликемией и sTfR, отражающим потребность клеток в железе или степень активного эритропоэза, подтверждает, что при нарушениях углеводного обмена наблюдается «железистое голодание» клеток. То есть, нарушение обмена железа с избыточным его накоплением в депо и функциональным дефицитом в клетках может быть одной из возможных причин развития анемии на этапе предиабета.

Между уровнем TRSF и наличием МС после коррекции на все потенциальные конфаундинг-факторы, была выявлена статистически значимая отрицательная ассоциация, сОШ 0,40 (ДИ: 0,08; 1,92) для среднего терциля TRSF, сОШ 0,15 (ДИ: 0,03; 0,79) для высшего терциля по сравнению с низшей терцилью.

Таблица 46 – Оценка связи между терцилями TfR-F индекса и метаболическим синдромом (результаты нескорректированного и скорректированного многомерного регрессионного анализа)

Метаболический синдром да/нет							
TfR-F индекс	TR3		TR2		TR1		p для тренда
			ОШ	ДИ	ОШ	ДИ	
Me	≥5,38		2,93-5,37		≤2,92		
Модель 0	1	Reference	4,11	1,83; 9,24	6,87	2,85; 16,53	<0,001
Модель I	1	Reference	3,52	1,21; 10,26	6,75	2,14; 21,24	0,001
Модель II	1	Reference	3,30	1,07; 10,19	6,00	1,82; 19,78	0,003
Модель III	1	Reference	2,60	0,81; 8,44	4,98	1,45; 17,06	0,004
Модель IV	1	Reference	4,50	1,18; 17,09	6,72	1,81; 25,00	0,002
Модель V	1	Reference	4,06	1,02; 16,27	5,75	1,42; 23,25	0,016
Примечание - Модель 0 – нескорректированный анализ; Модель I - скорректированные отношения шансов рассчитывались с коррекцией на пол, возраст, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя; Модель II – Модель I + СРБ + АЛТ + АСТ (в виде непрерывных переменных); Модель III – Модель II + количество железа, поступающего пищей: общее количество, с животной пищей, с растительной пищей (в виде непрерывных переменных); Модель IV – Модель III + нарушения углеводного обмен (НГ; предиабет; диабет) Модель V - Модель IV + ИМТ							

Выявленная связь свидетельствует о снижении уровня транспортного железа при МС, его дефицит, в свою очередь объясняет, задержку железа в депо и недостаток эффективного железа в тканях. Как было описано в литературных источниках, у одной трети пациентов с МС наблюдается DIOS синдром, характеризующийся избыточным накоплением железа в гепатоцитах и в макрофагах [120, p. 217].

В результате регрессионного анализа выявлено, что шансы наличия МС у лиц с низшей терцилью TfR-F индекса статистически значимо выше по сравнению с лицами с высшей терцилью TfR-F индекса (таблица 46). Данная связь сохраняется после коррекции на социально-демографические факторы (сОШ=6,75; 95%ДИ: 2,14; 21,24), а также после поправки на показатель воспаления (СРБ) и на значения ферментов печени (сОШ=6,00; 95%ДИ: 1,82; 19,78). Результаты данного регрессионного анализа с коррекцией на основные конфаундинг факторы (Модель 0- Модель II) была описана нами ранее в публикации [175]. После проведения дополнительной коррекции на последующие блоки конфаундинг-факторов, включающие особенности питания, нарушения углеводного обмена и ИМТ, статистическая значимость выявленной связи сохранилась (сОШ=5,75; 95%ДИ: 1,42; 23,25). Как известно, низкие уровни TfR-F индекса свидетельствуют о дефиците функционального железа, поэтому обратно пропорциональная связь между TfR-F индексом и наличием МС подтверждает, что при МС имеет место нарушение обмена железа, проявляющееся дефицитом функционального железа.

Аналогичный многомерный анализ также был проведен между терцилями FERR, sTfR, TRSF и отдельными компонентами МС с коррекцией на социально-демографические факторы, показатели воспаления, функцию печени и на поступающее с пищей количество железа (таблица 47). В результате статистически значимые положительные связи были выявлены между уровнем FERR, АО и гиперТГ, а также между уровнем sTfR, гипергликемией и АГ. Статистически значимые отрицательные ассоциации наблюдались между уровнем TRSF и гиперТГ.

Таблица 47 – Оценка связи между терцилями FERR, sTfR, TRSF и компонентами метаболического синдрома: результаты скорректированного многомерного логистического регрессионного анализа с 95% доверительными интервалами (ДИ)

Показатель	TR1		TR2		TR3		p для тренда
			сОШ*	ДИ	сОШ*	ДИ	
1	2	3	4	5	6	7	8
FERR							
Me	≤48,76		48,77-78,09		≥78,10		
АО	1	Reference	6,74	1,24; 10,9	10,51	4,1; 16,69	0,001
ГиперТГ	1	Reference	1,57	0,59; 4,16	3,40	1,29; 8,92	0,011

Продолжение таблицы 47

1	2	3	4	5	6	7	8
Гипо- α ХС	1	Reference	0,51	0,19; 1,37	0,67	0,24; 1,87	0,470
НГН	1	Reference	0,91	0,37; 2,21	1,29	0,50; 3,36	0,621
АГ	1	Reference	1,22	0,41; 3,62	4,36	1,44; 9,21	0,500
sTFR							
Ме		$\leq 3,70$	3,71-6,98		$\geq 6,99$		
АО	1	Reference	0,85	0,38; 1,92	1,91	0,72; 5,06	0,470
ГиперТГ	1	Reference	2,56	1,11; 5,89	2,68	1,17; 6,14	0,071
Гипо- α -ХС	1	Reference	0,82	0,35; 1,92	1,17	0,53; 2,62	0,565
НГН	1	Reference	2,48	1,27; 4,83	3,56	1,82; 6,95	0,001
АГ	1	Reference	2,04	1,02; 4,08	2,95	1,45; 5,99	0,005
TRSF							
Ме		$\leq 2,81$	2,82-3,40		$\geq 3,41$		
АО	1	Reference	0,51	0,08; 3,05	0,58	0,09; 3,55	0,654
ГиперТГ	1	Reference	0,83	0,38; 1,82	0,38	0,15; 0,96	0,046
Гипо- α -ХС	1	Reference	0,63	0,26; 1,52	0,70	0,27; 1,81	0,417
НГН	1	Reference	0,61	0,25; 1,45	1,14	0,44; 2,93	0,808
АГ	1	Reference	0,37	0,12; 1,13	0,47	0,16; 1,44	0,204
*скорректированные отношения шансов рассчитывались с коррекцией на пол; возраст; этническую принадлежность; курение и употребление алкоголя, СРБ, АЛТ, АСТ (в виде непрерывных переменных), количество железа, поступающего с пищей: общее железо, с животная пищей, с растительной пищей (в виде непрерывных переменных)							

При проведении регрессионного анализа с отдельными компонентами МС и TfR-F индексом выявлено, что шансы наличия АО у пациентов низшей терцилью TfR-F индекса выше, по сравнению с высшими терцилями (нОШ=9,93; ДИ: 2,13; 46,14), данная связь сохраняется при коррекции на все рассматриваемые вмешивающиеся факторы.

Таблица 48 - Оценка связи между терцилями TfR-F индекса и компонентами метаболического синдрома: результаты нескорректированного и скорректированного многомерного логистического регрессионного анализа с 95% доверительными интервалами (ДИ)

	нОШ	95% ДИ	сОШ*	95% ДИ	сОШ**	95% ДИ
1	2	3	4	5	6	7
Абдоминальное ожирение						
TfR-F индекс		p=0,006		p=0,007		p=0,016
T3	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
T2	10,28	1,87; 56,40	10,83	1,98; 59,22	9,15	1,63; 43,16
T1	7,68	1,35; 43,81	7,49	1,17; 47,87	10,27	1,33; 53,16

Продолжение таблицы 48

1	2	3	4	5	6	7
Гипертриглицеридемия						
TfR-F индекс		p=0,007		p=0,012		p=0,029
T3	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
T2	4,66	1,64; 13,22	4,81	1,66; 13,93	4,09	1,39; 12,07
T1	4,53	1,59; 12,95	4,30	1,48; 12,52	3,75	1,26; 11,16
Артериальная гипертензия						
TfR-F индекс		p=0,019		p=0,034		p=0,043
T3	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
T2	2,70	0,87; 8,40	2,76	0,86; 8,90	3,08	0,83; 11,45
T1	4,17	1,25; 13,96	3,70	1,08; 12,69	3,48	1,02; 13,16
Гипергликемия						
TfR-F индекс		p=0,947		p=0,884		p=0,699
T3	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
T2	0,62	0,25; 1,53	0,53	0,20; 1,35	0,47	0,18; 1,26
T1	0,95	0,38; 2,43	0,93	0,35; 2,44	0,85	0,31; 2,29
Гипоальфахолестеринемия						
TfR-F индекс		p=0,550		p=0,530		p=0,645
T3	1,00	Reference	1,00	Reference	1,00	Reference
T2	2,06	0,78; 5,43	2,03	0,75; 5,48	1,79	0,65; 4,95
T1	1,42	0,51; 3,91	1,45	0,51; 4,11	1,30	0,45; 3,77
*Модель I - скорректированные отношения шансов рассчитывались с коррекцией на пол, возраст, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя; СРБ, АЛТ, АСТ; **Модель II – Модель I + количество; железа; поступающего с животной пищей; с растительной пищей (в виде непрерывных переменных)						

Аналогичная статистически значимая обратная связь была выявлена между TfR-F индексом и такими компонентами МС, как АГ и гиперТГ, при этом связи сохраняли статистическую значимость и в результате скорректированного анализа, для АГ (сОШ=3,48; ДИ: 1,02; 13,16), для гиперТГ (сОШ=3,75; ДИ: 1,26; 11,16). Между шансами наличия гипергликемии, гипо- α -ХС и TfR-F индексом статистически значимые связи не были выявлены (таблица 48).

Регрессионный анализ между показателями обмена железа и отдельными компонентами МС показывает, что положительная ассоциация между FERR и МС объясняется прежде всего с выраженной связью FERR с АО, и затем с гиперТГ. Положительная ассоциация между sTfR и МС обусловлена прямо пропорциональной связью sTfR с гипергликемией и АГ. Отрицательная ассоциация TfR-F индекса с МС объясняется связью TfR-F индекса с такими компонентами МС, как АО, гиперТГ и АГ. При этом связь с АО оказалась наиболее выраженной, возможно, это связано с тем, что в нашей популяции наиболее распространенным и доминирующим компонентом МС является АО.

Механизм, лежащий в основе связи между уровнем FERR в сыворотке и наличием МС в настоящее время остается до конца неясным. Однако,

накопление железа и связанный с ним окислительный стресс является ведущей гипотезой. Железо, как известно, участвует в ряде клеточных процессов и имеет важное значение для активности различных ферментов, но оно также может проявлять и токсичные свойства в реакции Фентона [176]. Железо в избыточном количестве может катализировать образование гидроксильных радикалов, которые в свою очередь атакуют клеточные мембраны, усиливая перекисное окисление липидов, это может привести к дефрагментации ДНК и повреждению клеток.

В последнее время внимание ученых также привлекает связь FERR с жировой тканью. Так, Iwasaki, T с соавт. в поперечном исследовании [177] выявили положительную ассоциацию между уровнем FERR и висцеральной абдоминальной жировой тканью, определенной методом компьютерной томографии. Другое исследование показало отрицательную корреляцию между уровнем FERR и адипонектином [178]. Адипонектин является инсулин-сенситизирующим адипокином, который уменьшается у людей с ожирением. В исследовании Gabrielsen J.S. мышей кормили диетой, богатой железом, в результате, отмечалось нарастание жировой ткани, а синтез адипонектина в адипоцитах снижался [179]. То есть, с одной стороны, положительную ассоциацию FERR с ожирением, в том числе абдоминальным, можно объяснить через связь с адипокином. С другой стороны, согласно литературным данным, ожирение и МС характеризуются состоянием хронического, субклинического, системного воспаления. Известно, что гепсидин, являющийся регулятором обмена железа, контролирует его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, поглощение, хранение и распределение в тканях. Продукция гепсидина увеличивается при воспалении, гипоксии и служит сигналом, подавляющим всасывание железа в кишечнике и стимулирующим его секвестрацию макрофагами. В результате, это приводит к накоплению железа макрофагах, энтероцитах и гепатоцитах в виде ферритина. В недавних исследованиях показано, что гепсидин синтезируется не только в печени, но и в жировой ткани, причем экспрессия м-РНК гепсидина в жировой ткани пациентов с ожирением повышена [180]. Повышение гепсидина при ожирении подтверждают и данные Bekri S. с соавт. [181]. Возможно, что, при увеличении окружности талии, выработка гепсидина увеличивается, нарушается гемостаз железа и повышается уровень ферритина.

Хронический окислительный стресс, провоцируемый избыточным накоплением железа, также ассоциируется с окислительной дисфункцией длинных цепей жирных кислот в митохондриях, что может привести к гипертриглицеридемии, а также чрезмерному накоплению триглицеридов в мышцах и печени [182]. Таким образом, вышеизложенные механизмы объясняют наши выводы, что повышение уровня ферритина, даже в пределах референтных значений, связано с наличием МС и таких его компонентов, как АО и гиперТГ.

В ходе данного исследования были выявлены связи между МС, его компонентами и рутинными гематологическими показателями. Наряду с этим, показано наличие связи между МС, его компонентами и показателями обмена железа. В связи с вышеизложенным, была проанализирована связь между ОВК, как обобщающим показателем, характеризующим реологические свойства крови, и показателями обмена железа. Проведен линейный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной рассматривается ОВК как непрерывная переменная. FERR, sTfR и TfR/F индекс вводились в регрессионную модель в качестве независимых переменных в виде терцилей. Была проведена коррекция на конфаундинг-факторы, включающие социально-демографические детерминанты, показатель воспаления (СРБ) и ИМТ (таблица 49).

В результате регрессионного анализа была выявлена статистически значимая положительная ассоциация между ОВК и уровнем FERR, которая сохраняется после коррекции на учтенные конфаундинг-факторы. При переходе от низшей терцили FERR к высшей терцили значение ОВК повышается на 0,61 (ДИ: 0,43; 0,80) сР. Отрицательная статистически значимая связь между sTfR и ОВК, возможно, объясняется тем, что sTfR большей частью присутствуют, как было описано ранее, на развивающихся эритроидных клетках, а гипервязкость прежде всего обусловлена повышенным Ht, а он, в свою очередь, связан с повышенным количеством зрелых RBC.

Между уровнем TfR-F индекса и ОВК обнаружены статистически значимые отрицательные ассоциации. Возможно, это связано с тем, что при гипервязкости нарушается кровоснабжение тканей, нарушается доставка железа к тканям с повышенной потребностью в нем, в результате отмечается дефицит функционального железа.

Выявленные статистически значимые ассоциации между ОВК и показателями обмена железа, а также показанные ранее связи данных параметров с МС и его компонентами, свидетельствуют как о непосредственном, так и опосредованном через повышение ОВК, влиянии нарушений обмена железа на наличие МС и его компонентов.

Таким образом, при изучении связи между показателями обмена железа и МС с коррекцией на потенциальные конфаундинг-факторы выявлены статистически значимые прямо пропорциональные связи МС с уровнем FERR и обратно пропорциональные связи с уровнем TfR/F индекса, что свидетельствует о наличии нарушений обмена железа при МС, характеризующихся тенденцией к накоплению железа в депо на фоне его функционального дефицита. Изучение связи параметров обмена железа с отдельными компонентами МС показало наличие статистически значимых ассоциаций уровня FERR с АО и ГиперТГ, значения TfR/F индекса с АО, гиперТГ и АГ, при этом связи с АО были более выражены.

Таблица 49 – Различия в уровне общей вязкости крови 208 сек⁻¹ в зависимости от показателей обмена железа с 95% доверительными интервалами (результаты линейного регрессионного анализа)

Общая вязкость крови									
	(сβ)*	95% ДИ	p	(сβ)**	95% ДИ	p	(сβ)***	95% ДИ	p
FERR			<0,001			<0,001			<0,001
T1	0,00	Reference		0,00	Reference		0,00	Reference	
T2	0,66	0,48; 0,84		0,66	0,47; 0,83		0,57	0,39; 0,75	
T3	0,71	0,53; 0,90		0,72	0,53; 0,91		0,61	0,43; 0,80	
sTfR			<0,001			<0,001			<0,001
T1	0,00	Reference		0,00	Reference		0,00	Reference	
T2	-0,09	-0,17; 0,09		-0,05	-0,18; -0,08		-0,07	-0,20; 0,06	
T3	-0,68	-0,72; -0,45		-0,58	-0,72; -0,46		-0,59	-0,72; -0,46	
TSFR			0,029			0,039			0,057
T1	0,00	Reference		0,00	Reference		0,00	Reference	
T2	-0,34	-0,82; 0,15		-0,34	-0,83; 0,15		-0,36	-0,85; 0,12	
T3	-0,57	-1,08; -0,06		-0,57	-1,08; -0,06		-0,51	-1,02; -0,01	
TfR/F индекс			<0,001			<0,001			<0,001
T1	0,00	Reference		0,00	Reference		0,00	Reference	
T2	-0,15	-0,35; 0,06		-0,19	-0,37; -0,01		-0,13	-0,31; 0,05	
T3	-0,90	-1,11; -0,70		-0,76	-0,95; -0,57		-0,68	-0,87; -0,50	
<p>* Модель I - скорректированные отношения шансов рассчитывались с коррекцией на пол, возраст, курение, употребление алкоголя и этническую принадлежность; ** Модель II - Модель I + СРБ; *** Модель III - Модель II + ИМТ</p>									

3.4 Приверженность к Mediterranean diet исследуемой популяции и связь показателей MedDietScore с клинико-метаболическими показателями при метаболическом синдроме

В предыдущих главах нами было показано наличие связи между показателями обмена железа, МС и его компонентами. Также выявлена связь между показателями обмена железа и гематологическими показателями, в том числе ОВК. В то же время, результаты проведенных исследований по проблеме МС указывают на важную роль особенностей питания как в развитии клинико-метаболических нарушений, характерных для МС, так и в развитии нарушений обмена железа [183]. Ряд исследований также выявляют связь между особенностями питания (диетическим поведением) и развитием ССЗ. Так, в заключительном отчете National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III модификация диеты была рекомендована в качестве лечения ССЗ [184].

Следует отметить, что в нашем регионе как пациенты, так и практикующие врачи недооценивают роли правильного питания в профилактике и лечении МС, а также ассоциированных с ним СД 2 типа и ССЗ. В связи с этим нами было проведено дополнительное анкетирование пациентов с помощью валидизированного опросника MDS [142, р. 75]. По результатам анкетирования нами была оценена приверженность наших пациентов в Mediterranean diet (MedDiet), а также связь показателей MDS с клинико-метаболическими параметрами и МС.

Средний балл MedDietScore (MDS) в исследованной нами популяции составил 20,91 (Me=21,00; 25 перцентиль-19,00; 75 перцентиль-23,00). Так как максимальный балл MedDietScore составляет 55,00 баллов, приверженность к MedDietScore в нашей популяции составила 38%. При этом основной причиной низких баллов MedDietScore в исследуемой выборке является употребление красного мяса, так как это один из главных пунктов MedDietScore, по которому был определен минимальный средний балл. Так как 83,4% указали, что употребляют красное мясо ежедневно, средний балл по данному пункту составил 0,47 балла из максимальных 5 баллов.

Авторами опросника MDS в эпидемиологическом исследовании [185] было предложено 5 градаций баллов MDS: 0-11, 12-22, 23-34, 35-44 и 45-55. Для каждого класса были оценены шансы наличия ИБС. У лиц с приверженностью к MDS от 0 до 11 баллов по сравнению с лицами с высоким баллом MDS (45-55) шансы наличия ИБС были 2,17 раз выше, для лиц с баллами 12 и 22 шансы наличия ИБС были 1,63 раз выше, аналогичный показатель для лиц с баллом MDS 23-34 составил 1,42, в то время как для лиц с баллами MDS в диапазоне 35-44 отношения шансов были равны 1.

В связи с тем, что низкая приверженность к MedDiet обследованных нами пациентов обусловлена преимущественно ежедневным употреблением красного мяса, нами также был проведен более подробный анализ частоты потребления мясных продуктов в исследуемой выборке.

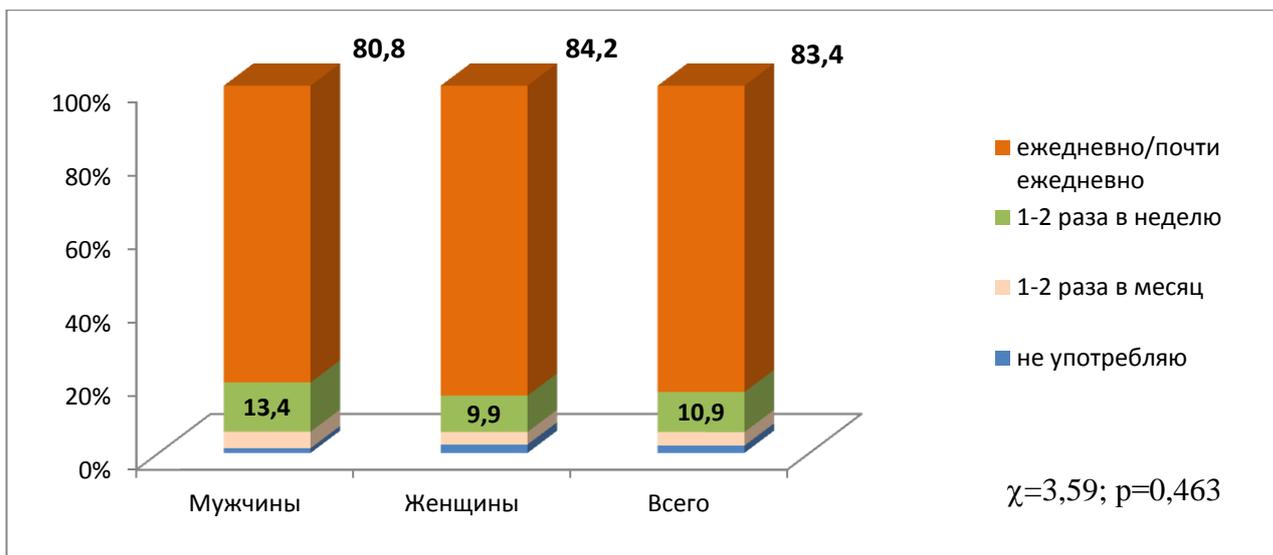


Рисунок 6 – Частота употребления красного мяса (говядина, конина, баранина - 150 г) в исследуемой выборке

Было обнаружено, что 80,8% мужчин и 84,2% женщин употребляют красное мясо в количестве 150 г и более ежедневно (рисунок 6). Также достаточно часто употребляется обработанное мясо в виде колбасных изделий, 36,2% мужчин и 31,1% женщин употребляют такие изделия 1-2 раза в неделю (рисунок 7).

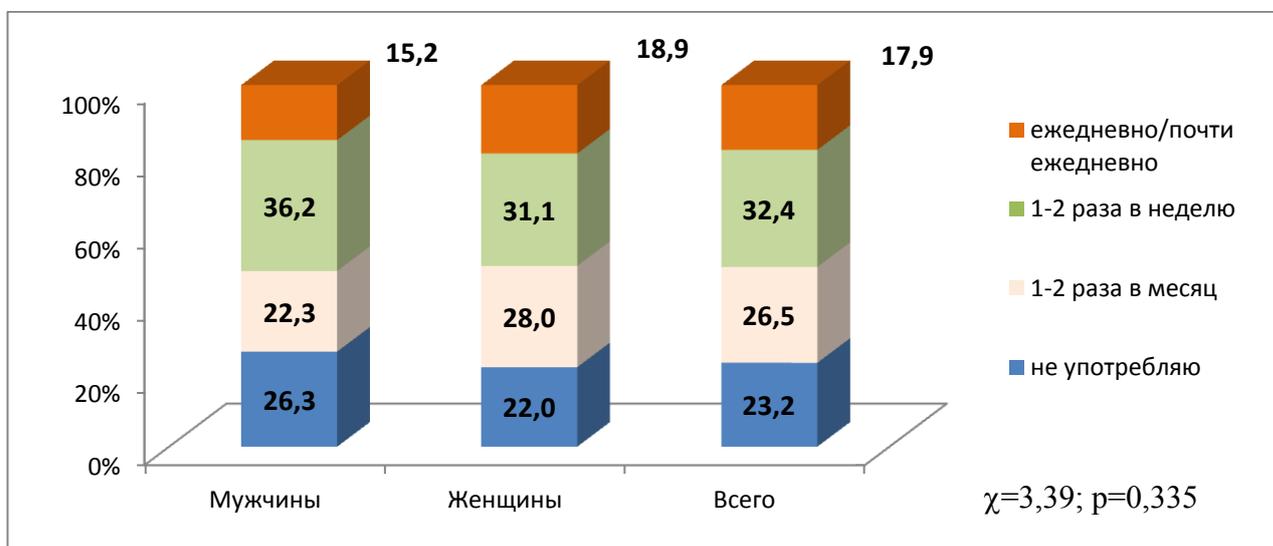


Рисунок 7 – Частота употребления обработанного мяса (колбасы, сосиски, субпродукты) в исследуемой выборке

Мясо птицы используется реже: 47,3% пациентов ответили, что употребляют мясо птицы 1-2 раза в месяц, 26,7% - 1-2 раза в неделю, и только, 3,4% указали на ежедневный прием (рисунок 8).

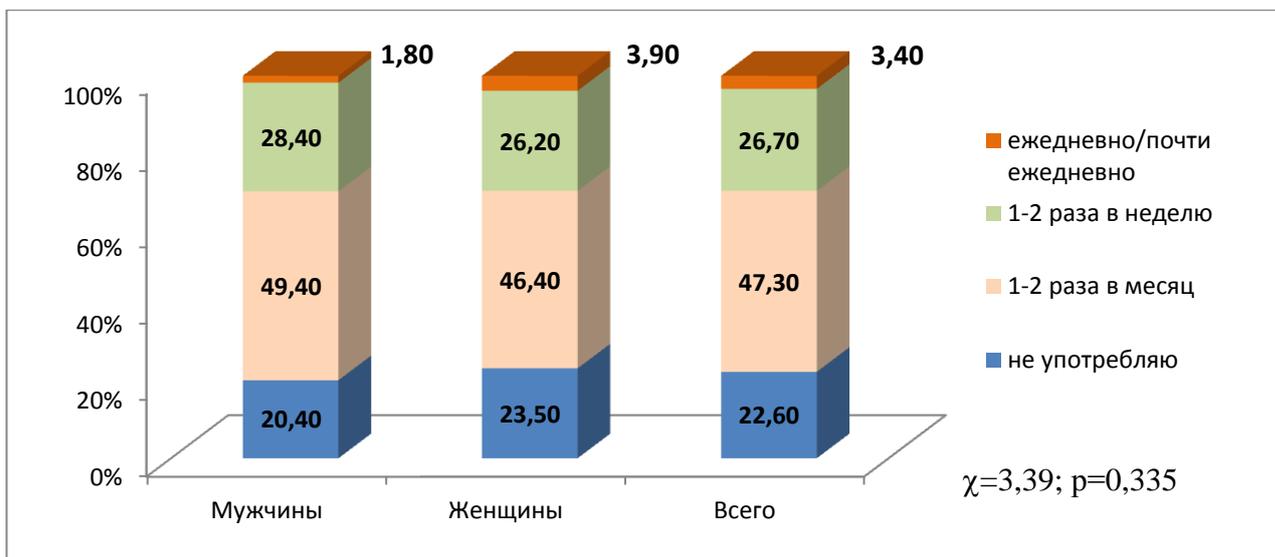


Рисунок 8 – Частота употребления мяса птицы (курица, индейка и др., 150 г.) в исследуемой выборке

Продукты из рыбы употребляются значительно реже: 64,4% пациентов употребляют рыбу 1-2 раза в месяц, 20,6% - 1-2 раза в неделю, 1,6 % - ежедневно (рисунок 9). Проведенный анализ показал, что основная масса гемового железа поступает в организм исследованных пациентов в составе именно красного мяса.

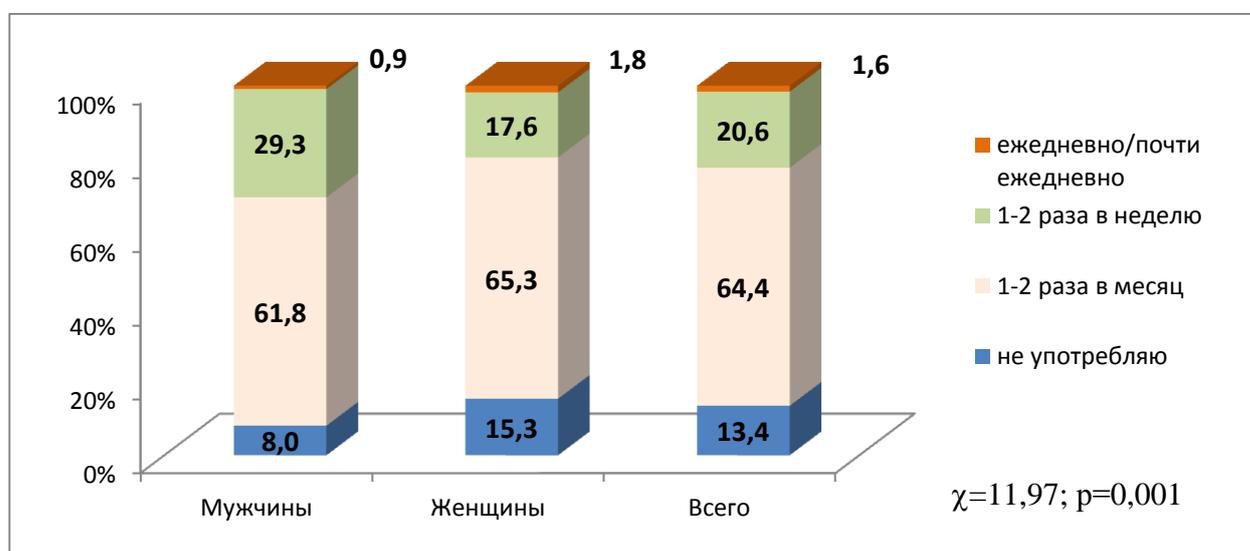


Рисунок 9 – Частота употребления рыбы и морепродуктов в исследуемой выборке

Средний балл MDS у пациентов с МС составил 18,85 (SD=3,26), в то время как у лиц без МС данный показатель был статистически значимо выше и составил 21,64 (SD=3,26), $p < 0,001$.

Для уточнения силы и направления связи между средним баллом MDS и клинико-метаболическими показателями, параметрами обмена железа и данными развернутого общего анализа крови был проведен корреляционный анализ по Спирмену.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил отрицательные корреляции между средним баллом MDS и такими антропометрическими показателями, как ОТ, ИМТ, ПКЖТ и ВАЖТ (таблица 50).

Таблица 50 - Корреляционная связь по Спирмену среднего балла MDS с клинико-метаболическими показателями и параметрами обменом железа

Средний балл MDS					
	r	p		r	p
Данные антропометрии			Углеводный обмен		
ОТ	-0,15	<0,001	ГН	-0,20	<0,001
ИМТ	-0,14	<0,001	ППГ	-0,12	0,001
ПКЖТ	-0,13	<0,001	Инсулин	0,14	0,001
ВАЖТ	-0,16	<0,001	НОМА	0,052	0,193
Показатели липидного профиля			Показатели обмена железа		
ОХС	-0,11	0,001	АРОАТ	-0,02	0,715
ТГ	-0,12	<0,001	АРОВ	-0,08	0,145
ЛПВП	0,05	0,187	FERR	-0,15	0,043
ЛПНП	-0,08	0,026	sTfR	0,21	0,100
ЛПОНП	-0,08	0,023	TfR-F индекс	0,23	0,008

Аналогичный анализ между баллом MDS и показателями углеводного обмена выявил статистически значимые отрицательные ассоциации с уровнем ГН, ППГ. Тогда как с уровнем инсулина была выявлена положительная ассоциация (таблица 50).

Анализ связи между баллом MDS с показателями обмена железа выявил статистически значимую отрицательную корреляцию с уровнем FERR и положительную – с TfR-F индексом. Это свидетельствует о том, что высокая приверженность к MedDiet может способствовать снижению уровня FERR, связь которого с МС была показана как в нашем исследовании, так и в исследованиях, проведенных в других популяциях. Положительные корреляции балла MDS с TfR-F индексом, отражающим состояние эффективного функционального железа, подтверждают, что сбалансированная и эффективная диета, возможно, сможет предупредить нарушение обмена железа при МС, проявляющееся избытком депонированного и недостатком функционального железа (таблица 50).

При анализе связи между баллом MDS с гематологическими показателями, выявлены отрицательные статистически значимые корреляции с уровнем Hb,

Ht, RBC, WBC. Хотя связь между баллом MDS и ОБК не была статистически значима, отрицательный знак коэффициента корреляции указывает на тенденцию к разнонаправленности данных показателей (таблица 51).

Таблица 51 - Корреляционная связь по Спирмену между баллом MedDietScore и показателями крови

Средний балл MDS					
Показатель	r	p	Показатель	r	p
Hb	-0,08	0,021	MCH	-0,04	0,303
Ht	-0,07	0,034	RDW_CV	-0,01	0,888
RBC	-0,08	0,021	PDW	0,04	0,230
WBC	-0,11	0,002	MPV	0,04	0,247
PLT	-0,03	0,477	ОБК при 208 сек ⁻¹	- 0,05	0,343
MCV	-0,02	0,679	ОБК при 05 сек ⁻¹	-0,06	0,384

Нами был проведен логистический регрессионный анализ между терцилями MDS и наличием МС с коррекцией на социально-демографические конфаундинг факторы, а также на ИМТ и показатели ферментов печени (таблица 52).

В результате была выявлена обратно пропорциональная связь между баллом MDS и шансами наличия МС, сОШ наличия МС для пациентов с низшей терцилью балла MDS по сравнению с лицами с высшей терцилью после коррекции на учетные конфаундинг факторы составил 9,34 (ДИ: 4,59; 18,99).

Таблица 52 - Результаты бинарной логистической регрессии: нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов наличия метаболического синдрома в зависимости от балла MedDietScore с 95% доверительными интервалами (ДИ)

Метаболический синдром да/нет							
MDS	TR3		TR2		TR1		p для тренда
			ОШ	ДИ	ОШ	ДИ	
Me	≥22,00		19,01- 21,99		≤19,00		
Модель 0	1	Reference	2,41	1,50; 3,89	7,58	4,98; 11,54	<0,001
Модель I	1	Reference	2,99	1,78; 5,03	8,65	5,44; 13,76	<0,001
Модель II	1	Reference	2,77	1,61; 4,74	8,91	5,44; 14,58	<0,001
Модель III	1	Reference	2,34	1,34; 4,10	7,44	4,47; 12,39	<0,001

Примечание - Модель 0 – нескорректированный анализ;
Модель I - скорректированные отношения шансов рассчитывались с коррекцией на пол, возраст, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя
Модель II – Модель I + ИМТ
Модель III – Модель II +АЛТ+АСТ

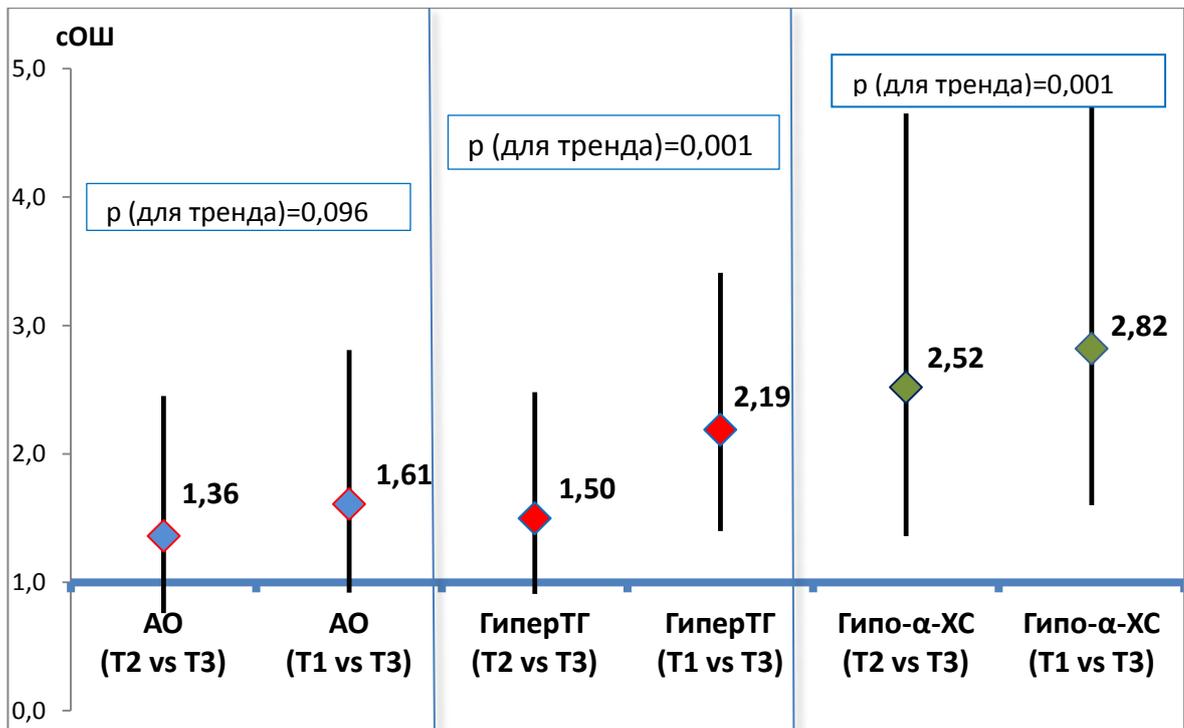


Рисунок 10 - Оценка связи между абдоминальным ожирением, гипертриглицеридемией, гипоальфахолестеринемией и средним баллом MDS.

Примечание - Показаны скорректированные отношения шансов с коррекцией на пол, возраст, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя, ИМТ, АЛТ, АСТ

При оценке связи между отдельными компонентами МС и средним баллом MDS путем регрессионного логистического анализа с коррекцией на потенциальные конфаундинг-факторы также были выявлены обратно пропорциональные связи (рисунок 10).

Между АО и средним баллом MDS определяется статистически значимая отрицательная связь после коррекции на социально-демографические факторы (сОШ=1,81; ДИ: 1,20; 2,72, при Т1 против Т3), но она теряет статистическую значимость после коррекции на ИМТ (сОШ=1,61; ДИ:0,92; 2,8, при Т1 против Т3), то есть данная связь прежде всего объясняется повышением ИМТ у пациентов с низкой приверженностью к MDS. Между средним баллом MDS и всеми остальными компонентами МС выявляется обратно пропорциональная связь, сохраняющая статистическую значимость после коррекции на все рассматриваемые факторы. Так, у пациентов с низшей терцилью балла MDS по сравнению с лицами с высшей терцилью балла MDS шансы наличия гиперТГ повышаются более чем в 2 раза (сОШ=2,19; ДИ: 1,40; 3,41). Шансы наличия гипо-α-ХС у пациентов с низшими баллами MDS по сравнению с лицами с высшими баллами повышаются более чем в 2,5 раза (сОШ=2,82; ДИ: 1,60; 4,96).

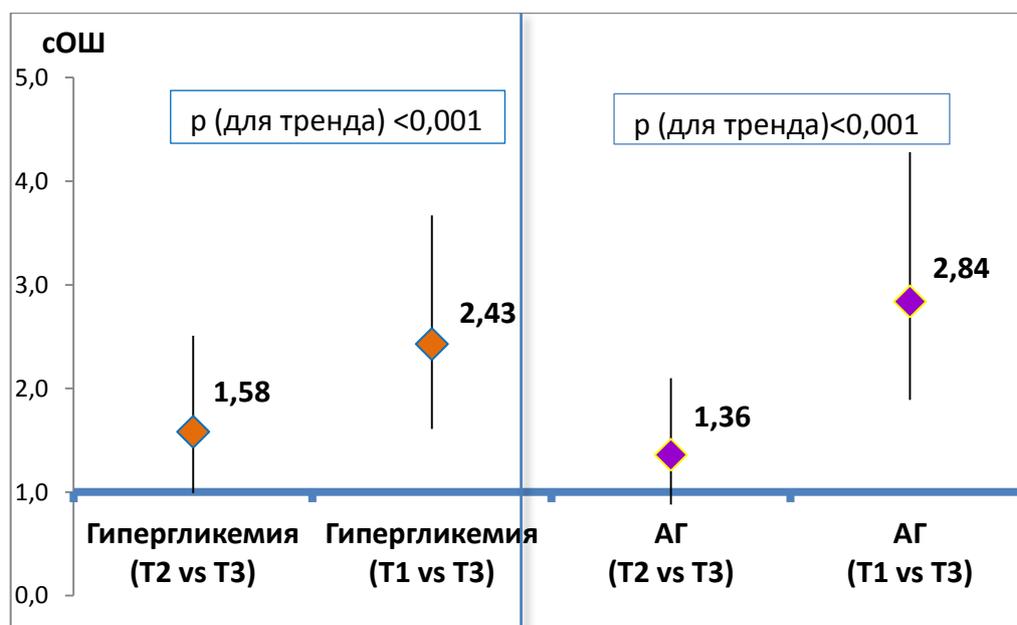


Рисунок 11 - Оценка связи между гипергликемией, артериальной гипертензией и средним баллом MDS.

Примечание - Показаны скорректированные отношения шансов с коррекцией на пол, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя, ИМТ, АЛТ, АСТ

Аналогичные связи определяются между средним баллом MDS и гипергликемией и АГ (рисунок 11). У пациентов с низкой приверженностью к MedDiet по сравнению с более приверженными к данной диете лицами шансы наличия гипергликемии повышаются более чем в 2 раза (сОШ=2,43; ДИ: 1,61; 3,67), а шансы наличия АГ повышаются более чем в 2,5 раза (сОШ=2,84; ДИ: 1,89; 4,28).

Выявленные в результате проведенного анализа обратно пропорциональные связи между компонентами МС и средним баллом MDS согласуются с данными проведенных аналогичных исследований. В крупном поперечном исследовании Romaguera D. с участием 10 Европейских стран показано, что высокая приверженность к MedDiet ассоциирована с более низкими значениями ОТ как у мужчин ($\beta = -0.09$; 95% ДИ: -0.14 ; -0.04), так и у женщин ($\beta = -0.06$; 95% ДИ: -0.10 ; -0.01) [186]. Наряду с этим, в результате исследования, проведенного в США, была обнаружена выраженная прямо пропорциональная связь между баллом MDS и уровнем адипонектина, который, как известно, снижается при АО и отрицательно коррелирует с ВАЖТ [187].

Обратно пропорциональные связи между степенью приверженности к MedDiet и такими компонентами МС, как Гипо- α -ХС, ГТГ и АГ находятся в соответствии с результатами аналогичных поперечных исследований, проведенных в Греции и Италии [188, 189].

Выявленная обратно пропорциональная связь между средним баллом MDS и НГН подтверждается результатами, полученными D.B. Panagiotakos и соавт. в ходе исследования ATTICA с участием 1514 мужчин и 1528 женщин [190]. При этом, степень приверженности к MedDiet отрицательно ассоциировала с уровнем глюкозы независимо от пола, возраста, ИМТ, физической активности, курения.

Полученные нами результаты, свидетельствуют, что высокая приверженность к MedDiet может благоприятно влиять на липидный, углеводный профиль и обмен железа, тем самым уменьшая шансы развития МС. Но для подтверждения полученных данных, необходимы дальнейшие проспективные исследования с участием представителей нашей популяции.

Вместе с тем, есть результаты исследований, изучавших связь между МС, особенностями употребления мясных продуктов и обменом железа. Felipe A. в поперечном исследовании с участием 66 мужчин наряду с положительными ассоциациями между уровнем FERR и клинико-метаболическими признаками МС выявили, что уровень FERR значительно коррелирует с употреблением красного мяса [191]. В свою очередь, Azadbakht L. в результате одномоментного обследования 482 тегеранских женщин в возрасте 40-60 лет, работающих в сфере образования, обнаружили положительные ассоциации между количеством употребляемого красного мяса и наличием МС, сОШ после коррекции на потенциальные конфаундинг-факторы составил 2,06 (ДИ:1,16; 3,98)[192].

В мультиэтническом проспективном исследовании MESA (Multi-Ethnic Study Atherosclerosis) участвовали 6814 человек в возрасте 45-84 лет изначально без клинических признаков ССЗ, МС, СД 2 типа, наблюдение проводилось с 2002 по 2007 год. Была выявлена положительная ассоциация между потреблением красного мяса и риском развития и МС (HR для высших квартилей = 1,29; ДИ: 1,01; 1,64; p=0,04), а также с ССЗ (HR для высших квартилей = 1,59; ДИ: 1,03; 2,47; p=0,03 [193]. Таким образом, мы уже располагаем результатами крупных проспективных исследований, указывающих на значительный риск развития МС и ССЗ у лиц с высоким уровнем потребления красного мяса, являющегося в нашей популяции основным источником гемового железа.

С другой стороны, MedDiet рекомендует умеренное употребление красного мяса с частотой несколько раз в месяц. При этом, исследования последних лет убедительно указывают на превентивную роль MedDiet в развитии МС. Крупное проспективное многоцентровое исследование EPIC (the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study) с участием 74 607 мужчин и женщин старше 60 лет из 9 стран Европы показало, что MedDiet ассоциирована с повышением выживаемости среди пожилых европейцев [194]. В результате многоцентрового 10-летнего проспективного исследования HALE (Healthy Ageing: a Longitudinal study in Europe) с участием 1507 мужчин и 832 женщин в возрасте 70-90 лет из 11 Европейских стран

выявлено, что высокая приверженность к MedDiet ассоциирована с низкой частотой заболеваемости ССЗ и снижает уровень смертности от ССЗ более чем на 50% [195].

Panagiotakos с соавт. в рамках многоцентрового проекта в AIRGENE в результате наблюдения в течение года за 1003 пациентами после перенесенного ИМ отмечает, что MedDiet ассоциирован со снижением концентрации маркеров воспаления у выживших после ИМ [196]. Исследования E. Kesse-Guyot с соавт. и Eposito K. также подтверждают, что MedDiet снижает риск МС и связанных с ним осложнений [197, 198].

Также есть результаты интервенционного мультицентрового рандомизированного с ослеплением исследования PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), в ходе которого участвовали две группы пациентов в возрасте 55-80 лет с высоким риском развития ССЗ. Основная группа соблюдала MedDiet, контрольная - соблюдала диету с низким содержанием жиров, при этом регулярно контролировались изменения ИМТ, артериального давления, липидного профиля, уровня глюкозы и показателей воспаления. После трех месяцев вмешательства отмечено, что MedDiet значительно лучше снижает факторы риска МС по сравнению с диетой со сниженным содержанием жиров [199].

Urquiaga I. с соавт. в результате большого обзора, посвященного анализу крупных многоцентровых исследований по MedDiet, пришли к выводу, что модификация диеты согласно MedDiet снижает распространенность основных факторов риска ССЗ и является вполне реализуемым мощным инструментом для профилактики и лечения МС и ассоциированных с ним состояний [200].

Таким образом, на данном этапе нами выявлен низкий уровень приверженности нашей популяции к MedDiet (38%) на фоне достаточно высокой распространенности МС (25,4%), отрицательная ассоциация между МС и приверженностью MDS, корреляционные связи между баллом MDS и основными клинико-метаболическими параметрами МС, в том числе и с показателями обмена железа. Низкая приверженность к MedDiet, признанной в результате проспективных исследований одной из лучших для профилактики и лечения МС и ассоциированных с ним состояний, обусловлена прежде всего пищевыми предпочтениями исследованной нами выборки, характеризующейся высоким и частым потреблением красного мяса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) в настоящее время вызывает большой научно-практический интерес, что связано с высоким риском развития СД 2 типа, ССЗ и их фатальных осложнений. Распространенность МС составляет около 20-25% среди взрослого населения планеты и имеет тенденцию к возрастанию [201]. Вместе с тем, многие патогенетические механизмы развития данного симптомокомплекса остаются дискуссионными. В связи с вышеизложенным, в настоящем исследовании изучалась взаимосвязь между клинико-метаболическими показателями, гематологическими параметрами и особенностями обмена железа при МС у взрослого работающего населения г. Туркестан.

Распространенность МС по критериям IDF в исследованной популяции составила 25,4%, при этом среди мужчин данный показатель достиг 25,8%, среди женщин – 20,3% [202].

В результате изучения связи показателей общего анализа крови с МС и его компонентами были выявлены статистически значимые прямо пропорциональные связи. Коррекция на потенциальные конфадинг-факторы в ходе многомерного регрессионного анализа показала, что изменения в показателях крови обусловлены прежде всего ИМТ, так как статистически значимые связи по многим показателям после коррекции на ИМТ не сохранялись. Однако, было обнаружено, что существует положительная статистически значимая связь между количеством RBC, WBC и шансами наличия МС, АО и НУО независимо от пола, возраста, этнической принадлежности, курения, употребления алкоголя и ИМТ.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами предыдущих исследований. Прямо пропорциональные связи между гематологическими показателями и МС также были обнаружены в поперечных исследованиях, проведенных в Тайланде [22, p.135] и Японии [23, p.712]. Но в нашем исследовании медирующим фактором, объясняющим связь между шансами наличия МС и показателями крови, выступает ИМТ. Как показано в проспективном исследовании ARIC, повышение уровня Ht приводит к повышению вязкости крови и замедлению кровотока, что ухудшает доставку к тканям необходимых веществ, в том числе глюкозы, инсулина, кислорода, снижая окислительные процессы в метаболически активных тканях. Это может привести к компенсаторному расширению сосудов и повышению уровня глюкозы и инсулина. Для увеличения доставки кислорода компенсаторно повышается уровень Hb, что, в свою очередь, приводит к дальнейшему нарастанию вязкости крови, ухудшению кровотока и развитию ИР [46, p. 1158]. По мнению ученых, гемореологические нарушения характеризуются повышением вязкости крови в результате возрастания Ht, степени агрегации и ригидности RBC и приводят к гиперперфузии тканей. Микроциркуляторные

дефекты приводят к дефициту кровоснабжения тканей и возникновению необратимых изменений в сосудистой стенке и тканях [203]. При оценке связи между гематологическими параметрами и липидным профилем были обнаружены прямо пропорциональные связи между гиперхолестеринемией и гематологическими показателями независимо от потенциальных конфаундинг-факторов, в том числе ИМТ, что также может объяснять выявленные положительные ассоциации между МС и параметрами крови.

Однако остается неясным вопрос о первичности изменений гематологических показателей и МС, то есть предшествуют ли выявленные гемореологические изменения МС или развиваются вторично при МС. Проведенное в Эфиопии лонгитудинальное исследование по данной проблеме выявило, что уровень Hb, Ht и количество RBC ассоциировано с развитием МС и его компонентов [28, p. 25]. Другое проспективное исследование, проведенное в японской когорте, рассматривает уровень Ht в качестве предиктора ИР и последующего развития МС [204]. Китайские ученые в результате проспективного исследования пришли к выводу, что повышенный уровень Ht, Hb и RBC являются потенциальными предикторами развития МС [27, p. 3-5]. Таким образом, результаты проведенных проспективных исследований, подчеркивают возможность предиктивной роли изучаемых гематологических параметров в развитии МС.

В ходе данного исследования также был рассчитан показатель ОВК с помощью валидизированной формулы, в которой используются широко используемые и легко доступные на уровне первичной медицинской помощи значения Ht и общего белка. В результате многомерного регрессионного анализа были определены положительные статистически значимые ассоциации ОВК с МС, АО и АГ, сохраняющиеся после коррекции на потенциальные конфаундинг-факторы. Статистически значимые положительные связи ОВК с ОХС и ХС ЛПНП дополняют полученные результаты. Обнаруженные нами данные согласуются с результатами проведенных по данной проблеме исследований [47, p. 1133]. В обзоре Chen Gan с соавт. подчеркивается роль гипервязкости крови в патогенезе и развитии СД 2 типа, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, а также важность определения гемореологических параметров, в том числе ОВК, для контроля и прогнозирования состояния пациентов группы риска [205]. Обнаруженные в нашем исследовании связи МС и его компонентов с рутинными гематологическими показателями и ОВК подтверждают патогенетическую роль изменений параметров крови и гипервязкости в развитии МС и в исследуемой популяции и свидетельствуют о необходимости детального анализа развернутого общего анализа крови и определения ОВК у пациентов с АО с целью своевременного проведения превентивных мероприятий.

Учитывая, что, наряду с МС, анемия имеет достаточно высокую распространенность в Казахстане, нами была изучена распространенность анемии среди взрослого работающего населения г. Туркестан, ее социально-

демографические детерминанты и связь с МС. Анемия отмечалась у 26,4 % обследованных, при этом распространенность анемии составила 30,6% среди женщин и 15,6% среди мужчин [206]. При изучении связи между наличием анемии и наличием МС была выявлена отрицательная ассоциация, которая подтверждалась статистически значимой прямо пропорциональной связью между МС и уровнем Hb с учетом коррекции на все рассматриваемые социально-демографические факторы. Выявленные статистически значимые связи между распространенностью анемии и такими социально-демографическими факторами, как пол и возраст, предполагают необходимость профилактических мер в первую очередь среди женщин репродуктивного возраста независимо от уровня образования, этнической принадлежности, уровня доходов и семейного положения.

Так как проведенные исследования демонстрируют высокую распространенность анемии у пациентов с СД 2 типа, было проведено сравнение частоты встречаемости анемии у лиц с нормогликемией и у лиц с НУО раздельно для групп с МС и без МС. Выявлено, что частота встречаемости анемии у лиц с НУО выше, чем у лиц с нормогликемией как при наличии МС, так и при его отсутствии, и составляет 39,7% против 28,7% у лиц без МС и 20,7% против 9,5% у лиц с МС.

Одновременное сочетание МС и анемии было выявлено у 35 человек, что составляет 4,2%. Наиболее низкие значения эритроцитарных индексов выявлены в группе с сочетанием МС и анемии, что говорит о том, что эти два состояния взаимно усугубляют друг друга. При проведении многомерного логистического регрессионного анализа выявлена статистически значимая прямо пропорциональная связь между уровнем глюкозы и шансами наличия анемии при коррекции на потенциальные конфаундинг факторы, в том числе социально-демографические факторы, образ жизни, креатинин сыворотки, уровень протеинурии и СКФ. То есть, НУО могут рассматриваться как один из факторов развития анемии независимо от других вмешивающихся факторов, в том числе от функционального состояния почек. Наряду с этим, статистически значимые отрицательные ассоциации между эритроцитарными индексами и гипергликемией, полученные в результате логистической регрессии после коррекции на социально-демографические факторы и ИМТ, подтверждают негативное влияние гипергликемии на функциональную способность RBC. При этом, результаты мультиномиального регрессионного анализа показывают, что снижение эритроцитарных индексов отмечается как на уровне СД 2 типа, так и на уровне предиабета. Согласно результатам проведенных исследований, хроническая гипергликемия изменяет реологическое состояние крови в сторону повышения ее вязкости, вызывает деформацию RBC с развитием склонности к адгезии, способствует неферментному гликированию мембраны RBC с нарушением ее проницаемости и накоплением конечных продуктов гликозилирования на мембране. Все указанные процессы снижают

продолжительность жизни RBC и способствуют нарушению их функциональных способностей [207].

На следующем этапе научно-исследовательской работы было проведено комплексное исследование обмена железа у 177 отобранных случайным образом пациентов исследуемой выборки. Наряду с определением СЖ и ЛЖСС было проведено комплексное определение наиболее информативных и чувствительных показателей обмена железа, в частности, FERR, отражающего депо железа в организме, sTfR, отражающего потребность тканей в железе. Также был рассчитан TfR-F индекс, который интегрирует значения FERR и sTfR и отражает уровень функционального железа. В результате регрессионного анализа после коррекции на все рассматриваемые конфаундинг факторы, в том числе на ИМТ, была выявлена статистически значимая положительная ассоциация между уровнем FERR и шансами наличия МС, сОШ=3,17 (ДИ: 1,02; 9,89) для высшей терции FERR по сравнению с низшей терцией FERR. Прямо пропорциональная связь между уровнем sTfR и МС теряла статистическую значимость после коррекции на НУО (сОШ=1,86 ДИ: 0,73; 4,74), то есть НУО являются медирующим фактором, объясняющим связь между МС и sTfR. Выявленная положительная ассоциация между гипергликемией и sTfR дополнительно подтверждает наличие дефицита железа в клетках при НУО. Следовательно, нарушение обмена железа с избыточным его накоплением в депо и функциональным дефицитом в клетках может быть одной из возможных причин развития анемии на этапе предиабета.

В результате скорректированного на все потенциальные конфаундинг-факторы регрессионного анализа было показано, что шансы наличия МС у лиц с низшей терцией TfR-F индекса статистически значимо выше по сравнению с лицами с высшей терцией TfR-F индекса (сОШ=5,75; 95%ДИ: 1,42; 23,25). Как известно, низкие уровни TfR-F индекса свидетельствуют о дефиците функционального железа, поэтому обратно пропорциональная связь между TfR-F индексом и наличием МС подтверждает, что при МС имеет место тенденция к дефициту функционального железа.

Регрессионный анализ между показателями обмена железа и отдельными компонентами МС выявил статистически значимые положительные связи уровня FERR с шансами наличия АО и гиперТГ, уровня sTfR с шансами наличия НГН и АГ, а также обратно пропорциональные связи значения TfR-F индекса с АО, гиперТГ и АГ. При этом связи с АО оказались наиболее выраженными, возможно, это связано с тем, что в нашей популяции центральным и обязательным компонентом МС рассматривается АО.

Выявленные нами связи демонстрируют, что при МС наблюдается тенденция к перегрузке железом на фоне его функционального дефицита. Полученные нами данные согласуются с результатами проведенных исследований. В аналогичном поперечном исследовании, проведенном Chang с соавт. в Тайване с участием 2654 лиц старше 19 лет была выявлена положительная связь между уровнем FERR и наличием МС после коррекции

на потенциальные конфаундинг факторы, включающие возраст, пол, вредные привычки, наличие диабета, гипертензию, факторы питания, показатели воспаления и функцию печени, при этом сОШ составил 1,72 (ДИ: 1,21; 2,45). Но в данном исследовании МС диагностировался по критериям NCEP АТРИИ, а также не проводилась дополнительная коррекция на ИМТ. При дальнейшей оценке связи между уровнем FERR с отдельными компонентами МС тайваньские ученые выявили статистически значимые положительные ассоциации со всеми компонентами МС. Но следует отметить, что коррекция при этом проводилась только на возраст и пол [174, р. 404].

Leiva с соавт. в ходе чилийского исследования провели обследование 155 пациентов в возрасте от 45-65 лет, в результате выявлено, что сОШ наличия МС у лиц с высшей квартилью FERR составило 3,36 (ДИ: 1,75; 6,45) [208].

В поперечном исследовании, проведенном в Италии, с участием 479 человек, также выявлены положительные ассоциации между уровнем FERR и наличием МС после коррекции на потенциальные конфаундинг факторы, сОШ = 1,53 (1,27; 1,84) [209]. Другое европейское исследование, проведенное в испанской популяции с участием 598 человек, подтверждает полученные нами данные о положительной связи между FERR и наличием МС, сОШ составляет 2,03 (1,69; 2,44) [210].

Sun L. с соавт. провели одномоментное исследование среди лиц среднего и пожилого возраста, проживающих в Пекине и Шанхае. В результате, шансы наличия МС у пациентов с высшей квартилью FERR после коррекции на все традиционные конфаундинг-факторы, в том числе на ИМТ, показатели воспаления и адипокины, был выше практически в 3 раза (сОШ=2,80; ДИ: 2,24; 3,49). Авторы подчеркивают, что перегрузка железом играет важную роль в развитии метаболических заболеваний, даже в стране с высоким уровнем распространенности железодефицита [211].

В ходе поперечных исследований по данной проблеме также была изучена связь между уровнем FERR и отдельными компонентами МС. Их результаты подтверждают выявленные нами положительные ассоциации между уровнем FERR и такими компонентами как АО, ГиперТГ [128, р. 4-5], АГ [121, р. 1515]. Sun L. с соавт. также обнаружили, что шансы наличия гиперТГ у лиц с высшей квартилью FERR составляют сОШ=2,86 (ДИ: 2,22–3,70), шансы наличия гипергликемии - сОШ=3,11 (ДИ: 2,48; 3,91) [211, р. 4694]. В нашем исследовании, связь между уровнем FERR и гипергликемией не была подтверждена. Возможно, это связано с этническими особенностями, так как в разных популяциях разные компоненты МС объясняют связь между МС и обменом железа.

Большинство проанализированных нами исследований посвящено изучению связи МС только с FERR. Поперечных исследований, комплексно и одномоментно изучавших такие наиболее информативные параметры обмена железа, как FERR, sTFR, TRSF и TfR-F индекс мы не обнаружили. Нами найдены единичные исследования, изолированно изучавшие отдельные

показатели обмена железа, помимо FERR. Так, Lee H.Y. с соавт. изучали связь sTfR с МС среди 1350 корейских детей в возрасте от 7 до 13 лет, при этом выявили, что уровень sTfR был статистически значимо выше при МС, а также положительно коррелировал с уровнем лептина [212]. Paivi Hamalainen в результате случай-контроль исследования выявил, что уровень sTfR был статистически значимо выше при АО, это подтверждает, что, несмотря на достаточный уровень депонированного железа при АО, потребность клеток в железе возрастает [128, р. 5]. Так как, поперечных исследований, изучавших связь TRSF и TfR-F индекса с МС и его компонентами нами не было найдено в доступной литературе, по этим параметрам сравнения результатов не проводилось. Однако есть результаты проспективного исследования, где оценивалась связь индекса с развитием СД 2 типа [16, р. 1901].

Arija V выявили отрицательную ассоциацию между TfR-F индексом и риском развития СД 2 типа в средиземноморской популяции, у пациентов с низшей терцилью TfR-F индекса шансы развития СД 2 типа были в 3 раза выше по сравнению с пациентами с высшей терцилью TfR-F индекса (сОШ = 3,02; 95% ДИ: 1,09; 8,39). В нашем исследовании мы также выявили отрицательную связь между индексом и гипергликемией. Хотя мы не можем проводить прямые сравнения, результаты проспективного исследования Arija V. подтверждают, что при НУО наблюдается снижение индекса, а это свидетельствует о нарастании функционального дефицита железа при данном состоянии.

Таким образом, полученные нами результаты в целом сопоставимы с результатами проведенных в других популяциях поперечных исследований. Однако прямые сравнения сОШ наличия МС в зависимости от уровней показателей железа затруднительны, так как, во-первых, в большинстве других исследований МС диагностировался по критериям NCEP АТРИИ, во-вторых, в большинстве исследований изучались возрастные категории старше 45 лет, в-третьих, есть различия в составе конфаундинг-факторов, включенных в регрессионные модели. Так, например, во многих исследованиях, не проводилась коррекция на характер и количество железа, поступающего с пищей и ИМТ.

Также следует отметить, что проведенные в других популяциях проспективные исследования по данной проблеме, подтверждают наши результаты о положительной ассоциации между МС и FERR [213, 214].

При оценке связи между ОВК, являющегося интегрирующим гемореологическим показателем, и параметрами обмена железа выявлены статистически значимые положительные связи с уровнем FERR и отрицательные ассоциации с TfR-F индексом. Это свидетельствует о том, что изменения ОВК и показателей обмена железа могут влиять на наличие МС и его компонентов как независимо, так и опосредованно друг через друга.

Так как нарушения обмена железа и МС тесно связаны с особенностями питания, в процессе исследования была также изучена приверженность исследуемой выборки к MedDiet, которая признана, согласно проведенным

исследованиям и мета-анализу, одной из лучших для профилактики МС и ассоциированных с ним состояний [215, 216, 217]. Приверженность к MedDiet оценивалась с помощью валидизированного опросника MDS, средний балл MDS составил 20,91(SD=3,34), что соответствует 38%. Низкий балл MDS был прежде всего обусловлен ежедневным приемом красного мяса участниками исследования, в то время как MedDiet рекомендует его прием не более 5-6 раз в месяц. Согласно градации, предложенной D.V. Panagiotakos с соавт. интервал между 12-22 баллами MDS является низким и ассоциирован с более чем в 1,5 раза повышенным риском развития ИБС [185, p. 551].

Заключительным этапом диссертационной работы явилась разработка алгоритма ведения лиц с АО с целью своевременного выявления пациентов с изменениями показателей крови, обмена железа, особенностей питания. Выявление групп риска на ранних этапах позволит своевременно и целенаправленно проводить профилактику развития МС и его кардиоваскулярных осложнений. Согласно разработанному алгоритму всем пациентам с АО (ОТ \geq 94 см у мужчин, ОТ \geq 80 см у женщин), наряду с исследованием углеводного и липидного обмена, рекомендуется детально исследовать показатели развернутого анализа крови. Так как в нашем исследовании были выявлены статистически значимые прямо пропорциональные связи между уровнем Ht, количеством RBC, WBC и шансами наличия МС, всем пациентам с АО и уровнем Ht \geq 0,45, RBC \geq 5,05*10¹²/л, WBC \geq 6,91*10⁹/л рекомендуется определять показатель ОВК, который рассчитывается при высоких скоростях сдвига 208 сек⁻¹ по формуле ОВК=[0.12×h] + [0.17×(p-2.07)], при скорости сдвига 05 сек⁻¹ по формуле ОВК=[1.89×h] + [3.76×(p-78.42)], где h – гематокрит (%), p – концентрация общего белка плазмы (г/дл). При повышении уровня ОВК при 208 сек⁻¹ \geq 4,49 сР и/или уровне ОВК при 05 сек⁻¹ \geq 32,52 сР шансы развития МС повышаются. По мнению ученых, ОВК и эндотелиальная дисфункция взаимно усугубляя друг друга, приводят к развитию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Так как пациенты с высокими значениями ОВК представляют группу риска развития МС и его осложнений, особо важным является проведение эффективных превентивных мероприятий в первую очередь среди данной категории пациентов.

По результатам нашего исследования распространенность анемии среди пациентов с сочетанием МС и предиабета анемия отмечалась у 19, 6%, среди лиц с сочетанием МС и СД 2 типа - у 21,4%. В связи с чем, в случае выявления анемии у пациентов с АО, следует обращать особое внимание на состояние углеводного обмена, так как нами было выявлено, что одной из независимых факторов развития анемии у данной категории пациентов является гипергликемия. Так как, распространенность анемии при МС возрастает с присоединением гипергликемии уже при предиабете и имеет место на фоне полицитемии при одновременном снижении эритроцитарных индексов (МСН, МСН_С, МСV), усугубляя течение МС и ассоциированных с ним состояний,

рекомендуется ранняя коррекция анемии с учетом функционального состояния почек и показателей обмена железа.

В этой связи, всем пациентам с АО рекомендуется проводить комплексное исследование состояния обмена железа с определением уровня FERR, sTfR и TfR-F индекса. При выявлении высокого уровня ферритина $\geq 78,10$ нг/мл и растворимого рецептора к трансферрину $\geq 6,99$ мг/л и низкого уровня TfR-F индекса $\leq 2,92$ рекомендуется проводить коррекцию диеты на основе принципов MedDiet, признанной по результатам проспективных и интервенционных исследований наиболее эффективной для ранней профилактики МС. У всех пациентов с АО необходимо определять приверженность к MedDiet по опроснику MDS с последующим анализом для проведения более дифференцированной и обоснованной коррекции диеты пациентов данной категории.

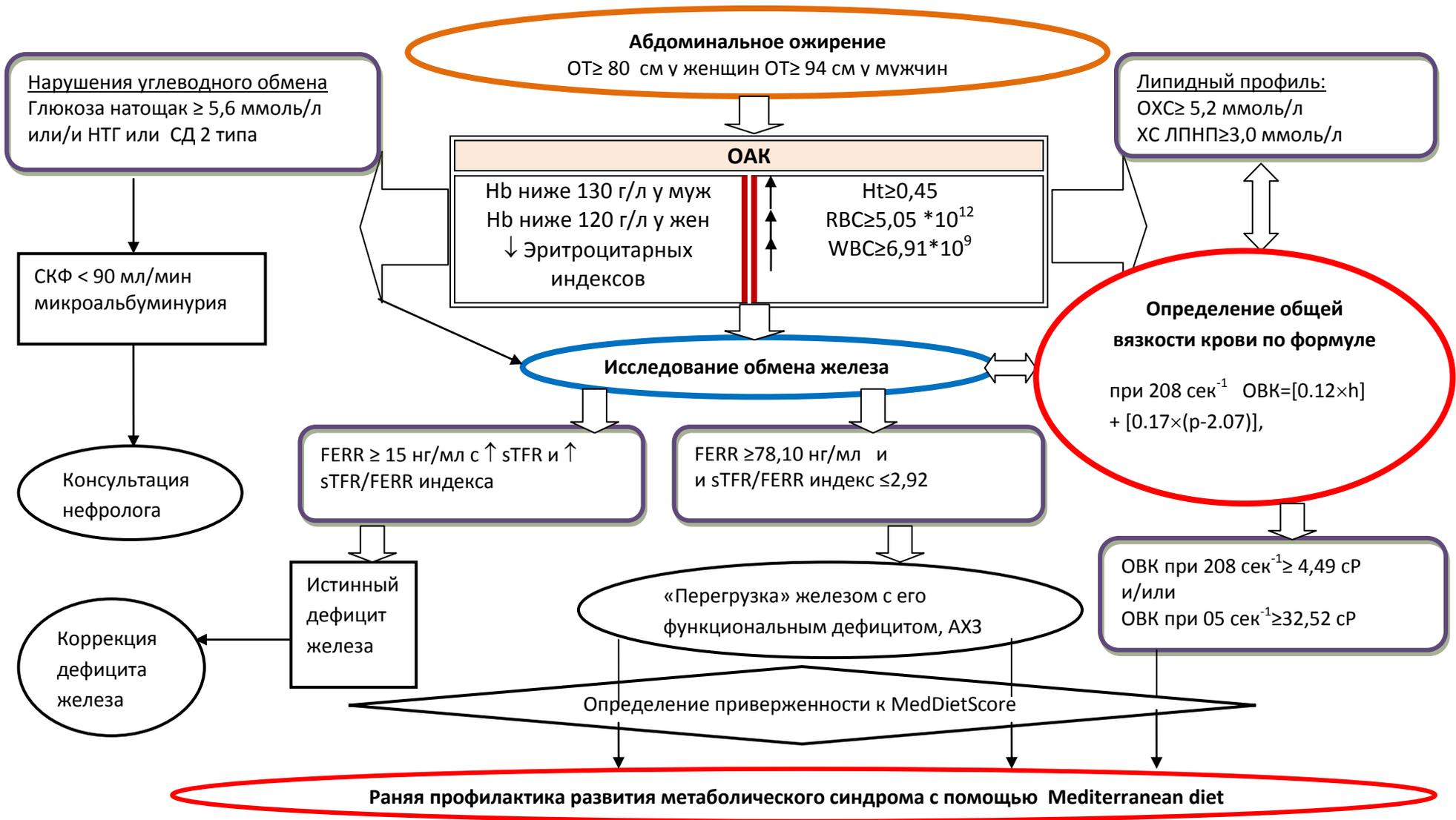


Рисунок 12 – Алгоритм тактики ведения пациентов с абдоминальным ожирением

Выводы:

1. Обнаружена связь между количеством эритроцитов (сОШ=1,86), лейкоцитов (сОШ=1,49) и шансами наличия метаболического синдрома, абдоминальным ожирением и гипергликемией независимо от социально-демографических факторов и индекса массы тела.

2. Выявлены положительные статистически значимые ассоциации общей вязкости крови с метаболическим синдромом (сОШ=2,20) и абдоминальным ожирением (сОШ=4,79), артериальной гипертензией (сОШ=1,85), сохраняющиеся после коррекции на потенциальные конфаундинг-факторы

3. Распространенность анемии среди взрослого работающего населения г. Туркестан составила 26,4%. Распространенность анемии при метаболическом синдроме возрастает с присоединением гипергликемии уже при предиабете (19,6% против 9,5%) и имеет место на фоне полицитемии при одновременном снижении эритроцитарных индексов (МСН, МСН_С, МСV).

4. Выявлены статистически значимые положительные ассоциации уровня сывороточного ферритина с шансами наличия метаболического синдрома (сОШ=3,17) и общей вязкостью крови ($\text{с}\beta=0,61$) независимо от потенциальных конфаундинг факторов, включая коррекцию на индекс массы тела, что свидетельствует о тенденции к «перегрузке железом» при метаболическом синдроме. Напротив, выявленные отрицательные ассоциации ферритин/трансферринового индекса с метаболическим синдромом (сОШ=5,75 для низшей терцили) и общей вязкостью ($\text{с}\beta= - 0,68$) крови свидетельствуют о наличии функционального дефицита железа при метаболическом синдроме.

5. В исследованной популяции выявлен низкий уровень приверженности к Mediterranean diet (38%), который ассоциирован с высокими шансами наличия метаболического синдрома и его компонентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с абдоминальным ожирением ($OT \geq 94$ см у мужчин, $OT \geq 80$ см у женщин) до развития полного симптомокомплекса метаболического синдрома рекомендуется:

1.1 Определять общую вязкость крови на основании гематокрита и общего белка плазмы крови. При уровне общей вязкости крови при $208 \text{ сек}^{-1} \geq 4,49 \text{ сР}$ и/или уровне общей вязкости крови при $05 \text{ сек}^{-1} \geq 32,52 \text{ сР}$ рекомендуется проводить активные профилактические мероприятия для предупреждения развития метаболического синдрома.

1.2 Проводить исследование состояния обмена железа с определением уровня сывороточного ферритина, растворимого рецептора к трансферрину и трансферрин/ферритинового индекса. При выявлении высокого уровня ферритина $\geq 78,10 \text{ нг/мл}$ и растворимого рецептора к трансферрину $\geq 6,99 \text{ мг/л}$ и низкого уровня трансферрин/ферритинового индекса (TfR-F индекс) $\leq 2,92$ рекомендуется проводить коррекцию диеты на основе принципов Mediterranean diet.

2. У пациентов с предиабетом рекомендуется проводить детальный анализ развернутого общего анализа крови с целью своевременного выявления анемии, определения ее характера и последующей коррекции.

3. Всем пациентам с метаболическим синдромом рекомендуется определять общую вязкость крови и показатели обмена железа для профилактики осложнений метаболического синдрома.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk // J Am Coll Cardiol. - 2010. - Vol. 56. - P. 1113-1132
- 2 Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006 // Diabetes Care. - 2011. - Vol. 34 - P. 216-219.
- 3 Lim S., Shin H., Song J.H, Kwak S.H, Kang S.M, Won Yoon J. et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in Korea: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 1998-2007 // Diabetes Care. - 2011. –Vol. 34. - P.1323-1328.
- 4 Liu M., Wang J., Jiang B., Sun D., Wu L., Yang S. et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in a Chinese elderly population: 2001-2010 // PLoS One. - 2013. – Vol. 8. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3688874/> - e66233.3.
- 5 Gami A.S., Witt B.J., Howard D.E. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // J Am Coll Cardiol. - 2007. - Vol. 49, № 4.- P. 403-414.
- 6 Lakka M.H., Laaksonen D. E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men // JAMA. - 2002. - Vol. 288, № 21. - P. 2709-2716.
- 7 Шалхарова Ж.С. Метаболический синдром: эпидемиология, диагностика, клиника и лечение – Алматы: ТОО «Алла прима», 2006. – 274 с.
- 8 Абылайулы Ж., Джусипов А.К., Беркинбаев С.Ф., Шалхарова Ж.С., Ошакбаев К.П., Бекжигитов С.Б., Абсеитова С.Р., Молдабек Г.К., Маймаков А.А., Ахмеджанов Н.А., Джунусбекова Г.А., Мусагалиева А.Т., Ахментаева Д.А. Проект консенсуса по диагностике и ведению метаболического синдрома в Республике Казахстан. Разработан по результатам резолюции Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром. Реалии и перспективы в кардиологии и эндокринологии» (14 марта 2008 г.) // Журнал НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК. - 2008. – № 4. - С. 27-32.
- 9 Абсеитова С.Р. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Южно-Казахстанской области // Материалы III съезда врачей и провизоров Республики Казахстан, 2007. - С. 21-23.
- 10 Wei Y., Liu G., Yang J., Zheng R., Jiang L., Bao P. The association between metabolic syndrome and vascular endothelial dysfunction in adolescents // Exp Ther Med. - 2013. - Vol. 5, № 6. - P. 1663–1666.
- 11 Nakanishi N., Suzuki K., Tatara K. Haematocrit and risk of development of Type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men // Diabetic Med. - 2004. - Vol. 21, № 5. - P. 476–482.
- 12 Маншарипова А.Т., Шокарева Г.В., Ошакбаев К.П., Абылайулы Ж.С. Новые подходы диагностики и лечения мультифакторных заболеваний // Терапевтический вестник. - 2009. - № 2. - С. 9-10.

- 13 Rajpathak S.N., Crandall J.P., Wylie-Rosett J., Kabat G.C., Rohan T.E. et al. The role of iron in type 2 diabetes in humans // *Biochim Biophys Acta*. - 2009. - Vol. 1790, № 7. - P. 671–681.
- 14 Kim M.K., Baek K.H., Song K.H., Kang M.I., Choi J.H., Bae J.C., Park C.Y., Lee W.Y., Oh K.W. Increased serum ferritin predicts the development of hypertension among middle-aged men // *Am J Hypertens*. – 2012. – Vol. 25, № 4. - P. 492-497.
- 15 Ma J., Stampfer M.J. Body iron stores and coronary heart disease // *Clin Chem*. - 2002. – Vol. 48. - P. 601–603.
- 16 Arija V., Fernandez-Cao J.C., Basora J., Bulló M. et al. Excess body iron and the risk of type 2 diabetes mellitus: a nested case-control in the PREDIMED (PREvention with MEDiterranean Diet) study // *Br J Nutr*. – 2014. – Vol. 112, № 11. - P. 1896-1904.
- 17 Kim C.H., Kim H.K., Bae S.J., Park J.Y., Lee K.U. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women // *Metabolism*. – 2011. – Vol. 60, № 3. – P. 414-420.
- 18 Ervin R.B. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006 // *Natl. Health Stat. Report*. - 2009. - № 13. - P. 1-7.
- 19 Qiao Q. The DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women // *Diabetologia*. - 2006. - Vol. 49. - P. 2837–2846.
- 20 Wang Y.Y., Lin S.Y., Liu P.H., Cheung B.M.H., Lai W.A. Association between hematological parameters and metabolic syndrome components in a Chinese population // *J. Diabetes Complications*. - 2004. - Vol. 18, № 6. - P. 322–327.
- 21 Mardi T., Toker S., Melamed S., Shirom A., Zeltser D., Shapira I., Berliner S., Rogowski O. Increased erythropoiesis and subclinical inflammation as part of the metabolic syndrome // *Diabetes Res Clin Pract*. - 2005. - Vol. 69, № 3. - P. 249–255.
- 22 Kim J.A., Choi Y.S., Hong J.I., Kim S.H., Jung H.H., Kim S.M. Association of metabolic syndrome with white blood cell subtype and red blood cells // *Endocr J*. - 2006. - Vol. 53, № 1. - P. 133–139.
- 23 Kotani K., Sakane N., Kurozawa Y. Increased red blood cells in patients with metabolic syndrome // *Endocr J*. - 2006. - Vol. 53, № 5. - P. 711–712.
- 24 Lohsoonthorn V., Jiamjarasrunsi W., Williams M. Association of hematological parameters with clustered components of metabolic syndrome among professional and office workers in Bangkok, Thailand // *Diabetes Metab Clin Res Rev*. - 2007. - Vol. 1, № 3. - P. 143–149.
- 25 Kawamoto R., Tabara Y., Kohara K., Miki T., Kusunoki T., Abe M., Katoh T. Hematological parameters are associated with metabolic syndrome in Japanese community-dwelling persons // *Endocrine*. - 2013. - Vol. 43, № 2. - P. 334–341.
- 26 Tao L.X., Li X., Zhu H.P., Huo D., Zhou T., Pan L., Luo Y.X., Wang W., Wang Z.P., Chen D.N., Wu L.J., Guo X.H. Association of hematological

parameters with metabolic syndrome in Beijing adult population: a longitudinal study // *Endocrine*. – 2014. – Vol. 46, № 3. – P. 485-495.

27 Wu S., Lin H., Zhang C., Zhang Q., Zhang D., Zhang Y., Meng W., Zhu Z., Tang F., Xue F., Liu Y. Association between erythrocyte parameters and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study // *BMC Public Health*. - 2013. – Vol. 13. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4016498/> - doi: 10,1186/1471-2458-13-989.

28 Nebeck K., Gelaye B., Lemma S., Berhane Y., Bekele T., Khali A., Haddis Y., Williams M.A. Hematological parameters and metabolic syndrome: Findings from an occupational cohort in Ethiopia // *Diabetes Metab Clin Res Rev*. - 2012. - Vol. 6, № 1. - P. 22–27.

29 Ellinger V.C., Carlini L.T., Moreira R.O., Meirelles R.M. Relation between insulin resistance and hematological parameters in a Brazilian sample // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. – 2006. – Vol. 50, № 1. – P. 114-117.

30 Barazzoni R., Gortan Cappellari G., Semolic A., Chendi E., Ius M., Situlin R., Zanetti M., Vinci P., Guarnieri G. The association between hematological parameters and insulin resistance is modified by body mass index - results from the North-East Italy MoMa population study // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 7. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4085001/> - e101590.

31 Jiang H., Yan W.H., Li C.J., Wang A.P., Dou J.T., Mu Y.M. Elevated white blood cell count is associated with higher risk of glucose metabolism disorders in middle-aged and elderly Chinese people // *Int J Environ Res Public Health*. – 2014. - Vol. 11. – P. 5497-5509.

32 Fessler M.B., Rose K., Zhang Y., Jaramillo R., Zeldin D.C. Relationship between serum cholesterol and indices of erythrocytes and platelets in the US population // *J Lipid Res*. - 2013. – Vol. 54, № 11. - P. 3177-3188.

33 Ren L., Gu B., Du Y., Wu X., Liu X., Wang H., Jiang L., Guo Y., Wang J. Hemoglobin in normal range, the lower the better? - Evidence from a study from Chinese community-dwelling participants // *J Thorac Dis*. - 2014. – Vol. 6, № 5. - P. 477-482.

34 Kawamoto R., Tabara Y., Kohara K. et al. A slightly low hemoglobin level is beneficially associated with arterial stiffness in Japanese community-dwelling women // *Clin Exp Hypertens*. - 2012. – Vol. 34. - P. 92-98.

35 Altunoglu E., Muderrisoglu C., Erdenen F., Ulgen E., Ar M.C. The impact of obesity and insulin resistance on iron and red blood cell parameters: a single center, cross-sectional study // *Turk J Haematol*. – 2014. – Vol. 31, № 1. - P. 61-67.

36 Ghadiri-Anari A., Nazemian N., Vahedian-Ardakani H.A. Association of body mass index with hemoglobin concentration and iron parameters in Iranian population // *ISRN Hematol*. - 2014. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4085001/pdf/pone.0101590.pdf> - e525312.

37 Salazar Vazquez B.Y., Intaglietta M., Rodriguez-Moran M. et al. Blood pressure and hematocrit in diabetes and the role of endothelial responses in the variability of blood viscosity // *Diabetes Care*. – 2006.- Vol. 29, № 7.- P. 1523-1528.

38 Lowe G.D., Rumley A., Whincup P.H., Danesh J. Hemostatic and rheological variables and risk of cardiovascular disease // *Semin Vasc Med.* - 2002. – Vol. 2, № 4. - P. 429-439.

39 Ciuffetti G., Schillaci G., Lombardini R. et al. Prognostic impact of low-shear whole blood viscosity in hypertensive men // *Eur J Clin Invest.* - 2005.- Vol. 35, № 2. - P. 93–98.

40 Le Devehat C., Khodabandehlou T., Vimeux M. Impaired hemorheological properties in diabetic patients with lower limb arterial ischaemia // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2001. – Vol. 25, № 2. – P. 43–48.

41 Vekasi J., Marton Z.S., Kesmarky G., Cser A., Russai R., Horvath B. Hemorheological alterations in patients with diabetic retinopathy // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2001. – Vol. 24, № 1. – P. 59–64.

42 Zimny S., Dessel F., Ehren M., Pfohl M., Schatz H. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24, № 10. – P. 1810–1814.

43 Stoltz J.F., Singh M., Riha P. Hemorheology in Practice. - Amsterdam: IOS Press, 1999. – 128 p.

44 Turczynski B., Michalska-Małecka K., Słowinska L., Szczesny S., Romaniuk W. Correlations between the severity of retinopathy in diabetic patients and whole blood and plasma viscosity // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2003. – Vol. 29, № 2. – P. 129–137.

45 De Simone G., Devereux R.B., Chien S. et al. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults // *Circulation.* - 1990. - Vol. 81, № 1. - P. 107–117.

46 Leonardo J. Tamariz, J. et al. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for Type 2 diabetes mellitus the atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study // *Am J Epidemiol.* – 2008. - № 168. - P. 1153-1160.

47 Cho Y.I., Mooney M.P., Cho D.J. Hemorheological disorders in diabetes mellitus // *Diabetes Sci Technol.* – 2008. - Vol. 2, № 6. – P. 1130-1138.

48 Lo Presti R., Sinagra D., Montana M., Scarpitta A.M., Catania A., Caimi G. Haemorheological profile in metabolic syndrome // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2002. – Vol. 26, № 4. – P. 241–247.

49 Toker S., Rogowski O., Melamed S., Shirom A., Shapira I., Berliner S., Zeltser D. Association of components of the metabolic syndrome with the appearance of aggregated red blood cells in the peripheral blood. An unfavorable hemorheological finding // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2005. - Vol. 21, № 2. – P. 197-202.

50 McLean E., Cogswell M., Egli I., Wojdyla D., de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005 // *Public Health Nutr.* - 2009. - Vol. 12, № 4. - P. 444-454.

51 Balarajan Y., Ramakrishnan U., Özaltin E., Shankar A.H., Subramanian S.V. Anaemia in low-income and middle-income countries // *Lancet.* - 2011. - Vol. 378. - P. 2123–2135.

52 Chumak E.L., Grjibovski A.M. Anemia in pregnancy and its associations with pregnancy outcomes in the Arctic Russian town of Monchegorsk between 1973-2002: a registry-based study // *Int J Circumpol Health*. - 2010. - Vol. 69, № 3. - P. 265-277.

53 Bentley M.E., Griffiths P.L. The burden of anemia among women in India // *Eur J Clin Nutr*. - 2003. - Vol. 57, № 1. - P. 52-60.

54 Calistus Wilunda, Sirel Massawe, Caroline Jackson Determinants of moderate-to-severe anaemia among women of reproductive age in Tanzania: analysis of data from the 2010 Tanzania demographic and health survey // *Trop Med Int Health*. - 2013. - Vol. 18. - P. 1488-1497.

55 Cynthia A. Thomson et al. Nutrient Intake and Anemia Risk in the WHI Observational Study // *J Am Diet Assoc*. - 2011. - Vol. 111, № 4. - P. 532-541.

56 Islam M. Z., Lamberg-Allardt C., Bhuyan M.A., Salamatullah Q. Iron status of premenopausal women in two regions of Bangladesh: prevalence of deficiency in high and low socio-economic groups // *Eur J Clin Nutr*. - 2001. - Vol. 55, № 7. - P. 598-604.

57 Leilei Pei, Lin Ren, Duolao Wang, Hong Yan Assessment of maternal anemia in rural Western China between 2001 and 2005: a two-level logistic regression approach // *BMC Public Health*. - 2013. - Vol. 13. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637149/> - doi: 10.1186/1471-2458-13-366.

58 Tazhibayev S., Dolmatova O., Yessimsiitova Z., Bazarbayeva Zh., Muratbekova N., Beisbekova A., Grjibovski A.M. Prevalence of anaemia in non-pregnant women of reproductive age in three counties of Kazakhstan: a cross-sectional study // *Eur J Public Health*. - 2014. - Vol. 24, S2. - P. 7.

59 Tazhibayev S., Dolmatova O., Yessimsiitova Z., Bazarbayeva Zh., Muratbekova N., Beisbekova A., Grjibovski A. M. Prevalence of anaemia in under five-years-old children in three counties of Kazakhstan: a cross-sectional study // *Eur J Public Health*. - 2014. - Vol. 24, S2. - P. 272.

60 Смагулова И.Е., Шарманов Т.Ш., Балгимбеков Ш.А. Распространенность анемии у детей и женщин репродуктивного возраста в Казахстане и основные принципы ее профилактики // *Вопросы питания*. - 2013. - № 5. - С. 58-63.

61 Thomas M.C., MacIsaac R.J., Tsalamandris C., Power D., Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey // *Diabetes*. - 2003. - Vol. 26, № 4. - P. 1164-1169.

62 Chen C.X., Li Y.C., Chan S.L., Chan K.H. Anaemia and type 2 diabetes: implications from a retrospectively studied primary care case series // *Hong Kong Med J*. - 2013. - Vol. 19, № 3. - P. 214-221.

63 Abate A., Birhan W., Alemu A. Association of anemia and renal function test among diabetes mellitus patients attending Fenote Selam Hospital, West Gojam, Northwest Ethiopia: a cross sectional study // *Cardiovasc Diabetol*. - 2008. - Vol. 7. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816623/> - doi: 10.1186/1475-2840-7-25.

64 Ezenwaka C.E., Jones-Lecointe A., Nwagbara E., Seales D., Okali F. Anaemia and kidney dysfunction in Caribbean type 2 diabetic patients // *Cardiovasc Diabetol.* – 2008. – Vol. 7. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2542986/> - doi: 10,1186 / 1475-2840-7-25.

65 Al-Salman M Anemia in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence and Progression // *General Med.* – 2015. – Vol. 3, № 1. // <https://dx.doi.org/10.4172/2327-5146.1000162>.

66 Jones S.C., Smith D., Nag S., Bilous M.T., Winship S., Wood A., Bilous R.W. Prevalence and nature of anaemia in a prospective, population-based sample of people with diabetes: Teesside anaemia in diabetes (TAD) study // *Diabet Med.* – 2010. – Vol. 27, № 6. – P. 655-659.

67 Astor B.C, Muntner P., Levin A., Eustace J.A., Coresh J. Association of Kidney function with anaemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) // *Arch Intern Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 1401-1408.

68 Grossman C., Dovrish Z., Koren-Morag N., Bornstein G., Leibowitz A. Diabetes mellitus with normal renal function is associated with anaemia // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 291-296.

69 Cawood T.J., Buckley U., Murray A., Corbett M., Dillon D., Goodwin B., Sreenan S. Prevalence of anaemia in patients with Diabetes Mellitus // *Ir J of Med Sci.* - 2006. – Vol. 175, № 2. - P. 25-27.

70 Mahboobeh S. H., Zohreh R., Alireza S., Sayyed M. S., Effat Naeimi Anemia and Microvascular Complications in patients with type 2 diabetes mellitus // *Nephr Urol Mon.* - 2014. - Vol. 6, № 4. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317715/> - doi: 10,5812 / numonthly.19976.

71 Srivastava P.M., Thomas M.C., Calafiore P., MacIsaac R.J., Jerums G., Burrell L.M. Diastolic dysfunction is associated with anaemia in patients with Type II diabetes // *Clin Sci (Lond).* – 2006. – Vol. 110, № 1. – P. 109-116.

72 Al-Ahmad A., Rand W.M. Reduced kidney function and anaemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 955-962.

73 Nikolsky E., Aymong E.D., Halkin A. et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial // *J Am Coll Cardiol.* - 2004. –Vol. 44. – P. 547-553.

74 Lee P.C., Kini A.S., Ahsan C., Fisher E., Sharma S.K. Anaemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 541-546.

75 Zeidman A., Fradin Z., Blecher A., Oster H.S., Avrahami Y., Mittelman M. Anaemia as a risk factor for ischemic heart disease // *Isr Med Assoc J.* – 2004. – Vol. 6. – P. 16-18.

76 Levin A. Anaemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge // *Kidney Int* - 2002. – Vol. 61. – P. 35-38.

77 Shi Z., Hu X., Yuan B., Hu G., Pan X., Holmboe-Ottesen G. Coexistence of anaemia and the metabolic syndrome in adults in Jiangsu, China // *Asia Pac J Clin Nutr*. – 2008. – Vol. 17, № 3. – P. 505-513.

78 Cadet E., Gadenne M., Capront D., Rochette J. Advances in iron metabolism: a transition state // *Rev Med Interne*. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 315-324.

79 Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Andrews N.C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism // *Cell*. – 2004. – Vol. 117. – P. 285-97.

80 McKie A.T., Marciani P., Rolfs A., Brennan K., Wehr K. et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation // *Mol Cell*. – 2000. – Vol. 5. – P. 299-309.

81 Abboud S., Haile D.J. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism // *J Biol Chem*. – 2000. – Vol. 275. – P. 19906 – 19912.

82 Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., Vaughn M.B., Donovan A. et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science (New York, N.Y.)*. – 2004. – Vol. 306. – P. 2090–2093.

83 Лапин А. Растворимый рецептор трансферрина («soluble transferrin receptor»): новый параметр для определения статуса железа // *Лабораторная диагностика*. – 2002. - №5. - С. 9-12.

84 Feelders R.A., Kuiper-Kramer E.P., van Eijk H.G. Structure, function, and clinical significance of transferrin receptors // *Clin Chem Lab Med*. – 1999. – Vol. 37, № 1. – P. 1-10.

85 Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status // *Clin Chim Acta*. – 2003. – Vol. 329, № 1-2. – P. 9-22.

86 Goodnough L.T., Nemeth E., Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 23. – P. 4754–4761.

87 Skikne B.S., Punnonen K., Caldron P.H. et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index // *Am. J. Hematol*. - 2011. – Vol. 86, № 11. - P. 923-927.

88 Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency // *Blood*. - 1997. - Vol. 89, № 3 – P. 1052-1057.

89 Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease // *Blood Reviews*. - 2002. – Vol. 16, № 2. - P. 87-96.

90 Van Der A. D., Grobbee D. E., Roest M., Marx J. J., Voorbij H. A., Van Der Schouw Y. T. Serum ferritin is a risk factor for stroke in postmenopausal women // *Stroke*. - 2005. – Vol. 36, № 8. – P. 1637–1641.

- 91 Wolff B., Volzke H., Ludemann J., Robinson D., Vogelgesang D., Staudt A. et al. Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania (SHIP) // *Stroke*. - 2004. – Vol. 35. – P. 453-457.
- 92 Sung K.C., Kang S.M., Cho E.J., Park J.B., Wild S.H. Byrne, C.D. Ferritin is independently associated with the presence of coronary artery calcium in 12,033 men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2012. – Vol. 32. – P. 2525–2530.
- 93 Conte D., Manachino D., Colli A., Guala A., Aimo G., Andreoletti M. et al. Prevalence of genetic hemochromatosis in a cohort of Italian patients with diabetes mellitus // *Ann Intern Med.* – 1998. – Vol. 128, № 5. – P. 370-373.
- 94 McClain D.A., Abraham D., Rogers J., Brady R., Gault P., Ajioka R. et al. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49, № 7. – P. 1661-1669.
- 95 Kim C.H., Kim H.K., Bae S.J., Park J.Y., Lee K.U. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women // *Metabolism.* – 2011. – Vol. 60, № 3. – P. 414–420.
- 96 Lee B.K., Kim Y., Kim Y.I. Association of serum ferritin with metabolic syndrome and diabetes mellitus in the South Korean general population according to the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008 // *Metabolism.* – 2011. – Vol. 60, № 10. – P. 1416–1424.
- 97 Luan D.C., Li H., Li S.J., Zhao Z., Li X., Liu Z.M. Body iron stores and dietary iron intake in relation to diabetes in adults in North China // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 285–286.
- 98 Shi Z., Hu X., Yuan B., Pan X., Meyer H.E., Holmboe-Ottesen G. Association between serum ferritin, hemoglobin, iron intake, and diabetes in adults in Jiangsu, China // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, № 8. – P. 1878–1883.
- 99 Sun L., Franco O.H., Hu F.B. et al. Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly Chinese // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 12. – P. 4690–4696.
- 100 Ashourpour M., Djalali M., Djazayeri A., Eshraghian M.R., Taghdir M., Saedisomeolia A. Relationship between serum ferritin and inflammatory biomarkers with insulin resistance in a Persian population with type 2 diabetes and healthy people // *Int J Food Sci Nutr.* – 2010. – Vol. 61, № 3. – P. 316–323.
- 101 Smotra S., Kudyar R.P. Relationship between serum ferritin and type 2 diabetes mellitus // *JK Science.* – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 170–174.
- 102 Waheed P., Naveed A.K., Farooq F. Levels of inflammatory markers and their correlation with dyslipidemia in diabetics // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2009 – Vol. 19, № 4. – P. 207–210.
- 103 Jiang R., Manson J.E., Meigs J.B., Ma J., Rifai N., Hu F.B. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, № 6. – P. 711-717.

104 Sun L., Zong G., Pan A., Ye X., Li H., Yu Z. et al. Elevated plasma ferritin is associated with increased incidence of type 2 diabetes in middleaged and elderly Chinese adults // *J Nutr.* – 2013. – Vol. 143, № 9. – P. 1459–1465.

105 Salomaa V., Havulinna A., Saarela O. et al. Thirty-one novel biomarkers as predictors for clinically incident diabetes // *PloS One.* – 2010. – Vol. 5, № 4. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2852424/> - doi: 10.1371/journal.pone.0010100.

106 Le T.D., Bae S., Ed Hsu C., Singh K.P., Blair S.N., Shang N. Effects of Cardiorespiratory Fitness on Serum Ferritin Concentration and Incidence of Type 2 Diabetes: Evidence from the Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS) // *Rev Diabet Stud.* – 2009. – Vol. 5, № 4. – P. 245-252.

107 Forouhi N.G., Harding A.H., Allison M., Sandhu M.S., Welch A., Luben R., Bingham S., Khaw K.T., Wareham N.J. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50, № 5. – P. 949-956.

108 Montonen J., Boeing H., Steffen A., Lehmann R., Fritsche A., Joost H.G., Schulze M.B., Pischon T. Body iron stores and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study // *Diabetologia.* - 2012. – Vol. 55, № 10. – P. 2613-2621.

109 Rajpathak S.N., Wylie-Rosett J., Gunter M.J., Negassa A., Kabat G.C., Rohan T.E., Crandall J. Biomarkers of body iron stores and risk of developing type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab.* – 2009. – Vol. 11, № 5. – P. 472-479.

110 Jehn M.L., Guallar E., Clark J.M., Couper D., Duncan B.B., Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Harris Z.L., Pankow J.S. A prospective study of plasma ferritin level and incident diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am J Epidemiol.* – 2007. – Vol. 165, № 9. – P. 1047-1054.

111 Orban E., Schwab S., Thorand B., Huth C. Association of iron indices and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2014. – Vol. 30, № 5. - 372-394.

112 Van Campenhout A., Van Campenhout C., Lagrou A.R. et al. Impact of diabetes mellitus on the relationships between iron-, inflammatory- and oxidative stress status // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2006. - Vol. 22, № 6. – P. 444–454.

113 Arredondo M., Fuentes M., Jorquera D. et al. Cross-talk between body iron stores and diabetes: iron stores are associated with activity and microsatellite polymorphism of the heme oxygenase and type 2 diabetes // *Biol Trace Elem Res.* - 2011. – Vol. 143, № 2. – P. 625–636.

114 Zheng X., Jiang T., Wu H. et al. Hepatic iron stores are increased as assessed by magnetic resonance imaging in a Chinese population with altered glucose homeostasis // *Am J Clin Nutr.* – 2011. – Vol. 94, № 4. – P. 1012–1019.

115 Jiang F., Sun Z.Z., Tang Y.T., Xu C., Jiao X.Y. Hcpidin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2011. – Vol. 93, № 1. – P. 43–48.

116 Turnbull P.J., Sinclair A.J. Evaluation of nutritional status and its relationship with functional status in older citizens with diabetes mellitus using the mini nutritional assessment (MNA) tool – a preliminary investigation // *J Nutr Health Aging*. – 2002. – Vol. 6, № 3. – P. 185–189.

117 Fernandez-Real J.M., Moreno J.M., Lopez-Bermejo A., Chico B., Vendrell J., Ricart W. Circulating soluble transferrin receptor according to glucose tolerance status and insulin sensitivity // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, № 3. – P. 604–608.

118 Mabayoje V.O., Akanni E.O., Arinola G.O., Hassan R.O. Plasma transferrin and caeruloplasmin levels in Nigerians with diabetes mellitus // *Int J Trop Med*. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 6–9.

119 Memisogullari R., Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus // *J Diabetes Complications*. – 2004. – Vol. 18, № 4. – P. 193–197.

120 Datz C., Felder T.K., Niederseer D., Aigner E. Iron homeostasis in the metabolic syndrome // *Eur J Clin Invest*. – 2013. – Vol. 43, № 2. – P. 215–224.

121 Piperno A., Trombini P., Gelosa M., Salvioni A., Mariani R., Mancina G. Increased serum ferritin is common in men with essential hypertension // *J Hypertens*. – 2002. – Vol. 20, № 8. – P. 1513–1518.

122 Williams M.J., Poulton R., Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 165, № 1. – P. 179–184.

123 Mojiminiyi O.A., Marouf R., Abdella N.A. Body iron stores in relation to the metabolic syndrome, glycemic control and complications in female patients with type 2 diabetes // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2008. – Vol. 18, № 8. – P. 559–566.

124 Gillum R.F. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men—the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Int J Obes Relat Metab Disord*. – 2001. – Vol. 25, № 5. – P. 639–645.

125 Jehn M., Clark J.M., Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 10. – P. 2422–2428.

126 Choi K.M., Lee K.W., Kim H.Y., Seo J.A., Kim S.G., Kim N.H., Choi D.S., Baik S.H. Association among serum ferritin, alanine aminotransferase levels, and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women // *Metabolism*. – 2005. – Vol. 54, № 11. – P. 1510–1514.

127 Kang H.T., Linton J.A., Shim J.Y. Serum ferritin level is associated with the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: the 2007–2008 Korean National Health and Nutrition Examination Survey // *Clin Chim Acta*. – 2012. – Vol. 413, № 5-6. – P. 636–641.

128 Hamalainen P., Saltevo J., Kautiainen H., Mantyselka P., Vanhala M. Erythropoietin, ferritin, haptoglobin, hemoglobin and transferrin receptor in metabolic syndrome: a case control study // *Cardiovasc Diabetol*. – 2012. – Vol. 11. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3471017/> - doi: 10.1186/1475-2840-11-116.

129 Li J., Wang R., Luo D., Li S., Xiao C. Association between serum ferritin levels and risk of the metabolic syndrome in Chinese adults: a population study // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 9. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3774625/> - doi: 10.1371/journal.pone.0074168.

130 Ryu S.Y., Kim K.S., Park J., Kang M.G., Han M.A. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in some Korean rural residents // *J Prev Med Public Health*. – 2008. – Vol. 41. – P. 115–120.

131 Vari I.S., Balkau B., Kettaneh A., Andre P., Tichet J., Fumeron F. Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, № 7. – P. 1795–1801.

132 Park S.K., Ryoo J.H., Kim M.G., Shin J.Y. Association of serum ferritin and the development of metabolic syndrome in middle-aged Korean men: a 5-year follow-up study // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 12. – P. 2521–2526.

133 Lee D.H., Folsom A.R., Jacobs D.R.Jr.. Dietary iron intake and Type 2 diabetes incidence in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47, № 2. – P. 185–194.

134 Rajpathak S., Ma J., Manson J., Willett W.C. HuF.B. Iron intake and the risk of type 2 diabetes in women: a prospective cohort study // *Diabetes Care*. - 2006. – Vol. 29. – P. 1370–1376.

135 Luan D.C., Li H., Li S.J., Zhao Z., Li X., Liu Z.M. Body iron stores and dietary iron intake in relation to diabetes in adults in North China // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 285–286.

136 Pan A., Sun Q., Bernstein A. M., Schulze M. B., Manson J. E., Willett W. C. et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis // *Am J Clin Nutr*. - 2011. – Vol. 94, № 4. – P. 1088–1096.

137 Houshyar K. S., Ludtke R., Dobos G. J., Kalus U., Broecker-Preuss M., Rampp T. et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial // *BMC Med*. - 2012. – Vol. 10. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3386865/> - doi:10.1186/1741-7015-10-54.

138 Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative centrifuge // *Clin Chem*. - 1972. - Vol. 18. - P. 499-502.

139 Rifkind B.M. Typing of Hyperlipoproteinemias // *Atherosclerosis*. - 1970. - Vol. 11. - P. 545-546.

140 International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (accessed 24.08.2005).

141 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes - 2009 // *Diabetes Care*. – 2009. - Vol. 32, Suppl 1. - P. S13-S61.

142 Demosthenes B. Panagiotakosa et al. MedDietScore: A computer program that evaluates the adherence to the Mediterranean dietary pattern and its relation to cardiovascular disease risk // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2006. - Vol. 83, № 1. - P. 73-77.

143 Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2006. – Vol. 16, № 8. – P. 559-568.

144 Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C: Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore // *Prev Med.* – 2007. – Vol. 44. – P. 335-340.

145 Скурихин И.М. и др. Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник / Под ред. член-корр. МАИ, проф. И. М. Скурихина и академика РАМН, проф. В. А. Тутельяна. - М.: ДеЛи принт, 2002. – 236 с.

146 Farah R., Khamisy-Farah R. Significance of MPV, RDW with the presence and severity of metabolic syndrome // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2015. – Vol. 123, № 9. – P. 567-570.

147 Садыкова К.Ж., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Гржибовский А.М. Гематологические показатели и метаболический синдром // *Наука и здравоохранение.* – 2015. - №6. – С. 42-54.

148 Miyagawa S., Kobayashi M., Konishi N., Sato T., Ueda K. Insulin and insulin like growth factor I support the proliferation of erythroid progenitor cells in bone marrow through the sharing of receptors // *Br J Haematol.* - 2000. - Vol. 109, № 3.- P. 555–562.

149. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease // *N Engl J Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 115–126.

150 Садыкова К.Ж., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Алимбекова Л.Т., Гржибовский А.М. Гематологические показатели и липидный профиль в популяционном исследовании // *Медицина.*- Алматы, 2015. - №7. – P. 70-73.

151 Su D., Guo Q., Gao Y., Han J., Yan B., Peng L., Song A., Zhou F., Wang G. The relationship between red blood cell distribution width and blood pressure abnormal dipping in patients with essential hypertension: a cross-sectional study // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 6, № 2. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769385/> - doi: 10.1136/bmjopen-2015-010456.

152 Laufer Perl M., Havakuk O., Finkelstein A., Halkin A., Revivo M., Elbaz M., Herz I., Keren G., Banai S., Arbel Y. High red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2015. – Vol. 63, № 1. – P. 35-43.

153 Tziakas D., Chalikias G., Grapsa A., Gioka T., Tentes I., Konstantinides S. Red blood cell distribution width: a strong prognostic marker in cardiovascular

disease: is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane // *Clin Hemorheol Microcirc.* - 2012. – Vol. 51, № 4. – P. 243 – 254.

154 Koter M., Franiak I., Strychalska K., Broncel M., Chojnowska-Jeziarska J. Damage to the structure of erythrocyte plasma membranes in patients with type-2 hypercholesterolemia // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2004. – Vol. 36, № 2. – P. 205 – 215.

155 de Freitas M.V., de Oliveira M.R., dos Santos D.F., de Cassia Mascarenhas Netto R., Fenelon S.B., Penha-Silva N. Influence of the use of statin on the stability of erythrocyte membranes in multiple sclerosis // *J Membr Biol.* – 2010. – Vol. 233, № 1-3. - P. 127-134.

156 Nikolic M., Stanic D., Baricevic I., Jones D.R., Nedic O., Niketic V. Efflux of cholesterol and phospholipids derived from the haemoglobin-lipid adduct in human red blood cells into plasma // *Clin Biochem.* – 2007. – Vol. 40, № 5-6. – P. 305- 309.

157 Tziakas D.N., Kaski J.C., Chalikias G.K., Romero C., Fredericks S., Tentes I.K., Kortsaris A.X., Hatseras D.I., Holt D.W. Total cholesterol content of erythrocyte membranes is increased in patients with acute coronary syndrome: a new marker of clinical instability? // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 21. – P. 2081- 2089.

158 Tziakas D.N., Chalikias G.K., Stakos D., Tentes I.K. et al. . Independent and additive predictive value of total cholesterol content of erythrocyte membranes with regard to coronary artery disease clinical presentation // *Int J Cardiol.* – 2011. – Vol. 150, № 1. - P. 22-27.

159 Садыкова К.Ж., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Жунисова М.Б., Алимбекова Л.Т., Азизходжаева Д.Ш., Гржибовский А.М. Общая вязкость крови и липидный профиль // *Медицина.* – Алматы, 2016. - №5. – P. 78-82.

160 Slyper A., Le A., Jurva J., Gutterman D. The influence of lipoproteins on whole-blood viscosity at multiple shear rates // *Metabolism.* – 2005. – Vol. 54, № 6. – P. 764-768.

161 Aloulou I., Varlet-Marie E., Mercier J., Brun J.F. Hemorheological disturbances correlate with the lipid profile but not with the NCEP-ATPIII score of the metabolic syndrome // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2006. - Vol. 35, № 1-2. – P. 207-212.

162 Zhang L., Pu K., Zhang S.Y., Ren W.Q. Blood rheological properties are strongly related to the metabolic syndrome in middle -aged Chinese // *Int J Cardiol.* – 2006. – Vol. 112, № 2. – P. 229-233.

163 Irace C., Scavelli F., Carallo C., Serra R., Gnasso A. Plasma and blood viscosity in metabolic syndrome // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2009. – Vol. 19, № 7. – P. 476-480.

164 Садыкова К.Ж., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова А.Д., Жунисова М.Б., Маденбай К.М., Гржибовский А.М. Распространенность анемии, ее социально-демографические детерминанты и

возможная связь с метаболическим синдромом у жителей города Туркестан, Южный Казахстан // Экология человека. - 2015. - № 8. – P. 58-64.

165 Al Riyami A., Elaty M.A., Morsi M., Al Kharusi H., Al Shukaily W., Jaju S. Oman world health survey: part 1-methodology, sociodemographic profile and epidemiology of non-communicable diseases in Oman // Oman Med J. - 2012. - Vol. 27, № 5. - P. 425-443.

166 Bang S.M., Lee J.O., Kim Y.J., Lee K.W., Lim S., Kim J.H., Park Y.J., Chin H.J., Kim K.W., Jang H.C., Lee J.S. Anemia and activities of daily living in the Korean urban elderly population: results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA) // Ann. Hematol. - 2013. - Vol. 92, № 1. - P. 59-65.

167 Gartner A., Berger J., Bour A., El Ati J., Traissac P., Landais E., El Kabbaj S., Delpeuch F. Assessment of iron deficiency in the context of the obesity epidemic: importance of correcting serum ferritin concentrations for inflammation // Am J Clin Nutr. - 2013. - Vol. 98, № 3. - P. 821-826.

168 Садыкова К.Ж., Шалхарова Ж.Н., Шалхарова Ж.С., Нускабаева Г.О., Гржибовский А.М. Показатели углеводного обмена и анемии при метаболическом синдроме // Сборник научных трудов II Международной научно-практической конференции «Перспективы развития современной медицины».- Воронеж, 2015. - С. 43-47.

169. Fisher J. W. Erythropoietin: Physiology and pharmacology update // Experimental Biology and Medicine. - 2003. - Vol. 228, № 1. - P. 1-14.

170 WHO/CDC. Assessing the iron status of populations, 2nd ed. Assessing the iron status of populations, 1st ed. Report of a joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention technical consultation on the assessment of iron status at the population level.- Geneva: World Health Organization, 2007 // http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75368/1/9789241596107_eng.pdf (accessed 6 June 2014).

171 WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. - Geneva: World Health Organization, 2011 // WHO/NMH/NHD/ MNM/11.2// http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf (accessed February 14, 2012).

172 Pfeiffer C.M., Sternberg M.R., Schleicher R.L., Haynes B.M., Rybak M.E., Pirkle J.L. The CDC's Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population is a valuable tool for researchers and policy makers // J Nutr. – 2013. – Vol. 143, № 6. – P. 938-947.

173 Sung Keun Park, Won Joon Choi, Chang-Mo Oh, Jongbin Kim, Hocheol Shin, Jae-Hong Ryou Association between serum ferritin levels and the incidence of obesity in Korean men: a prospective cohort study // Endocrine Journal. – 2014. – Vol. 61, № 3. – P. 215-224.

174 Chang J.S., Lin S.M., Huang T.C., Chao J.C., Chen Y.C., Pan W.H., Bai C.H. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome: a population-based study // Asia Pac J Clin Nutr. – 2013. – Vol. 22, № 3. – P. 400-407.

- 175 Садыкова К.Ж. Связь между трансферрин/ферритин индексом и метаболическим синдромом // Вестник КазНМУ. – 2016. - № 1. – P. 86-90.
- 176 Bresgen N., Jaksch H., Lacher H., Ohlenschläger I., Uchida K., Eckl P.M. Iron-mediated oxidative stress plays an essential role in ferritin-induced cell death // *Free Radic Biol Med.* – 2010. – Vol. 48. – P. 1347-1357.
- 177 Iwasaki T. Nakajima A. Yoneda M. Yamada Y. Mukasa K. Fujita K. Fujisawa N. Wada K. Terauchi Y. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 2486-2491.
- 178 Ku B.J., Kim S.Y., Lee T.Y., Park K.S. Serum ferritin is inversely correlated with serum adiponectin level: population-based cross-sectional study // *Dis Markers.* – 2009. – Vol. 27. – P. 303-310.
- 179 Gabrielsen J.S., Gao Y., Simcox J.A., Huang J., Thorup D., Jones D. et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity // *J Clin Invest.* – 2012. – Vol. 122. – P. 3529-3540.
- 180 Ganz T. Hcpidin and iron regulation, 10 years later // *Blood.* – 2011. – Vol. 117. – P. 4425–4433.
- 181 Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, Iannelli A, Staccini- Myx A, Casanova D, Ben Amor I, Saint-Paul MC, Huet PM, Sadoul JL, Gugenheim J, Srai SK, Tran A, Le Marchand-Brustel Y: Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH // *Gastroenterology.* – 2006. - Vol. 131. - P. 788-796.
- 182 Yao D., Shi W., Gou Y. Fatty acid-mediated intracellular iron translocation: a synergistic mechanism of oxidative injury // *Free Radic Biol Med.* – 2005. – Vol. 39. – P. 1385-1398.
- 183 Lutsey P.L., Steffen L.M., Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the atherosclerosis risk in communities study // *Circulation.* – 2008. - Vol. 117, № 6. - P. 754-761.
- 184 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III, final report // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 3143-3421.
- 185 Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Chrysohoou C., Stefanadis C. Risk stratification of coronary heart disease, in Greece. Final results from the CARDIO2000 epidemiological study // *Prev Med.* – 2002. – Vol. 35. - P. 548–556.
- 186 Romaguera D., Norat T., Mouw T. et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women // *J Nutr.* – 2009. – Vol. 139. – P. 1728-1737.
- 187 Mantzoros C.S., Williams C.J., Manson J.E., Meigs J.B., Hu F.B. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women // *Am J Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 84. – P. 328-335.

188 Chrysohoou C., Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Das U.N., Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 152-158.

189 Tzima N., Pitsavos C., Panagiotakos D.B. et al. Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; the Attica study // *Lipids Health Dis.* – 2007. – Vol 6. – P. 22.

190 Panagiotakos D.B., Tzima N., Pitsavos C. et al. The association between adherence to the Mediterranean diet and fasting indices of glucose homeostasis: the ATTICA study // *J Am Coll Nutr.* - 2007. - Vol. 26. - P. 32-38.

191 Felipe A., Guadalupe E., Druso P., Carlos M., Pablo S., Oscar C., Luis V., Diego M., Jaime R., Ines U., Federico L. Serum Ferritin Is Associated with metabolic syndrome and red meat consumption // *Oxid Med Cellbiol Longev.* – 2015. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584241/> - doi: 10.1155/2015/769739.

192 Azadbakht L., Esmailzadeh A. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women // *J Nutr.* – 2009. – Vol. 139, № 2. – P. 335-339.

193 de Oliveira Otto M.C., Alonso A., Lee D.H., Delclos G.L., Bertoni A.G., Jiang R., Lima J.A, Symanski E., Jacobs D.R., Nettleton J.A. Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease // *J Nutr.* – 2012. – Vol. 142, № 3. – P. 526-533.

194 Trichopoulou A et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study // *BMJ.* – 2005. – Vol. 330, № 7498. – P. 991.

195 Knoop K.T., de Groot L.C., Kromhout D., Perrin A.E., Moreiras-Varela O., Menotti A., van Staveren W.A. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 1433-1439.

196. Panagiotakos D.B., Dimakopoulou K., Katsouyanni K., Bellander T., Grau M., Koenig W., Lanki T., Pistelli R., Schneider A., Peters A. AIRGENE Study Group. Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors // *Int J Epidemiol.* – 2009. – Vol. 38. – P. 856-866.

197 Kesse-Guyot E., Ahluwalia N., Lassale C., Hercberg S., Fezeu L., Lairon D. Adherence toMediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: a 6-year prospective study // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* – 2013. - Vol. 23, № 7. – P. 677–683.

198 Esposito K., Marfella R., Ciotola M., Di Palo C., Giugliano F., Giugliano G., D'Armiento M., D'Andrea F., Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 1440-1446.

199 Estruch R., Martinez-Gonzalez M.A., Corella D. et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial // *Ann Intern Med.* – 2006. – Vol. 145, № 1. – P. 1-11.

200 Urquiaga I., Echeverria G., Polic G. et al. Mediterranean food and diets, global resource for the control of metabolic syndrome and chronic diseases // *World Review of Nutrition and Dietetics.* – 2008. - Vol. 98. – P. 150-173.

201 Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation // *Diabet Med.* - 2006. - Vol. 23. - P. 469–480.

202 Madenbay Kamshat, Zhunissova Mira, Sadykova Karlygash, Sadykova Assel, Shalkharova Zhanar, Shalkharova Zhanat, Grjibovski Andrej M. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Southern Kazakhstan: a cross-sectional study using three international criteria // *Abstracts of European Congress of epidemiology “Healthy living”.* – Maastrich: The Niderlands, 2015. - P. 713-714.

203 Ионова В. Г. соавт. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома // *Клиническая медицина.* - 2007. - № 1. - С. 40-44.

204 Tabara Y., et al. Association of hematological parameters with insulin resistance, insulin sensitivity, and asymptomatic cerebrovascular damage: the J-SHIP and Toon Health Study // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* - 2013. - Vol. 55, № 3. - P. 297-311.

205 Chen Gan et al. Regulation of blood viscosity in disease prevention and treatment // *Chin Sci Bull.*- 2012.- Vol. 57, № 16.- P. 1946-1952.

206 Sadykova Karlygash, Nuskabaeva Gulnaz, Zhunissova Mira, Madenbay Kamshat, Shalkharova Zhanar, Shalkharova Zhanat, Grjibovski Andrej M. Socio-demographic variations in the prevalence of anaemia in Southern Kazakhstan // *Abstracts of European Congress of epidemiology “Healthy living”.* - Maastrich: The Niderlands, 2015. - P. 854-855.

207 Singh D.K., Winocour P., Farrington K. Erythropoietic stress and anemia in diabetes mellitus // *Nat Rev Endocrinol.*- 2009. - Vol. 5, № 4. - P. 204-210.

208 Leiva E., Mujica V., Sepulveda P., Guzman L., Nunez S., Orrego R., Palomo I., Andrews M., Arredondo M.A. High levels of iron status and oxidative stress in patients with metabolic syndrome // *Biol Trace Elem Res.* – 2013. – Vol. 151. – P. 1–8.

209 Bozzini C., Girelli D., Olivieri O., Martinelli N., Bassi A., De Matteis G., Tenuti I., Lotto V., Friso S., Pizzolo F., Corrocher R. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 2061–2063.

210 Gonzalez A.S., Guerrero D.B., Soto M.B., Diaz S.P., Martinez-Olmos M., Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin // *Eur J Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 60. – P. 802-809.

211 Sun L., Franco O.H., Hu F.B., Cai L., Yu Z., Li H., Ye X., Qi Q., Wang J., Pan A., Liu Y., Lin X. Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2

diabetes in middle-aged and elderly Chinese. - 2008. - Vol. 93, № 12. - P. 4690-4696.

212 Lee H.J., Jang H.B., Park J.E., Park K.H., Kang J.H., Park S.I., Song J. Relationship between Serum Levels of Body Iron Parameters and Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Korean Children // *Osong Public Health Res Perspect.* - 2014. - Vol. 5, № 4. - P. 204-210.

213 Abril-Ulloa V., Flores-Mateo G., Sola-Alberich R., Manuel-y-Keenoy B., Arija V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies // *BMC Public Health.* - 2014. - Vol. 14. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4042131/> - doi: 10.1186/1471-2458-14-483.

214 Basuli D., Stevens R.G., Torti F.M., Torti S.V. Epidemiological associations between iron and cardiovascular disease and diabetes // *Front Pharmacol.* - 2014. - Vol. 5. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033158/> - doi: 10.3389/fphar.2014.00117.

215 Garcia M., Bihuniak J.D., Shook J., Kenny A., Kerstetter J., Huedo-Medina T.B. The Effect of the Traditional Mediterranean-Style Diet on Metabolic Risk Factors: a meta-analysis // *Nutrients.* - 2016. - Vol. 8, № 3. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808896/> - doi: 10.3390/nu8030168.

216 Kastorini C.M., Milionis H.J., Esposito K., Giugliano D., Goudevenos J.A., Panagiotakos D.B. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals // *J Am Coll Cardiol.* - 2011. - Vol. 57, № 11. - P. 1299-1313.

217 Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* - 2006. - Vol. 16, № 8. - P. 559-568.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акты внедрения в организации здравоохранения и образования

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач клинико-диагностического центра Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясави, к.м.н.

Рустемова С.А.

«20» 03 2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Название предложения: Алгоритм ведения пациентов с метаболическим синдромом и его отдельными компонентами

Автор предложения: Садыкова К.Ж., докторант МКТУ имени Х.А. Ясави

Название темы, при выполнении которой сделано предложение:

«Взаимосвязь между клинико-метаболическими показателями и особенностями обмена железа при метаболическом синдроме»

Форма внедрения: (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, обучение специалистов, научные публикации) научные публикации, обучение специалистов

Предложение реализовано в сфере: здравоохранения, медицинской науки, отрасли народного хозяйства (подчеркнуть).

Уровень внедрения: республиканский, региональный, местный (подчеркнуть).

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: терапевтическое отделение клинико-диагностического центра Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясави

Краткое заключение об эффективности предложения: разработанный алгоритм ведения пациентов с метаболическим синдромом позволит своевременно выявлять пациентов с изменениями параметров крови, в том числе общей вязкости крови, показателей обмена железа, особенностей питания с целью ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ответственный за внедрение,
заведующий отделением терапии, к.м.н.:



Аскарова С.С.

Научный руководитель, д.м.н.:



Шалхарова Ж.С.

Автор предложения для внедрения,
докторант МКТУ имени Х.А. Ясави:



Садыкова К.Ж.

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач Центральной
городской больницы г. Туркестан
Сакеева А.О.
« 24 » 12 2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Название предложения: Алгоритм ведения пациентов с метаболическим синдромом и его отдельными компонентами

Автор предложения: Садыкова К.Ж., докторант МКТУ имени Х.А. Ясави

Название темы при выполнении которой сделано предложение:

«Взаимосвязь между клинико-метаболическими показателями и особенностями обмена железа при метаболическом синдроме»

Форма внедрения: (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, обучение специалистов, научные публикации) научные публикации, обучение специалистов

Предложение реализовано в сфере: здравоохранения, медицинской науки, отрасли народного хозяйства (подчеркнуть).

Уровень внедрения: республиканский, региональный, местный (подчеркнуть).

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: терапевтическое отделение Центральной городской больницы г. Туркестан

Краткое заключение об эффективности предложения: разработанный алгоритм ведения пациентов с метаболическим синдромом позволит своевременно выявлять пациентов с изменениями параметров крови, в том числе общей вязкости крови, показателей обмена железа, особенностей питания с целью ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ответственный за внедрение,
заведующий терапевтическим отделением:

Мусаходжаева К.М.

Научный руководитель, д.м.н.:

Шалхарова Ж.С.

Автор предложения для внедрения,
докторант МКТУ имени Х.А. Ясави:

Садыкова К.Ж.

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач лечебно-оздоровительного центра
«Санитас» Мисиров Д.Э.
« 14 » 15 2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Название предложения: Алгоритм ведения пациентов с метаболическим синдромом и его отдельными компонентами

Автор предложения: Садыкова К.Ж., докторант МКТУ имени Х.А. Ясави

Название темы при выполнении которой сделано предложение:

«Взаимосвязь между клинико-метаболическими показателями и особенностями обмена железа при метаболическом синдроме»

Форма внедрения: (методические рекомендации, технические документы, выпуск устройства, обучение специалистов, научные публикации) научные публикации, обучение специалистов

Предложение реализовано в сфере: здравоохранения, медицинской науки, отрасли народного хозяйства (подчеркнуть).

Уровень внедрения: республиканский, региональный, местный (подчеркнуть).

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: терапевтическое отделение лечебно-оздоровительного центра «Санитас».

Краткое заключение об эффективности предложения: разработанный алгоритм ведения пациентов с метаболическим синдромом позволит своевременно выявлять пациентов с изменениями параметров крови, в том числе общей вязкости крови, показателей обмена железа, особенностей питания с целью ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ответственный за внедрение,
заведующий отделением терапии:

Абдумажитов Д.А.

Научный руководитель, д.м.н.:

Шалхарова Ж.С.

Автор предложения для внедрения,
докторант МКТУ имени Х.А. Ясави:

Садыкова К.Ж.



«УТВЕРЖДАЮ»

Вице-президент по учебно-методической работе Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясани, канд.тех.наук

Б.Б. Ахметов

2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс кафедры специальных клинических дисциплин Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Ясани результатов научно-исследовательской работы докторанта Садыковой Карыгаш Жарылкызыловны по теме: «Взаимосвязь между клинико-метаболическими показателями и особенностями обмена железа при метаболическом синдроме».

Мы, нижеподписавшиеся члены комиссии, в составе: председателя - заведующего кафедрой специальных клинических дисциплин, к.м.н. Г.О. Нускабаева, членов комиссии - зав. курсом клинической биохимии, д.м.н., профессора кафедры специальных клинических дисциплин Ж.Н. Шалхаровой, начальника центра практических навыков МКТУ имени Х.А. Ясани, к.м.н. Д.С. Рахымбердиева, председателя учебно-методического совета медицинского факультета, к.м.н. К.С. Бабаева удостоверяем, что результаты диссертационной работы К.Ж. Садыковой внедрены в 2015-2016 учебном году в учебно-педагогический процесс кафедры по циклам клиническая биохимия и внутренние болезни в работе врача общей практики.

Название учебного цикла	Вид проведения и тема занятия	Часы и дата внедрения
«Клиническая биохимия»	Практическое занятие: «Биохимические аспекты сахарного диабета и его осложнений. Лабораторные показатели и их диагностическая значимость».	6 часов 17.02.2016 г.
«Внутренние болезни в работе врача общей практики»	Практическое занятие: «Метаболический синдром. Определение, факторы риска. Диагностика. Принципы ведения в амбулаторных условиях. Профилактика».	6 часов 22.01.2016 г.

Акт внедрения обсужден и утвержден на заседании кафедры специальных клинических дисциплин МКТУ имени Х.А. Ясани от 28.03.2016 года.

Председатель комиссии:

Заведующий кафедрой специальных клинических дисциплин, к.м.н.:

Нускабаева Г.О.

Члены комиссии:

Профессор кафедры специальных клинических дисциплин, д.м.н.:

Шалхарова Ж.Н.

Начальник центра практических навыков МКТУ имени Х.А. Ясани к.м.н.:

Рахымбердиев Д.С.

Председатель учебно-методического совета медицинского факультета, к.м.н.:

Бабаева К.С.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Положительное решение формальной экспертизы по заявке на патент Республики Казахстан

Приложение 1
к Правилам составления, оформления и рассмотрения
заявки на изобретение, внесения сведений в государственный реестр
изобретений Республики Казахстан, а также выдачи охранного документа

Форма ИЗ-1П

Заявляется РПТ ИНИС

Дата поступления 30 ИЮН 2018	(85) Дата перевода международной заявки на национальную фазу	(21) Регистрационный № 2016/0547-1	(22) Дата подачи
<input type="checkbox"/> (86) регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получающим ведомством <input type="checkbox"/> (87) номер и дата международной публикации международной заявки <input type="checkbox"/> (88) номер европейской заявки и дата подачи заявки, установленные получающим ведомством <input type="checkbox"/> (89) номер и дата публикации европейской заявки			
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Республики Казахстан на изобретение		В РПТ «Национальный институт интеллектуальной собственности Министерства Юстиции Республики Казахстан» 01000, г. Астана, Тимирязевы, Дом Министров, ул. Ордабери, дом 3, корпус №1	
Предоставляю указанные ниже документы, прошу (просим) выдать патент Республики Казахстан на изобретение на имя заявителя(ей)			Код страны по стандарту ИСО-3166 (если не установлен)
(71) Заявитель(и): Садыкова Карлыгали Жарылдасыновна Шалхарова Жанар Сайлаубековна Шалхарова Жанат Нагметовна Нускибаева Гульназ Оразбековна			
(указывается полное имя или наименование и местонахождение или местонахождения) Заявка о местонахождении авторов-заявителей приводится в графе, связан с графой с кодом (72)			
Заявляется только при использовании приоритета по дате, более ранней, чем дата подачи заявки в ИНИС Прошу (просим) установить приоритет изобретения по дате: <input type="checkbox"/> подачи первой(ых) заявки(ек) в государство-участнике Парижской конвенции (п.2 ст.20 Закона) <input type="checkbox"/> подачи более ранней заявки в ИНИС в соответствии с п. 4 ст. 20 Закона <input type="checkbox"/> подачи первоначальной заявки в ИНИС в соответствии с п. 5 ст. 20 Закона <input type="checkbox"/> приоритета первоначальной заявки (п.5 ст. 20 Закона) (номер заявки _____, дата подачи _____) <input type="checkbox"/> поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (п. 5 ст. 20 Закона)			
<input type="checkbox"/> (31) № первой, более ранней, первоначальной заявки	<input type="checkbox"/> (32) Дата использования приоритета	(33) Код страны подачи по СТ.3 (при использовании конвенционного приоритета)	
(54) Название изобретения Способ ранней диагностики развития метаболического синдрома Метаболический синдром дамусымды ерте диагностикалык әдісі			
Адрес для переписки (полный почтовый адрес и имя адресата) 160406, г. Кентау, переулок Казыалбекова (Энергетиков), дом 19 Садыкова Карлыгали Жарылдасыновна Телефон: 8(72536)33781 Мобильный тел. 87089316476 Факс:- Адрес электронной почты karadfas77@mail.ru			
(74) Патентный поверенный (полное имя, регистрационный номер) или представитель заявителя(ей) (полное имя или наименование)			

Заявление с результатами, представленными РПТ ИНИС, является уполномоченным о поступлении заявки

Нужно отметить знаком X

Перечень прилагаемых документов	Кол-во з. в 1 экз.	Кол-во экз.
<input type="checkbox"/> приложение к заявке		
<input checked="" type="checkbox"/> описание изобретения	6	2
<input checked="" type="checkbox"/> формула изобретения	1	2
<input type="checkbox"/> чертеж(и) и иные материалы		
<input checked="" type="checkbox"/> реферат	1	2
<input checked="" type="checkbox"/> документ об оплате подачи заявки		1
<input type="checkbox"/> документ, подтверждающий наличие оснований для уменьшения размера оплаты		
<input type="checkbox"/> копия(и) первой(ых) заявки(ок) (при обращении конвенционного приоритета)		
<input type="checkbox"/> документы заявки на иностранном языке		
<input type="checkbox"/> доверенность, удостоверяющая полномочия заявителя поверенного или представителя		
<input type="checkbox"/> другой документ (указать)		

Служба патентов и авторского права
 "Улус патент вакили институти"
 Республика Узбекистан, Ташкент
 ул. Ташкентская, 119/120
 (Место для штампа ИИБПС)
30 ИЮН 2016
 12573
 24

№ фигуры чертежей, прилагаемой для публикации с фигурами(рефератом)

(72) Автор(ы) (указывается полностью)	Полный почтовый адрес местожительства, включая наименование страны и ее код по стандарту ISO 3166-1, если он установлен	Подпись(и) автор(ов)-заявитель(ов) и/или автор(ов)
Садыхова Карлыган Жаралтасыновна	160400, г. Кентау, переулок Кадылбекова (Энергетиков), дом 19	
Шалхорова Жанар Сайлаубековна	161200, г. Туркестан, ул. Тургут Озгла, дом 2	
Шалхорова Жанат Нагметовна	161200, г. Туркестан, ул. Тургут Озгла, дом 2	
Нускабаева Гульно Оразбековна	161200, г. Туркестан, ул. Назарбаева, дом 19	

Я _____ (имя)

прошу (просим) не упоминать меня (нас) как автор(ов) при публикации сведений о выдаче патента на изобретение

Подпись(и) автор(ов)

Подпись

подпись(и) заявителя(ей), не являющегося(ящихся) автор(ами), (при подписании от имени юридического лица подпись руководителя скрепляется печатью)



1339020

КАЗАХСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ӘДДЕТ МИНИСТРЛІГІНІҢ
"ҰЛТТЫҚ ИНТЕЛЛЕКТУАЛ МӘНШІК
ӘДІСТЕМЕСІ"
НАҰРЫМДЫҚ ЖҮРГІЗУ
КҮНДЕ БИДАҒЫ РЕСПУБЛИКАЛЫҚ
МЕМЛЕКЕТТІК ҚАЗІМОНЫ



РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ НА ПРАВЕ
ГОСУДАРСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ»
МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Орманбасар көшесі, 8-үй, Макинаторлар үйі, №1 - қабат,
Білімнің қонысы, Астана қ. Қазақстан Республикасы, 010000
тел.: (7172) 74-65-80, факс (7172) 74-66-21
http://www.kazpat.kz, e-mail: kazpat@kazpat.kz

ул. Орманбасар д. 8. Дем көмектестік сәулеті №1,
Білімнің қонысы, Астана, Республика Қазақстан, 010000
тел.: (7172) 74-65-80, факс (7172) 74-66-21
http://www.kazpat.kz, e-mail: kazpat@kazpat.kz

Хат алыну кезіне 30.06.2016
№ 2016/0577.1 өтініміне сілтеме беруші сұрағым

Садькова Карлығаш Жарылқасыновна
г. Кентау, переулок Кадылбекова
(Энергетиков), дом 19, г. ~~Астана~~, 160406

При перепише просим ссылаться на заявку
№ 2016/0577.1 от 30.06.2016

Уведомление о положительном результате формальной экспертизы

Настоящим РГП «НИИС» уведомляет заявителя о том, что формальная экспертиза по заявке на изобретение «Способ ранней диагностики развития метаболического синдрома» завершена.

(21) 2016/0577.1

(22) 30.06.2016

(71) Садькова Карлығаш Жарылқасыновна (KZ)
Шалхарова Жанар Сайлаубековна (KZ)
Шалхарова Жанат Нагметовна (KZ)
Нускабаева Гульназ Оразбековна (KZ)

(72) Садькова Карлығаш Жарылқасыновна; Шалхарова Жанар Сайлаубековна;
Шалхарова Жанат Нагметовна; Нускабаева Гульназ Оразбековна



Согласно пункту 7 статьи 22 Патентного закона Республики Казахстан (далее - Закон) экспертиза заявки по существу производится при условии предоставления в экспертную организацию документов, подтверждающего оплату экспертизы заявки по существу в течение трех месяцев с даты направления данного уведомления.

При неоплате экспертизы по существу в указанный срок заявка считается отозванной.

В соответствии с пунктом 13 статьи 22 Закона сроки, пропущенные заявителем, могут быть восстановлены экспертной организацией при предоставлении документов об оплате восстановлении пропущенных сроков. ходатайство о восстановлении срока может быть подано заявителем не позднее двенадцати месяцев со дня истечения пропущенного срока.

Начальник управления

К. Нежакова

Эксперт

Д. Темірғалиев