

Модификация концепции сердечно-сосудистого континуума на основе представлений о коморбидности и метавоспалении.

Е.Ю.Ковальчук, В.А.Костенко, В.В. Сорока, О.В.Алексеевко

E. Kovalchuk, V. Kostenko, V. Soroka, O.Alexeevko

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе»

Основной причиной смертности в современную эпоху в мире являются сердечно-сосудистые заболевания. В их прогрессировании ключевая роль придается коморбидным состояниям, среди которых основное место занимают гипертоническая болезнь, метаболический синдром, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких. Все эти состояния тесно связаны с синдромом вялотекущего хронического системного воспаления или метавоспалением. Целесообразно добавить это важное понятие в известную схему сердечно-сосудистого континуума, модификация которой с учетом новой информации приведена в статье.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ко-морбидность, системное воспаление, метавоспаление, сердечно-сосудистый континуум.

Modification of the concept of cardiovascular continuum based upon co-morbidity and metainflammation views.

*State Budgetary Institution "St.-Petersburg Scientific Research
Institute for Emergency Care" named after I.I.Dzhanelidze*
Kovalchuk-card@yandex.ru +79112477313

Lead cause of death worldwide last years are cardiovascular diseases. Co-morbidities as hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease play key

role in their progression. All mentioned conditions are closely connected with the syndrome of chronic torpid systemic inflammation or metainflammation. It's rational to add this term to the well-known concept of cardiovascular continuum. Article submitted presents modification of this concept taking into account the new information.

Key words: cardiovascular diseases, co-morbidities, systemic inflammation, metainflammation, cardiovascular continuum

На протяжении многих лет преобладающей причиной смертности были инфекционные заболевания. В середине XIX столетия начался процесс, который впоследствии получил название эпидемического перехода. Хронические неинфекционные заболевания возглавили рейтинги заболеваемости в экономически развитых странах, где эпидемический переход уже завершился, и летальности. Бурно развивающиеся страны, такие, как Китай и Мексика, находятся на пике перехода, в экономически отсталых странах заболеваемость неинфекционными хроническими заболеваниями также растет [1].

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что наиболее распространенной причиной смерти в мире стали сердечно-сосудистые заболевания[2,3]. По данным ВОЗ, число летальных исходов по причине сердечно-сосудистой патологии с 1990 по 2005 г. возросло с 14,4 до 17,5 млн. случаев. В свою очередь, среди последних преобладает ишемическая

болезнь сердца. Крайнем проявлением ишемической болезни сердца является острый инфаркт миокарда, который становится непосредственной причиной смерти более, чем в 30% случаев, при этом от двух третей до трех четвертей фатальных исходов происходит на догоспитальном этапе. Хотя подавляющее большинство летальных исходов (около 80 %) по причине сердечно-сосудистых заболеваний регистрируется в развивающихся и отсталых странах [2,4], в экономически развитых странах ишемическая болезнь сердца также остается главной причиной инвалидизации и летальности[5], не смотря на постоянное совершенствование принципов организации медицинской помощи и методов лечения больных с острым инфарктом миокарда, что позволило добиться существенного сокращения летальности. Одной из главных причин выхода ишемической болезни сердца на лидирующие позиции среди причин смертности, помимо старения населения, является бремя коморбидности [6].

Коморбидность чаще встречается у пожилых людей, и количество коморбидных состояний с возрастом повышается. Коморбидность, а зачастую и мультиморбидность, даже у лиц моложе 65 лет присутствует в 61,4 % случаев. Среди лиц старше 65 лет доля пациентов, имеющих два или более хронических неинфекционных заболеваний, возрастает до 90% [7]. Коморбидные состояния значительно увеличивают количество необходимых медицинских ресурсов. В свою очередь, увеличение числа принимаемых препаратов повышает риск развития побочных эффектов. Коморбидность способна серьезно осложнить диагностический и лечебный процесс; отсутствие учета коморбидности, особенно у пожилых пациентов, может сделать диагностику неточной, а лечение-небезопасным [8,9].

Непосредственной причиной смерти более, чем у 30 % пациентов с ишемической болезнью сердца является острый инфаркт миокарда. Н.У.Chen и соавторы приводят рейтинг частоты встречаемости коморбидных состояний у пациентов с фатальным исходом острого инфаркта миокарда: артериальная гипертензия - 74,9 %; сахарный диабет - 34,8 %; хроническая почечная недостаточность - 21,7 %; хроническая обструктивная болезнь легких - 18,2 %[6].

Артериальная гипертензия традиционно рассматривается как фактор риска развития инфаркта миокарда. По результатам проведенного в рамках

INTER HEART study исследования наиболее значимых факторов риска инфаркта миокарда, артериальная гипертензия включена третьей в перечень из 9 наиболее значимых и для мужчин, и для женщин.

Многие авторы отмечают, что у больных с острым инфарктом миокарда и артериальной гипертензией в анамнезе чаще встречаются также сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких [10,11].

В последние годы специалисты все чаще говорят о пандемии сахарного диабета II типа [12]. Так, согласно данным Public Health Agency of Canada за 2009 г., распространенность сахарного диабета в период между 2002-2003 и 2006-2007 гг. в Канаде увеличилась почти на 9 %. Особенно высока она в группе пациентов от 65 до 80 лет - около 2500 на 100000 населения среди мужчин и около 2000 - среди женщин, даже с поправкой на то, что распространенность растет также за счет увеличения продолжительности жизни больных сахарным диабетом (Report from the National Diabetes, 2009). Сходная картина наблюдается и в других странах.

Этиология сахарного диабета по-прежнему неясна, однако хорошо известна его роль в патологических изменениях макро- и микрососудистого русла, обуславливающих предрасположенность к развитию как хронических (атеросклероз, артериальная гипертензия), так и острых сердечно-сосудистых заболеваний - в частности, острого инфаркта миокарда [13]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что среди больных сахарным диабетом выше показатели заболеваемости острым инфарктом миокарда и 30-дневной летальности. У больных сахарным диабетом чаще развиваются реперфузионные повреждения [14], особенно если острый инфаркт миокарда сопровождается элевацией сегмента ST. Свою лепту в осложнение течения острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом вносят и особенности медикаментозной противодиабетической терапии. На это указывают результаты клинических исследований, проведенных в 2010-2011гг. [7,15].

Сахарный диабет является мультиорганный патологией, и одним из проявлений присущей ему ангиопатии является диабетическая нефропатия, или диабетическая болезнь почек. Как правило, на ранних стадиях она протекает

практически бессимптомно, клиническая картина становится выраженной лишь на терминальной стадии, когда болезнь переходит в острую почечную недостаточность [16]. Ведущей характеристикой диабетической нефропатии является скорость клубочковой фильтрации (клиренс креатинина). Снижение клиренса креатинина является независимым фактором риска развития острых сердечно-сосудистых состояний, прежде всего острого инфаркта миокарда [17].

Влияние снижения клиренса креатинина на рост риска развития острого инфаркта миокарда осуществляется несколькими путями. Во-первых, существует ряд общих для хронических заболеваний почек и ишемической болезни сердца факторов риска - это артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение, анемия. [18,19,20]. Кроме того, существуют уникальные патофизиологические механизмы, присущие нефропатологии, которые могут играть важную роль в инициации и ускорении сердечно-сосудистых заболеваний. К таким механизмам относят кальциноз коронарных артерий [18,21] и гипертрофию левого желудочка [22].

Согласно M.Tonelli et al. [23], хроническая болезнь почек является более значимым фактором риска развития острого инфаркта миокарда, чем сахарный диабет. По их данным, частота развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом составляет 5,4 случая на 1000 населения в год, а у больных с хронической болезнью почек - 6,9. В значительной степени более тяжелое течение и худший прогноз у больных с хронической болезнью почек обусловлены тем, что окклюзия коронарных артерий у них, как правило, развивается проксимальнее и, следовательно, площадь и глубина пораженного участка оказываются больше, чем у пациентов со здоровыми почками. Кроме того, у больных с патологией почек достоверно чаще наблюдается атипичная клиническая картина острого инфаркта миокарда, затрудняющая своевременную диагностику и, как следствие, - начало лечения [24,25].

Серьезную озабоченность специалистов в последние десятилетия вызывает широкая распространенность хронической обструктивной болезни легких. У лиц старше 40 лет заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких составляет, по разным оценкам, от 2 до 16 %. В то же время, по мнению V.Make et al. эта болезнь остается "недодиагностированной" и, как следствие, "недолеченной" [26].

В 2009 г. D.D.Sin опубликовал статью под провокационным названием "Is COPD really a cardiovascular disease?" ("Является ли хроническая обструктивная болезнь легких сердечно-сосудистым заболеванием?"). Поводом для такой постановки вопроса явился тот факт, что главной причиной госпитализации и летальности среди больных с хронической обструктивной болезнью легких являются сердечно-сосудистые заболевания [27,28]. D.D.Sin, на основании небольшого по объему (43 случая хронической обструктивной болезни легких 3 и 4 стадии) исследования, которое показало, что обострение хронической обструктивной болезни легких стало непосредственной причиной смерти в 6 случаях (14,0 %), а осложнения острого инфаркта миокарда - в 16 случаях (37,2 %) делает вывод, что "вопреки распространенному мнению, что большинство пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких погибает от прогрессирующих нарушений дыхания, эти пациенты умирают от сложного переплетения коморбидных состояний".

H.Müllerova et al. на основе анализа 25 исследований, выполненных между 1996 и 2012 гг., делают вывод, что хроническая обструктивная болезнь легких является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [28]. Хронические неспецифические заболевания легких повышают риск развития ИБС в 2-3 раза, причем частота сочетаемости данных патологий колеблется от 28 % у лиц среднего возраста до 70 % в старших возрастных группах [27,29]. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь легких коморбидны не только друг другу, у пациентов с этими заболеваниями часто диагностируются также артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, ожирение и депрессия [30].

Согласно данным Всемирной организации здоровья (ВОЗ), по состоянию на 2013 г. свыше полутора миллиардов человек старше 20 лет имеют избыточный вес, из них около полумиллиарда страдают ожирением (Obesity and overweight, 2014). Ожирение традиционно признается отягощающим фактором при любой патологии. Среди пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью порядка 50 % имеют ожирение, его связывают с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии [31].

В последние годы появился ряд исследований, в которых акцент с

общего ожирения смещается на ожирение в области живота - абдоминальное, или висцеральное, или центральное, ожирение. Так, S.Yusufetal. [32] на основании исследования, построенного по принципу "case-control", которое включало 27098 историй болезни пациентов, относящихся к различным этническим группам, из 52 стран, показали, что соотношение "объем талии / объем бедер", позволяющее судить о степени абдоминального ожирения, является гораздо более информативным показателем, нежели индекс массы тела. По их данным, абдоминальное ожирение является интернациональным, не зависящим от принадлежности к этнической группе и стране проживания, фактором риска развития инфаркта миокарда.

В Китае доля мужчин с абдоминальным ожирением составляет 27,8%, женщин - 45,9 % [33]. В США абдоминальное ожирение диагностируется у 42,4 % мужчин и 61,3 % женщин, при этом наиболее часто оно встречается у лиц с индексом массы тела от 25 до 29 кг/м², то есть нормальным весом [34]. Многие исследователи придерживаются мнения, что именно абдоминальное ожирение является ключевым звеном в кластере факторов риска развития сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний [35,36]. В исследовании K.Sahakyanetal.[37] из Mayo Clinic получена количественная оценка риска фатального исхода острых коронарных событий. По данным авторов, ожирение при нормальном весе увеличивает этот риск в 2,75 раза.

В течение долгого времени считалось, что избыточные жировые отложения представляют собой инертные "хранилища" (депо) излишней энергии. Более поздние исследования показали, что жировая прослойка является активным эндокринным и метаболическим органом, местом синтеза множества биологически активных молекул-адипоцитокинов (адипонектина, лептина, резистина, фактора некроза опухоли альфа и др.), играющих важную роль в развитии и прогрессировании хронического системного воспаления [38,39]. Превышение некоторой критической массы жировых отложений в области живота запускает вялотекущий системный воспалительный процесс, сочетающий черты как классического, так и системного воспаления [40].

В свою очередь, вялотекущий системный воспалительный процесс запускает каскад метаболических нарушений, состав которых в каждом отдельном случае определяется индивидуальными особенностями конкретного

индивида (коморбидностью, наследственностью, образом жизни и др.), - формируется метаболический синдром.

S.M.Grundy (2008) определяет метаболический синдром как мультиплексный фактор риска развития атеросклероза коронарных артерий и включает в его состав атерогенную дислипидемию, повышение артериального давления и содержания глюкозы в периферической крови, а также присутствие протромботических и провоспалительных состояний, зачастую, - предиабета или сахарного диабета 2 типа. Автор называет ожирение и гиподинамию движущей силой метаболического синдрома, а кластер факторов, свидетельствующих о метаболической восприимчивости, - средством его верификации.

Вялотекущий воспалительный процесс и метаболический синдром образуют некий замкнутый круг, взаимно потенцируя друг друга. Для обозначения таких состояний микробиолог из Гарварда G.S.Notamislighi предложил термин "metaflammation" – метавоспаление [41].

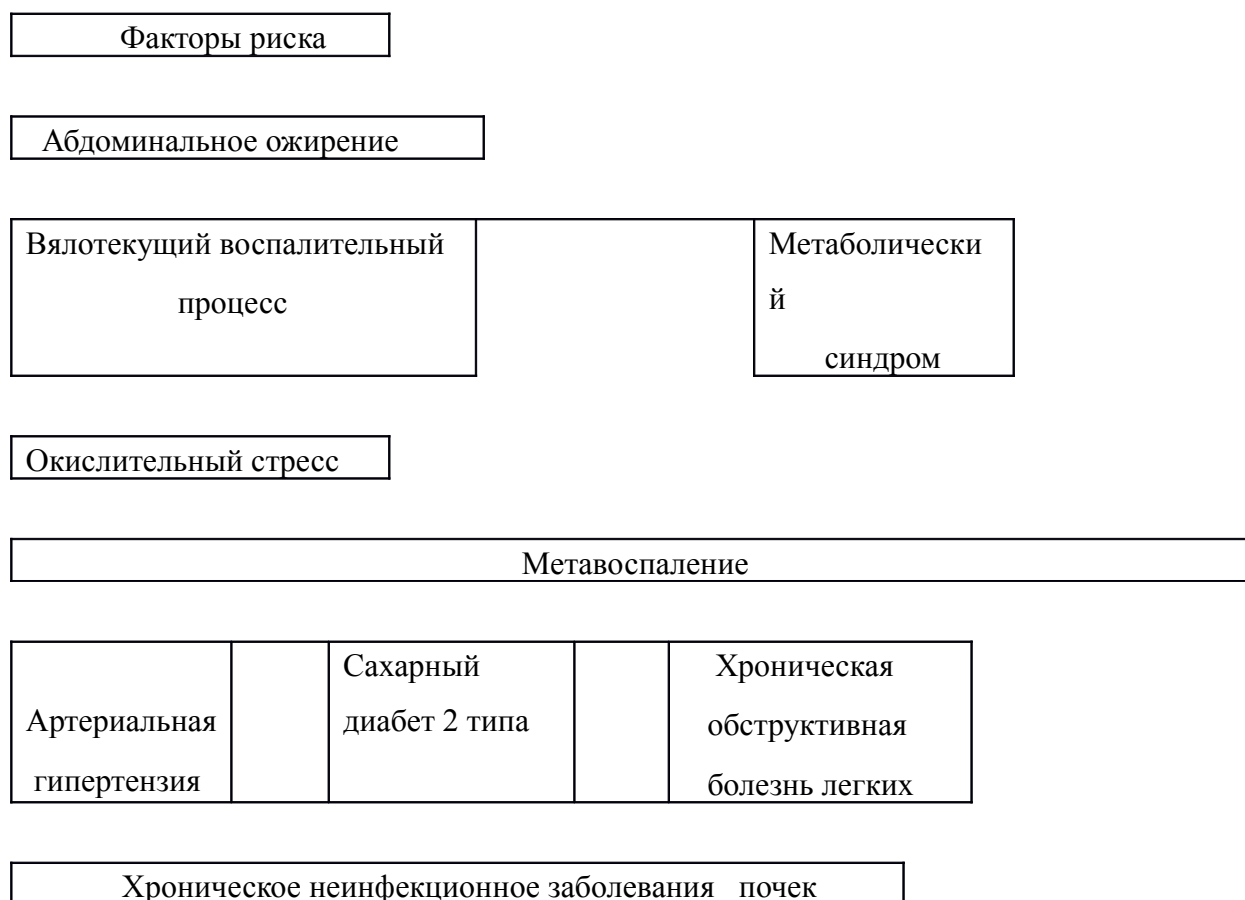
Основываясь на всем вышесказанном, мы попытались выстроить модель этиопатогенеза хронических неинфекционных заболеваний, которую можно расценивать как модификацию схемы сердечно-сосудистого континуума (рис. 1).

В качестве первичных факторов риска целесообразно рассматривать возраст старше 50 лет, наследственность, гиподинамию, пищевые предпочтения, экологию, психоэмоциональное состояние, низкий социальный и/или образовательный статус. Каждый из них способствует развитию абдоминального ожирения; определенный их набор ведет к дисфункции жировой ткани. Классическое воспаление - естественная реакция организма - из-за большой площади воспаления неизбежно переходит в патологическую реакцию - вялотекущий системный воспалительный процесс. Последний, в свою очередь, становится причиной метаболического синдрома. Оба процесса, взаимно потенцируя друг друга, в зависимости от исходного набора факторов риска, вызывают то или иное хроническое неинфекционное заболевание, а чаще – их сочетание.

В логике схемы имеется настоятельная необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с той или иной

хронической неинфекционной болезнью; обнаружение ее должно являться основанием для проведения диагностики всех других заболеваний из этого ряда. По окончании диагностического процесса необходима выработка согласованной лечебной стратегии, важной составляющей которой станет воздействие на ключевые звенья этиопатогенеза хронических неинфекционных болезней - хронический воспалительный процесс, абдоминальное ожирение, метаболические нарушения.

Рисунок №1. Модификационная схема сердечно-сосудистого континуума.



Атеросклероз коронарных артерий

Ишемическая болезнь сердца, гипертрофия левого желудочка

Инфаркт миокарда

Срыв компенсации с усилением синдрома системного
воспалительного ответа

Осложнения инфаркта миокарда (острая СН, разрыв миокарда
и т.д.)

Список литературы

1. Egger G. In search of a germ theory equivalent for chronic disease / G.Egger // Prev. Chronic Dis. - 2012. - Vol. 9. - Art. 110301.
2. Fuster V. Promoting cardiovascular health in the developing world: A Critical challenge to achieve global health / V.Fuster, B.B.Kelly. - Washington (DC): National Academies Press (US), 2010. - 484 p.
3. Go A.S. Heart disease and stroke statistics-2013 Update: A report from the American Heart Association / A.S.Go, D.Mozaffarian, V.L.Roger et al. // Circ. - 2013. - Vol. 127, suppl. E. - P. e6-e245.
4. Finegold J.A. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations / J.A.Finegold, P.Asaria, D.P.Francisa // Int. J. Cardiol. - 2013. - Vol. 168, N 2. - P. 934-945.
5. Lloyd-Jones D. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association / D.Lloyd-Jones, R.J.Adams, T.M.Brown et al. // Circ. - 2010. - Vol. 121, N 7. - P. 948-954.
6. Chen H.Y. The impact of cardiac and noncardiac comorbidities on the short-term outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a population-based perspective / H.Y.Chen, J.S.Saczynski, D.D.McManus et al. // Clin Epidemiol. - 2013. - Vol. 5. - P. 439-448.
7. Schramm T.K. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study / T.K.Schramm, G.H.Gislason, A.Vaag et al. // Eur. Heart J. - 2011. - Vol. 32, N 15. - P. 1900-1908.
8. Верткин А.Л. Коморбидность / А.Л.Верткин, А.С.Скотников // Лечащий врач. - 2013. - № 8. -

C. 78-82.

9. Mutasingwa D.R. How applicable are clinical practice guidelines to elderly patients with comorbidities? / D.R.Mutasingwa, H.Ge, R.E.Upshur // *Can. Fam. Physician.* - 2011. - Vol. 57, N 7. - P. e253-e262.

10. Lazzeri C. Impact of hypertension on short- and long-term prognoses in patients with ST elevation myocardial infarction and without previously known diabetes / C.Lazzeri, S.Valente, M.Chiostrì et al. // *Heart Vessel.* - 2012. - Vol. 27, N 4. - P. 370-376.

11. Schmidt M. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study / M.Schmidt, J.Bonde Jacobsen, T.L.Lash // *BMJ.* - 2012. - Vol. 344, suppl. E. - P. e356-e364.

12. Mukai N. Trends in the prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in community-dwelling Japanese subjects: The Hisayama Study / N.Mukai, Y.Doi, T.Ninomiya et al. // *J. Diabetes Investigation.* 2014. - Vol. 5, is. 2. - P. 162-169.

13. Danaei G. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants / Danaei G., Finucane M.M., Lu Y. et al. // *Lancet.* - 2011. - Vol. 378, N 9785. - P. 31-40.

14. Halestrap A.P. A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection / A.P.Halestrap // *Biochem. Soc. Trans.* - 2010. - Vol. 38, N 4. - P.841-860.

15. Jorgensen C.H. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention—a retrospective nationwide cohort study / C.H.Jorgensen, G.H.Gislason, C.Andersson et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* - 2010. - Vol. 9. - Art. 54.

16. Atkins R.C. Diabetic kidney disease: act now or pay later / R.C.Atkins, P.Zimmet // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2010. - Vol. 25, is. 2. - P. 331-333.

17. De Cosmo S. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes / S.De Cosmo, M.C.Rossi, F.Pellegrini et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2014. - Vol. 29, N 3. - P. 657-662.

18. Go A.S. Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease / A.S.Go, N.Bansal, M.Chandra // *J. Amer. Coll. Cardiol.* - 2011. - Vol. 58, N 15. - P. 1600-1607.

19. Hall M.E. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease / M.E.Hall, J.M. do Carmo, A.A. da

Silva et al. // Int. J. Nephrol. Renovasc. Disease. - 2014. - Vol. 7. - P. 75-88.

20. Lankhorst Ch.E. Anemia in renal disease: Diagnosis and management / Ch.E.Lankhorst, J.B.Wish // Blood Rev. - 2010. - Vol. 24. - P. 39-47.

21. Волгина Г. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек / Г.Волгина, Д.Селезнев, О.Балкарова, Е.Ловчинский // Врач. 2012. № 7. С. 2-8.

22. Беялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф.И.Беялов // Клинич. медицина. - 2009. - № 12. - С. 69-71.

23. Tonelli M. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study / M.Tonelli, P.Muntner, A.Lloyd et al. // Lancet. - 2012. - Vol. 380, N 9844. - P. 807-814.

24. Nauta S.J. Decline in 20-year mortality after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: evolution from the prethrombolysis to the percutaneous coronary intervention era / S.J.Nauta, R.T. van Domburg, R.-J.Nuis et al. // Kidney Intern. - 2013. - Vol. 84. - P. 353-358.

25. Shroff G.R. Acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: how are the most vulnerable patients doing? / G.R.Shroff, Ch.A.Herzog // Kidney Intern. - 2013. - Vol. 84. - P. 230-233.

26. Make B. Undertreatment of COPD: a retrospective analysis of US managed care and medicare patients / Make B., Dutro M.P., Paulose-Ram R. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2012. - Vol. 7. - P. 1-9.

27. Sin D.D. Is COPD really a cardiovascular disease? / D.D.Sin // Chest. - 2009. - Vol. 136, N 2. - P. 329-330.

28. Müllerova H. Cardiovascular comorbidity in COPD: Systematic literature review / H.Müllerova, A.Agusti, S.Erquou, D.W.Mapel // Chest. - 2013. - Vol. 144, N 4. - P. 1163-1178.

29. Бугаенко В.В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких / В.В.Бугаенко, В.А.Слободской, В.В.Товстуха // Український кардіологічний журнал. - 2011. - № 5. - С. 72-78.

30. Cavaillès A. Comorbidities of COPD / A.Cavaillès, G.Brinchault-Rabin, A.Dixmier et al. // Eur. Respir. Rev. - 2013. - Vol. 22, N 130. - P. 454-475.

31. Lavie C.J. Impact of obesity on outcomes in myocardial infarction: Combating the "Obesity Paradox" / C.J.Lavie, R.V.Milani, H.O.Ventura // J. Amer. Coll. Cardiol. - 2011. - Vol. 58, N 25. - P. 2651-2653.

32. Yusuf S. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study / S.Yusuf, S.Hawken, S.Ounpuu et al. // Lancet. - 2005. - Vol. 366, N 9497. - P. 1640-1649.

33. Xi B. Secular trends in the prevalence of general and abdominal obesity among Chinese adults,

1993-2009 / B.Xi, Y.Liang, T.He et al. // *Obes Rev.* - 2012. - Vol. 13, N 3. - P. 287-296.

34. Li C. Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among U.S. adults / C.Li, E.S.Ford, L.C. McGuire, A.H.Mokdad // *Obesity.* - 2007. - Vol. 15, Is. 1. - P. 216-224.

35. Faloia E. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome / E.Faloia, G.Michetti, M.De Robertis et al. // *J. Nutr. Metabolism.* - 2012. - Vol. 2012. - Art. ID 476380, (7 p.).

36. Shields M. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk factors within body mass index categories / M.Shields, M.S.Tremblay, S.Connor Gorber, I.Janssen // *Health Rep.* - 2012. - Vol. 23, N 2. - P. 7-15.

37. Sahakyan K. Normal-weight central obesity and cardiovascular mortality risk in hypertensive patients / K.Sahakyan, V.Somers, J.Rodriguez-Escudero et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* - 2013. - Art. 61(10_S).

38. Galic S. Adipose tissue as an endocrine organ / S.Galic, J.S.Oakhilla, G.R.Steinberg // *Mol. Cell. Endocrinol.* - 2010. - Vol. 316, Is. 2. - P. 129-139.

39. Emanuela F. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome / F.Emanuela, M.Grazia, De R.Marco et al. // *J. Nutr. Metabolism.* - 2012. - Vol. 2012. - Art. ID 476380, (7 p.).

40. Lumeng C.N. Inflammatory links between obesity and metabolic disease / C.N.Lumeng, A.R.Saltiel // *J. Clin. Invest.* - 2011. - Vol. 121, N 6. - P. 2111-2117.

41. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders / G.S.Hotamisligil // *Nature.* - 2006. - Vol. 444, N 7121. - P. 860-867.