ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3-4 (36-37)
Выходит 4 раза в год

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК

Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК для публикации научных работ, отражающих содержание докторских диссертаций.

До 2000 года издавались «Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института», с 2000 года Труды издавались в виде периодического издания – журнала «Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова» (ISSN/ EISSN: 0371-9367). С 2010 года журнал издается под названием «Профилактическая и клиническая медицина»

(ISSN: 2074-9120).
При использовании материалов ссылка обязательна.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербургская государственная академия им. И. И. Мечникова, павильон 26/40

Факс: 543-16-76

e-mail: picmedacademy@mail.ru

ЛР № 020496

Подписано в печать: 03.12.2010
Формат 60 x 84 1/8
Печать офсетная
Усл. печ. л.
Уч.-изд. л. 23,0
Тираж 300 экз.
Заказ №

Компьютерная верстка: Издательство Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова.
Отпечатано с диапозитивов в ООО Типография «Береста», Санкт-Петербург, ул. Коли Томчака, д. 28

ISSN 0371-9367
Профилактическая и клиническая медицина

Главный редактор
Академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор А.В. ШАБРОВ
Редакционная коллегия
К.м.н., доцент Е.Б. АВАЛУЕВА (Санкт-Петербург) (ответственный секретарь), член-корр. РАМН, д.м.н., профессор Н.М. АНИЧКОВ (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.Г. АРТАМОНОВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор С.А. БОЛДУЕВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А.М. БОЛЬШАКОВ (Москва), А.А. БОРИСОВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Т.В. ВАВИЛОВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Н.П. ВАНЧАКОВА (Санкт-Петербург), к.м.н. А.И. ВЕРЕЩАГИН (Москва), д.м.н., профессор Л.И. ГЛУШКОВА (Сыктывкар), д.м.н., профессор С.А. ГОРБАНЕВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А.В. ГОРДИЕНКО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Е.К. ГУМАНЕНКО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор В.А. ДАДАЛИ (Санкт-Петербург), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.А. ДОЦЕНКО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Г.И. ДЬЯЧУК (Санкт-Петербург), к.м.н., доцент К.А. ЗАГОРОДНИКОВА (Санкт-Петербург), член-корр. РАМН, д.м.н., профессор Н.В. ЗАЙЦЕВА (Пермь), д.м.н., профессор Н.В. ЗАХАРОВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А.Л. ЗЕЛЬДИН (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Л.П. ЗУЕВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор С.И. ИВАНОВ (Москва), д.м.н., профессор А.В. ИСТОМИН (Москва), д.м.н., профессор С.В. КОСТЮКЕВИЧ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Е.И. КРАСИЛЬНИКОВА (Санкт-Петербург), член-корр. РАМН, д.м.н., профессор Б.А. КУРЛЯНДСКИЙ (Москва), д.м.н., профессор В.Р. КУЧМА (Москва), д.м.н., профессор С.М. ЛАЗАРЕВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор В.И. ЛАРИОНОВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Б.В. ЛИМИН (г. Вологда), д.м.н., профессор С.А. ЛИННИК (Санкт-Петербург), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.С. ЛУЧКЕВИЧ (Санкт-Петербург), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.Г. МАЙМУЛОВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А.В. МЕЛЬЦЕР (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор С.Н. МЕХТИЕВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А.В. МИХАЙЛОВ (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Г.Г. ОНИЩЕНКО (Москва), д.м.н., профессор В.И. НИКОЛАЕВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор В.П. НОВИКОВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А.Г. ОБРЕЗАН (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Н.Б. ПЕРЕПЕЧ (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Ю.П. ПИВОВАРОВ (Москва), д.м.н., профессор Л.Г. ПОДУНОВА (Москва), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор С.Н. ПУЗИН (Москва), д.м.н., профессор В.Г. РАДЧЕНКО (Санкт-Петербург), к.м.н. И.А. РАКИТИН (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Ю.А. РАХМАНИН (Москва), А.А. РЕДКОКАША (ответственный редактор, Санкт-Петербург), д.м.н., профессор П.Г. РОМАШОВ (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор П.И. СИДОРОВ (г. Архангельск), д.м.н., профессор В.И. СИМАНЕНКОВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А.В. СКАЛЬНЫЙ (Москва), д.м.н., профессор Л.А. СОКОЛОВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор С.Л. СОЛОВЬЕВА, (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Г.А. СОФРОНОВ (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.И. СТАРОДУБОВ (Москва), д.м.н., профессор А.Н. СУВОРОВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Н.А. ТАТАРОВА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Е.И. ТКАЧЕНКО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Э.Г. ТОПУЗОВ (Санкт-Петербург), академик РАМН, з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.А. ТУТЕЛЬЯН (Москва), д.м.н., профессор Ю.П. УСПЕНСКИЙ (заместитель главного редактора, Санкт-Петербург), з.д.н. РФ, д.м.н., профессор В.П. ЧАЩИН (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Т.С. ЧЕРНЯКИНА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Ю.Ш. ХАЛИМОВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор И.Е. ХОРОШИЛОВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Л.П. ХОРОШИНИНА (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор С.А. ХОТИМЧЕНКО (Москва), д.м.н., профессор Г.Г. ХУБУЛАВА, (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор М.А. ШЕВЯКОВ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор А.Г. ШИМАН (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Ю.В. ШУБИК (Санкт-Петербург), член-корр. РАМН, д.м.н., профессор А.П. ЩЕРБО (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор П.К. ЯБЛОНСКИЙ (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор И.Ш. ЯКУБОВА (Санкт-Петербург)

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 2010

PREVENTIV AND CLINICAL MEDICINE

The Ministry Of Public Health And Development Of The Russian Federation

№ 3-4 (36-37)

4 issues a year

SCIENTIFIC JORNAL
THEME ISSUE

METABOLIC SYNDROME: INTERDISCIPLINARY PROBLEMS

The journal is in the list of issues recommended by the Higher Certification Commission for the publication of research papers reproducing contents of doctor and candidate dissertations.

All rights reserved. Using any material of the journal reference is obligatory.

Address of the editorial board:
195067, Saint-Petersburg Piskarevsky prospect 47, I. I. Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy, building 26/40

e-mail: picmedacademy@mail.ru

Fax: 543-16-76

http://www.profclinmed.spb.ru

ЛР № 020496
Sent to press: 03.12.2010

Format 60 x 84 1/8
Offset printing.
Conventional printer's sheets
Educational printer's sheets 23,0
Number of copies 300.
Order №

Computer make-up: publishing house of St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov

Printed in the Printing house «Beresta» Ltd., St. Petersburg, Kolya Tomchak str., 28

ISSN 0371-9367
Preventiv and clinical medicine

Editor-in-chief
Academician of RAMS, Honoured scientist of RF, M.D., Professor A.F. SHABROV

Editorial board
Candidate of Medicine, Docent E.B. AVALUEVA (executive secretary, Saint-Petersburg), Corresponding member of RAMS, M.D., Professor N.M. ANICHKOV (Saint-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured scientist of RF, M.D., Professor V.G. ARTAMONOVA (Saint-Petersburg), M.D., Professor S.A. BOLDUEVA (Saint-Petersburg), M.D., Professor A.M. BOLSHAKOV (Moscow), A.A. Borisov (Saint-Petersburg), M.D., Professor T.V. VAVILOVA (Saint-Petersburg), M.D., Professor N.P. VANCHAKOVA (Saint-Petersburg), Candidate of Medicine A.I. VERESCHAGIN (Moscow), M.D., Professor L.I. GLUSHKOVA (Syktyvkar), M.D., Professor S.A. GORBANEV (Saint-Petersburg), M.D., Professor A.V. GORDIENKO (Saint-Petersburg), M.D., Professor E.K. GUMANENKO (Saint-Petersburg), M.D., Professor V.A. DADALI (Saint-Petersburg), Honoured scientist of RF, M.D., Professor V.A. DOTSENKO (Saint-Petersburg), M.D., Professor G.I. DIYACHUK (Saint-Petersburg), M.D., Candidate of Medicine, Docent K.A. ZAGORODNIKOVA (Saint-Petersburg), Corresponding member of RAMS, M.D., Professor N.V. ZAITSEVA (Perm), M.D., Professor N.V. ZAHAROVA (Saint-Petersburg), M.D., Professor A.L. ZELDIN (Saint-Petersburg), M.D., Professor L.P. ZUEVA (Saint-Petersburg), M.D., Professor S.I. IVANOV (Moscow), M.D., Professor A.V. ISTOMIN (Moscow), Doctor of Biology, M.D., Professor S.V. KOSTJUKEVICH (Saint-Petersburg), M.D., Professor E.I. KRASILNIKOVA (Saint-Petersburg), Corresponding member of RAMS, M.D., Professor B.A. KURLYANDSKY (Moscow), M.D., Professor V.R. KUCHMA (Moscow), M.D., Professor S.M. LAZAREV (Saint-Petersburg), M.D., Professor V.I. LARIONOVA (Saint-Petersburg), M.D., Professor B.V. LIMIN (Vologda), M.D., Professor S.A. LINNIK (Saint-Petersburg), Honoured scientist of RF, M.D., Professor V.S. LUCHKEVICH (Saint-Petersburg), Honoured scientist of RF, M.D., Professor V.G. MAIMULOV (Saint-Petersburg), M.D., Professor A.V. MELTSER (Saint-Petersburg), M.D., Professor S.N. MEHTIEV (Saint-Petersburg), M.D., Professor A.V. MIHAJLOV (Saint-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured scientist of RF, M.D., Professor G.G. ONISCHENKO (Moscow), M.D., Professor V.I. NIKOLAEV (Saint-Petersburg), M.D., Professor V.P. NOVIKOVA (Saint-Petersburg), M.D., Professor A.G. OBREZAN (Saint-Petersburg), M.D., Professor N.B. PEREPECH (Saint-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured scientist of RF, M.D., Professor Yu.P.PIVOVAROV (Moscow), M.D., Professor L.G. PODUNOVA (Moscow), Academician of RAMS, Honoured scientist of RF, M.D., Professor S.N. PUZIN (Moscow), M.D., Professor V.G. RADCHENKO (Saint-Petersburg), Candidate of Medicine I.A. RAKITIN (Saint-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured scientist of RF, M.D., Professor Yu.A. RAKHMANIN (Moscow), A.A. REDKOKASHA (executive editor, Saint-Petersburg), M.D., Professor P.G. ROMASHOV (Saint-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured scientist of RF, M.D., Professor P.I. SIDOROV (Arkhangelsk), M.D., Professor V.I. SIMANENKOV (Saint-Petersburg), M.D., Professor A.V. SKALNY (Moscow), M.D., Professor L.A. SOKOLOVA (Saint-Petersburg), M.D., Professor S.L. SOLOVIYEVA (Saint-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured scientist of RF, M.D., Professor G.A. SOFRONOV (Saint-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured scientist of RF, M.D., Professor V.I. STARODUBOV (Moscow), M.D., Professor A.N. SUVOROV (Saint-Petersburg), M.D., Professor N.A. TATAROVA (Saint-Petersburg), M.D., Professor E.I. TKACHENKO (Saint-Petersburg), M.D., Professor E.G. TOPUZOV (Saint-Petersburg), Academician of RAMS, Honoured scientist of RF, M.D., Professor V.A. TUTELIYAN (Moscow), M.D., Professor Yu.P. USPENSKY (Deputy Editor, Saint-Petersburg), Honoured scientist of RF, M.D., Professor V.P. CHASCHIN (Saint-Petersburg), M.D., Professor T.S. CHERNYAKINA (Saint-Petersburg), M.D., Professor Yu.Sh. KHALIMOV (Saint-Petersburg), M.D., Professor E.I. KHOROSHILOV (Saint-Petersburg), M.D., Professor L.P. KHOROSHININA (Saint-Petersburg), M.D., Professor S.A. KHOTIMCHENKO (Moscow), M.D., Professor G.G. KHUBULAVA (Saint-Petersburg), M.D., Professor M.A. SHEVIYAKOV (Saint-Petersburg), M.D., Professor A.G. SHIMAN (Saint-Petersburg), M.D., Professor Yu.V. SHUBIK (Saint-Petersburg), Corresponding member of RAMS, M.D., Professor A.P. SCHERBO (Saint-Petersburg), M.D., Professor P.K. YABLONSKY (Saint-Petersburg), M.D., Professor I.Sh. YAKUBOVA (Saint-Petersburg)

SAINT-PETERSBURG 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Передовая статья

Метаболический синдром как ведущий фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности
Шабров А. В., Соколова Л. А. 9

Metabolic syndrome as an important risk factor for cardiovascular morbidity and mortality
Shabrov A. V., Sokolova L. A.

Передовой научный обзор

Метаболический сердечно-сосудистый синдром
Красильникова Е. И., Благосклонная Я. В., Быстрова А. А., Баранова Е. И., Ларионова В. И., Волкова А. Р., Шляхто Е. В. 15

Metabolic cardiovascular syndrome
Krasilnikova E. I., Blagosklonnaya Ya. V., Bystrova A. A., Baranova E. I., Larionova V. I., Volkova A. R., Shlyakhto E. V.

Научные обзоры

Пептидная регуляция потребления пищи
Марьянович А. Т. 27

Peptide regulation of food intake
Mariyanovich A. T.

Жировой гепатоз в структуре метаболического синдрома у детей
Новикова В. П. 33

Propaedeutics with the course of general care of children
Novikova V. P.

Роль питания в профилактике и лечении метаболического синдрома
Хорошилов И. Е. 42

Role of nutrition in prevention and treatment of metabolic syndrome
Khoroshilov I. E.

Атеросклеротическое поражение сосудов и стеатоз печени в структуре метаболического синдрома у гериатрических пациентов
Хорошинина Л. П., Турьева Л. В., Радченко В. Г., Глотов О. С., Соловьева Т. С., Зайцева Т. Е., Гончаренко О. Т. 46

Atherosclerotic vascular lesions and liver steatosis in the structure of metabolic syndrome in geriatric patients
Khoroshinina L. P., Turieva L. V., Radchenko V. G., Glotov O. S., Soloviyeva T. S., Zaitseva T. E., Goncharenko O. T.

Научные статьи

Расстройства настроения и аддиктивное поведение как факторы риска метаболического синдрома
Балукова Е. В., Успенский Ю. П. 52

Affective disorders and addictive behaviour as risk factors of metabolic syndrome
Balukova E. V., Uspensky Yu. P.

Метаболический синдром и инфекция *helicobacter pylori*
Барышникова Н. В., Успенский Ю. П. 58

Metabolic syndrome and *Helicobacter pylori* infection
Baryshnikova N. V., Uspenskiy Yu. P.

Значение обструктивных апноэ сна в развитии метаболического синдрома
Бертова О. Н., Болдуева С. А., Горелов А. И., Чижова О. Ю. 63

The importance of obstructive sleep apnea in the development of metabolic syndrome
Bertova O. N., Boldueva S. A., Gorelov A. I., Chizhova O. Yu.

К вопросу о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин с острым инфарктом миокарда
Болдуева С. А., Леонова И. А., Тростянецкая Н. А., Третьякова Н. С., Гимгина А. А. 67

Risk factors of cardiovascular diseases in men and women with myocardial infarction
Boldueva S. A., Leonova I. A., Trostyanetskaya T. A., Tretiyakova N. S., Gimgina A. A.

Субклинический гипотиреоз как новый компонент метаболического синдрома
Волкова А. Р., Красильникова Е. И., Беркович О. А., Дора С. В., Шляхто Е. В. 71

Mild thyroid failure is a new component of methabolic syndrom
Volkova A. R., Krasilnikova E. I., Berkovich O. A., Dora S. V., Shlyakhto E. V.

Влияние хирургической коррекции абдоминального ожирения на течение сердечно-сосудистой патологии, системную и легочную гемодинамику
Волох М. А., Куренкова И. Г., Халимов Ю. Ш., Кадин С. В. 76

Влияние метаболического синдрома на частоту развития акушерской патологии у женщин на поздних сроках гестации
Гордиенко А. В., Негруша Н. А., Шмидт А. А., Куралех Н. С., Смирнова Т. В., Зенин Д. Ю. 83

Предикторы метаболического синдрома при хронических гастродуоденитах у подростков
Гурова М. М., Новикова В. П., Успенский Ю. П., Комиссарова М. Ю., Алешина Е. И. 86

Характер и механизмы защитного действия системной энзимотерапии при экспериментальном воспроизведении синдрома инсулинорезистентности
Коваленко В. Н. Мазуров В. И., Стернин Ю. И., Талаева Т. В., Терзов А. И., Братусь В. В. 93

Клиническое и патогенетическое значение рецепторов пролиферации пероксисом типа гамма в атерогенезе
Красильникова Е. И., Сергеева Е. Г., Антонова Т. В., Саха С., Романова М. А., Ионова Ж. И., Быстрова А. А. 99

Особенности лекарственной терапии метаболического синдрома у больных ишемической болезнью сердца
Кухарчик Г. А., Гайковая Л. Б., Бурбелло А. Т., Шабров А. В. 108

Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение неалкогольной жировой болезни печени
Мехтиев С. Н. , Зиновьева Е. Н., Мехтиева О. А., Соколовский С. В. 113

Поражение почек при метаболическом синдроме и возможности медикаментозной коррекции маркеров нарушения функции почек
Морозова Т. Е., Шилов Е. М., Андрущишина Т. Б., Белобородова А. В. 117

Сравнительная оценка некоторых клинико-лабораторных показателей у женщин с физиологическим течением беременности и при беременности, осложненной метаболическим синдромом
Негруша Н. А., Гордиенко А. В., Шмидт А. А., Гуляев Н. И., Смирнова Т. В., Зенин Д. Ю. 122

Морфологические особенности состояния желудка и двенадцатиперстной кишки у подростков с хроническими гастродуоденитами и нарушениями липидного спектра крови
Новикова В. П., Гурова М. М., Комиссарова М. Ю., Успенский Ю. П., Калинина Е. Ю. 126

Influence of surgical abdominal obesity correction on the course of cardiovascular pathology, system and pulmonary hemodynamics
Volokh M. A., Kurenkova I. G., Khalimov Yu. Sh., Kadin S. V

Metabolic syndrome influence on obstetric pathology rate development in women with late gestation
Gordienko A. V., Hegrusha N. A., Shmidt A. A., Kuraleh N. S., Smirnove T. V., Zenin D. Y.

Predictors of metabolic syndrome in teenagers with chronic gastroduodenitis
Gurova M. M., Novikova V. P., Uspenskyy Yu. P., Komissarova M. M., Aleshina E. I.

The character and mechanisms of the systemic enzyme therapy protective action under experimentally induced insulin resistance syndrome
Kovalenko V. N., Mazurov V. I., Sternin Yu. I., Talaieva T. V., Terzov A. I., Bratus V. V.

Clinical and pathological contribution of peroxisome-proliferator-activated receptor-γ in atherogenesis
Krasilnikova E. I., Sergeeva E. G., Antonova T. V., Sacha S., Romanova M. A., Ionova J. I., Bystrova A. A.

Special characteristics of metabolic syndrome drug therapy in patients with ischemic heart disease
Kukharchik G. A., Gaykovaya L. B., Burbello A. T., Shabrov A. V.

Modern view on the pathogenesis, diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease
Mehtiev S. N., Zinovyeva E. N., Mehtieva O. A., Sokolovsky S. V.

Renal lesions in metabolic syndrome and possibilities of medicinal correction of markers of renal function disorders
Morozova T. E., Shilov E. M., Andruschishina T. B., Beloborodova A. V.

Comparative assessment some clinico-laboratorial data in women with physiological gestation and gestation complicated metabolic syndrome
Negrusha N. A., Gordienko A. V., Shmidt A. A., Guliaev N. I., Smirnova T. V. , Zenin D. Yu.

Morphological features of gastric and duodenal mucosa in teenagers with chronic gastroduodenitis and atherogenic dyslipidemia
Novikova V. P., Gurova M. M., Komissarova M. Y., Uspensky Yu. P., Kalinina E. Yu.

Отдельные симптомы метаболического синдрома как возможные причины когнитивно-аффективных расстройств
Пиотровская В. Р., Баранова Е. И., Зуева И. Б., Шляхто Е. В. 130

Психологические ресурсы больных инфарктом миокарда
Соловьева С. Л., Третьякова Н. С., Колеснеченко М. Г., Леонова И. А., Болдуева С. А., Гимгина А. А. 136

Эффективность метаболического корректора Ремаксола при неалкогольном стеатогепатите
Стельмах В. В., Радченко В. Г., Козлов В. К. 143

Антиоксидантные свойства липопротеидов высокой плотности у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом
Уразгильдеева С. А., Шатилина Л. В., Васина Л. В., Гуревич В. С. 148

Взаимосвязь метаболического синдрома и инфекционных заболеваний
Успенский Ю. П., Захаренко С. М., Фоминых Ю. А. 152

Исследование антагонистических свойств лактобацилл, выделенных из молочнокислых продуктов и пробиотиков
Цапиева А. Н., Суворов А. Н. 156

Интегративные принципы в инновационной коррекции метаболического синдрома у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией
Шабров А. В., Парцерняк С. А., Ищук В. Н. 161

Хронофизиологические аспекты метаболического синдрома
Шемеровский К. А. 169

Метаболический синдром и тиреоидная дисфункция
Шишкин А. Н., Лукина Е. В. 174

Оценка состава тела как способ выявления предикторов развития метаболического синдрома у детей
Эдлеева А. Г., Хомич М. М., Волков Н. Ю., Леонова И. А., Юрьев В. В. 183

Separate symptoms of metabolic syndrome as causes of the cognitive and affective disorders
Piotrovskaya V. R., Baranova E. I., Zueva I. B., Shlyakhto E. V.

Psychological resources of myocardial infarction patients
Solovieva S. L., Boldueva S. A., Leonova I. A., Tretyakova N. S., Kolesnechenko M. G., Gimgina A. A.

The efficacy of metabolic corrector remaxol in nonalcocholyc steatohepatitis
Stelmakh V. V., Radchenko V. G., Kozlov V. K.

Antioxidative activity of high density lipoproteins in patients with metabolic syndrome
Urazgildeeva S. A., Shatilina L. V., Vasina L. V., Gurevich V. S.

Metabolic syndrome and infectious disease relationship
Uspensky Yu. P., Zakharenko S. M., Fominykh Yu. A.

Investigation of antagonistic activity properties of lactobacilli isolated from fermented milk products and probiotics
Tsapieva A. N., Suvorov A. N.

Integrative principles in innovational correction of metabolic syndrome in patients with comorbide cardiovascular pathology
Shabrov A. V., Partsernyak S. A., Istchuk V.

Chronic-physiological aspects of metabolic syndrome
Shemerovsky K. A.

Metabolic syndrome and thyroid dysfunction
Shishkin A. N., Lukina E. V.

Assessment of body composition as a way to revealing predictors of metabolic syndrome in children
Edleeva A. G., Khomitch M. M., Volkov N. Yu., Leonova I. A., Yuriev V. V.

Тезисы

Внутриклеточный метаболизм нейтрофилов и ожирение у детей
Бабунина Е. В., Кратнов А. Е. 187

Фармакодинамические аспекты лекарственной терапии метаболического синдрома
Базанов Г. А., Щелоченков С. В. 187

Преемственность наблюдения больных с нарушениями пищевого поведения с метаболическими нарушениями
Балакирева Е. Е., Генералова Г. А., Якупова Л. П. 188

Семейная психотерапия подростков с психосоматическими расстройствами желудочно-кишечного тракта, страдающих алиментарным ожирением
Билецкая М. П., Костина В. Ю. 189

Особенности показателей элементного статуса и параметров окислительного стресса при воспалительных заболеваниях желудка
Власенко М. А., Дударенко С. В., Ушал И. Э., Яковлева М. В., Шантырь И. И., Митяева Т. В. 190

Диетотерапия на основе отечественных продуктов переработки сои в комплексе мероприятий по предупреждению и лечению метаболического синдрома
Гапонова Л. В., Доценко В. А., Полежаева Т. А., Барова И. В., Матвеева Г. А., Кузьмин А. Л. 191

Анализ полиморфизма генов APOC3, APOE и TCF7L2 у детей с метаболическим синдромом и в контрольной группе детей Северо-Западного региона России
Глотов О. С., Вавилова Д. Е., Махрова И. А., Глебова М. А., Иващенко Т. Э., Баранов В. С. 192

Гиперинсулинемия у детей с первичным ожирением как ведущая составляющая латентной формы метаболического синдрома
Гончар А. В., Удалова А. Н. 193

Функциональные изменения в кишечнике крыс при экспериментальном дисбиозе
Громова Л. В., Борщёв Ю. Ю., Ермоленко Е. И., Грефнер Н. М., Алексеева А. С., Шаронова В. И., Груздков А. А. 194

Особенности состояния гепатобилиарной системы и отдельных метаболических параметров у детей с избытком массы тела и ожирением
Гусева А. А., Гурова М. М., Калугина Е. В., Никитина Ж. Г. 195

Чувствительность к антимикробным препаратам *S. pneumoniae*, выделенных от больных в стационаре Санкт-Петербурга
Елисеев А. В. 196

Клинические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с метаболическим синдромом
Зверева С. И., Новикова М. А., Козлова Л. С., Литюшкина М. И., Строкова О. А. 197

Роль стресса и психической дезадаптации в патогенезе метаболического синдрома и инсулиннезависимого сахарного диабета
Исаченкова О. А. 198

Оксидативный стресс и иммунная дисфункция при неалкогольном стеатогепатите
Козлов В. К., Стельмах В. В. 199

Психологические защиты у мужчин с ожирением
Кондюхова Т. Н., Соловьёва С. Л. 200

Особенности эмоциональной сферы мужчин с ожирением
Кондюхова Т. Н. 201

Стратегия анестезии при метаболическом синдроме
Красносельский К. Ю., Сальников В. Г., Ширинбеков Н. Р., Александрович Ю. С. 202

Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании кардиологической патологии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа
Кулешова Д. В. 203

Сравнительное исследование влияния антигипертензивных препаратов различного механизма действия на метаболические процессы у больных артериальной гипертензией
Куркина Т. В., Свистунов А. А., Богословская С. И., Глыбочко Г. Х., Лучинина Е. В. 204

Гипертоническая нефропатия – фактор риска метаболических нарушений
Куркина Т. В., Свистунов А. А., Богословская С. И., Глыбочко Г. Х. 205

Оценка лабораторных показателей метаболического синдрома при беременности
Левитина Е. В., Шишкин А. Н., Ниаури Д. А. 205

Особенности течения беременности и родов у женщин, страдающих метаболическим синдромом
Ли О. А., Ниаури Д. А. 206

Влияние эндокринологического статуса на эффективность лечения у больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава
Лопушанская Т. А., Петросян Л. Б., Бабич В. В., Калмыкова Э. А. 207

Влияние гормонов щитовидной железы на клинико-лабораторные показатели метаболического синдрома
Лукина Е. В., Шишкин А. Н. 208

Применение трансцеребральной импульсной электротерапии в сочетании с хлоридными натриевыми ваннами в комплексном лечении артериальной гипертензии
Лушева В. Г., Маркова Е. Н., Богданкевич Н. В., Николаев Ю. А. 209

Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме
Лындина М. Л., Шишкин А. Н. 210

Коррекция метаболического синдрома у больных коронарной болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство
Манченко И. В., Обрезан А. Г. 210

Риск развития метаболического синдрома у детей с ожирением
Маскова Г. С., Папылева Н. А. 211

Гены «предрасположенности» к метаболическому синдрому у детей и подростков с ожирением
Махрова И. А., Глотов О. С., Глебова М. А., Котова Т. Н., Омарова П. Ш., Бекмаматова Л. Г. 212

Роль пищевого поведения в формировании метаболического синдрома у детей и подростков
Наймушина Е. С., Колесникова М. Б., Червинских Т. А., Гуреева В. Н., Иванова Е. Ю. 213

Анализ фактического питания у больных с метаболическим синдромом
Орлова С. В., Никитина Е. А., Василевская Л. С., Карушина Л. И., Игнатенко Л. Г. 214

Нутрициологические подходы к метаболическому синдрому
Орлова С. В., Василевская Л. С., Карушина Л. И., Никитина Е. А., Игнатенко Л. Г. 215

Становление репродуктивной функции у девушек с метаболическим синдромом
Орлова С. В., Радзинский И. Е., Сулейманова С. Д., Василевская Л. С., Карушина Л. И., Никитина Е. А., Мурадян Е. М. 215

Восстановление печеночно-кишечного кругооборота веществ желчи у больных метаболическим синдромом
Орлова С. В., Василевская Л. С., Карушина Л. И., Никитина Е. А., Игнатенко Л. Г. 216

Динамика показателей антиоксидантной системы на фоне ТЭС-терапии у больных с метаболическим синдромом, осложненным инфарктом миокарда
Павлюченко И. И., Каде А. Х., Губарева Е. А. 217

Состояние системы про-/антиоксиданты у больных ИБС на фоне метаболического синдрома
Павлюченко И. И., Макарова М. О., Трантин А. А. 218

Психосоматические аспекты ожирения
Петрова Н. Н. 219

Нарушения липидного обмена у пациентов с диабетической нефропатией
Пчелин И. Ю., Лындина И. Л., Шишкин А. Н. 220

Возможности дифференциальной диагностики неалкогольного стеатогепатита и алкогольной болезни печени с помощью двоичных критериев
Пьянников В. В., Ахмедов В. А. 220

Комплексный путь коррекции латентной печеночной энцефалопатии
Радченко В. Г., Суворов А. Н., Тетерина Л. А. 221

Эпидемиологические характеристики метаболического синдрома в Северо-Западном регионе России
Седов В. М., Фишман И. Б., Соловьева И. О., Мужиков С. П. 222

Особенности коррекции микробиоценоза кишечника у больных с хроническими заболеваниями печени
Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Радченко В. Г. 223

Биохимические и генетические основы развития метаболического синдрома у детей с ожирением
Синицын П. А., Щербакова М. Ю., Петряйкина Е. Е., Ларионова В. И., Хмырова А. П. 223

Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты и их использование при неалкогольном стеатогепатите
Стельмах В. В., Козлов В. К. 224

Ожирение с розовыми стриями как ювенильная форма метаболического синдрома, свойственная подросткам с марфаноидным фенотипом и обусловленная аутоиммунным тиреоидитом
Строев Б. И., Чурилов Л. П. 225

Энтеровирусная инфекция и полиморфизм генов у пациентов с метаболическим синдромом
Тимошина М. А., Плоткин В. Я. 226

Применение омегавена в коррекции нарушений моторной функции желудочно-кишечного тракта при экспериментальной эндотоксемии
Тропская Н. С., Соловьева Г. И., Кислякова Е. А., Дмитриев Д. А., Попова Т. С. 227

Вклад инсулинорезистентности в развитие атеросклероза коронарных артерий и «кардиального синдрома Х» у женщин молодого и среднего возраста
Феоктистова В. С., Колесниченко М. Г., Леонова И. А., Болдуева С. А. 228

Возможности хирургического лечения метаболического синдрома
Фишман М. Б., Седов В. М., Куприн П. Е., Соловьева М. О., Мужиков С. П. 229

Особенности психологического статуса детей с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме
Червинских Т. А., Колесникова М. Б., Наймушина Е. С. 230

Сравнение клинической значимости критериев метаболического синдрома у лиц женского пола подросткового и репродуктивного возраста
Чубриева С. Ю. 230

Острый аппендицит у детей с метаболическим синдромом
Шалыгин В. А., Полковникова С. А., Поломошнов А. С. 231

Оценка факторов риска развития метаболического синдрома и мотивации на использование различных оздоровительных методик на рабочем месте у служащих
Шебеко Л. Л., Власова С. В. 232

Метаболический синдром и почки
Шишкин А. Н. 233

Показатели миграционной активности лейкоцитов у больных рожей
Юдина Ю. В., Белая О. Ф., Каншина Н. Н., Анохина Г. И., Полуэктова В. Б. 234

Диагностика особенностей личности больных эпилепсией с соматическими нарушениями
Якунина О. Н. 235

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.1-056.5:312.2

© Шабров А. В., Соколова Л. А., 2010

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ВЕДУЩИЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ

METABOLIC SYNDROME AS AN IMPORTANT RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY

Шабров А. В., Соколова Л. А.

Shabrov A. V., Sokolova L. A.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия
St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia

Представлен обзор данных литературы по проблеме метаболического сердечно-сосудистого синдрома. Приведены современные концепции патогенеза метаболического синдрома, показана роль висцерального ожирения в развитии инсулинорезистентности – гиперинсулинемии, подробно описаны механизмы развития факторов риска сердечно-сосудистых осложнений при этой патологии: артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии, сахарного диабета, изменений гемостаза, проявлений гиперкоагуляции. На основе Рекомендаций ВНОК 2007 и 2009 гг. представлены методы диагностики и врачебной тактики при метаболическом синдроме, возможности профилактики метаболических и гемодинамических нарушений, ведущих к кардиоваскулярным осложнениям, которые развиваются при инсулинорезистентности.

Ключевые слова: метаболический сердечно-сосудистый синдром, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность.

The article deals with the review of literary data on the problem of metabolic cardio-vascular syndrome. Modern concepts of metabolic syndrome pathogenesis are discussed, role of the visceral obesity in the development of insulin resistant hyperinsulienia is shown, mechanisms of development of risk factors of cardio-vascular complications in this pathology are described in details, i.e. arterial hypertension, arthetogenic dislipidemia, diabetes mellitus, changes in homostasis, manifestations of hypercoagulation. Basing on VNOK recommendations 2007, 2009 diagnostic methods and therapeutic tactics in metabolic syndrome are suggested, prevention of metabolic and hemodynamic disorders resulting in cardio-vascular complications, which develop in insulin-resistance are discussed.

Key words: metabolic cardio-vascular syndrome, hyperinsulinemia, insulin resistance.

Одним из самых серьезных и распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является избыточная масса тела – ожирение, которое приводит к многочисленным метаболическим и гемодинамическим расстройствам. По данным ВОЗ, около 30% жителей планеты имеют избыточную массу тела, и численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%.У лиц с ожирением вероятность развития артериальной гипертензии на 50% выше, чем у людей с нормальной массой тела. Фремингемское исследование показало, что ожирение служит достоверным, независимым прогностическим фактором риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, значительно увеличивает риск развития сахарного диабета.

Особую опасность представляет центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и артериальной гипертензии, наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения этих нарушений в самостоятельный симптомокомплекс – метаболический синдром.

История изучения метаболического синдрома начинается с 1947 года, когда Vague описал взаимосвязь абдоминального ожирения с сер-

дечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. У нас в стране еще Г. Ф. Ланг в свое время отмечал частое сочетание артериальной гипертензии с ожирением, нарушениями липидного и углеводного обмена. Более 40 лет тому назад А. Л. Мясников рассматривал гипертоническую болезнь и атеросклероз, ИБС как единое заболевание. Известный клиницист Е. М. Тареев в 1948 г. писал: «Представление о гипертонике наиболее часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником, с возможным нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза – холестерином, мочевой кислотой...» [1]. Современные подходы к изучению метаболического синдрома в основном сформировались к 1988 году, когда G. M. Reaven описал комплекс нарушений углеводного и липидного обмена, включающий гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и артериальную гипертензию, названный им синдромом «Х», и предположил, что ключевым фактором его развития является инсулинорезистентность [2]. В современной трактовке под инсулинорезистентностью следует понимать первичное, селективное и специфическое нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями (преимущественно скелетными мышцами и жировой) и приводящее к хронической гиперинсулинемии. Первичным это нарушение является в связи с тем, что развивается не только при наличии ожирения и диабета у больных с нормальным или повышенным уровнем глюкозы в крови, селективным (так как по преимуществу определяет стимулируемое инсулином потребление глюкозы) и специфическим (вследствие того, что касается неокислительного пути трансформации гликогена) [3]. Следует отметить, что снижение тканевой чувствительности к инсулину – инсулинорезистентность, и связанная с ней гиперинсулинемия могут быть следствием любого из следующих трех нарушений:

- повышения печеночной продукции глюкозы (она подавляется инсулином слабее, чем в норме);
- более слабого поглощения глюкозы печенью;
- уменьшения поглощения глюкозы периферическими тканями (мышечной и жировой).

Последний вид инсулинорезистентности наблюдается чаще всего.

Природа гормональных изменений, определяющих блокаду периферического окисления глюкозы, точно не известна. В «торможении» утилизации глюкозы мышцами большое значение придается глюкокортикоидам и другим контринсулярным гормонам. Кроме того, периферическая тканевая инсулинорезистентность может быть обусловлена повышением уровня свободных жирных кислот (СЖК) крови, так как нарушение толерантности к углеводам и инсулину в этих условиях определяется глюкозосберегающим эффектом СЖК. И наконец, тканевая инсулинорезистентность закономерно развивается при ацидозе, так как ацидоз препятствует действию инсулина, нарушая его эффекты на уровне плазматической мембраны клеток.

Инсулинорезистентность при ожирении. Важным фактором, снижающим чувствительность тканей к инсулину, служит избыточная масса тела – ожирение. Патофизиологической основой инсулинорезистентности при ожирении является уменьшение числа рецепторов инсулина, приходящихся на каждую жировую клетку. При экспериментальном и клиническом ожирении было доказано, что на моноцитах и гипертрофированных адипоцитах определяется меньше инсулинсвязывающих участков, чем на клетках контрольных особей (без ожирения), и это уменьшение числа рецепторов сопряжено с гиперинсулинемией. При снижении же массы тела у лабораторных животных и человека количество рецепторов инсулина возрастает до контрольного уровня (феномен «down-regulation») [4].

Однако инсулинорезистентность гипертрофированных адипоцитов может объясняться не только потерей рецепторов инсулина, но и изменением внутриклеточных метаболических процессов, в частности, повышением концентрации СЖК или ацетил-КоА [5].

Важно иметь в виду, что развитие инсулинорезистентности – гиперинсулинемии у пациентов с ожирением зависит не только от степени, но и от типа ожирения. Так, при характерном регионарном распределении жира в верхней половине туловища (ожирении по «андроидному» типу, «центральном» или «абдоминальном» типе ожирения) инсулинорезистентность выявляется с закономерным постоянством, и она выражена сильнее, чем при «гиноидном», «бедренном» типе [6, 7]. Висцеральная жировая ткань, в отличие от подкожной жировой ткани, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с системой воротной вены. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β-адренорецепторов, особенно типа β_3, рецепторов к кортикостероидам, андрогенам и обладают низкой плотностью α_2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Все это определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую – к ан-

тилиполитическому действию инсулина. При этом триглицериды в адипоцитах распадаются с образованием СЖК, которые попадают непосредственно в воротную вену. В печени большое количество СЖК подавляет чувствительность к инсулину ферментов гликолиза, гликогенеза и ферментов цикла Кребса. При этом глюконеогенез в печени усиливается. Возросшее количество СЖК уменьшает связывание инсулина рецепторами гепатоцитов и количество самих рецепторов, что приводит к развитию инсулинорезистентности.

Развитие кардиоваскулярных расстройств при инсулинорезистентности. Развитие на фоне висцерального ожирения метаболического синдрома инсулинорезистентности – гиперинсулинемии неизменно приводит к гипертензивным реакциям или усиливает их. Описаны, по крайней мере, четыре патогенетических механизма, с помощью которых нарушение тканевой чувствительности к инсулину ведет к формированию артериальной гипертензии.

1. Инсулинорезистентность способствует активации симпатической нервной системы. В эксперименте установлено дозозависимое повышение содержание норадреналина в крови при повышении концентрации инсулина [8]. При этом усиление активности симпатической нервной системы приводит к развитию артериальной гипертензии путем вазоконстрикции резистивных артериальных сосудов, повышения сердечного выброса и почечной задержки Na^+. В свою очередь, стимуляция симпатической нервной системы ведет к усугублению инсулинорезистентности и дальнейшему повышению уровня инсулина в крови, – порочный круг замыкается.
2. Инсулин дает антинатрийуретический эффект. Экспериментально доказано, что при его введении на 30–40% усиливается реабсорбция Na^+ на уровне проксимальных и дистальных канальцев нефронов [9].
3. При инсулинорезистентности – гиперинсулинемии нарушаются механизмы трансмембранного транспорта ионов, что приводит к увеличению концентрации Na^+ и Ca^{2+} внутри гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, а это, в свою очередь, сопровождается повышением чувствительности клеток к прессорному действию норадреналина и ангиотензина. Эти изменения приводят к экспрессии генов, стимулирующих клеточную трансформацию: клеточный рост, гипертрофию и гиперплазию клеток.
4. Инсулин и связанные с ним факторы роста (инсулиноподобный фактор роста-1 и др.) непосредственно оказывают стимулирующее действие на пролиферацию клеток, вызывая гипертрофию стенок артериол и способствуя усилению и закреплению гипертензивных реакций [10].

Следует отметить, что взаимосвязь инсулинорезистентности – гиперинсулинемии и артериальной гипертензии носит чрезвычайно сложный характер. Достаточно сказать, что в эксперименте и клинической практике далеко не во всех случаях хронической гиперинсулинемии развивается артериальная гипертензия. С другой стороны, примерно у 50% больных гипертонической болезнью синдром инсулинорезистентности не определяется. Решение этих вопросов, по-видимому, связано с развитием молекулярно-генетических исследований в кардиологии, так как существует точка зрения, что у здоровых лиц гиперинсулинемия не имеет того клинического значения, которое она приобретает у носителей генов диабета, артериальной гипертензии, гиперлипидемии [11, 12].

Помимо артериальной гипертензии, инсулинорезистентность способствует развитию комплекса метаболических расстройств – нарушений углеводного, липидного, пуринового и других видов обмена.

«Диабетический» характер сахарной кривой у части больных с гипертонической болезнью отмечен еще в работах представителей школы Г. Ф. Ланга. Однако только после внедрения в клиническую практику метода определения иммунореактивного инсулина крови стало возможным связать эти изменения с развитием у пациентов с гипертонической болезнью инсулинорезистентности – гиперинсулинемии. Установлено, что по мере прогрессирования инсулинорезистентности количество инсулина, вырабатываемого β-клетками поджелудочной железы, становится недостаточным для ее преодоления. В результате развивается относительный дефицит инсулина, что усиливает гипергликемию. Ранним признаком нарушения функции β-клеток поджелудочной железы служит нарушение 1-й фазы секреции инсулина – фазы быстрого высвобождения. Вначале развивается гипергликемия натощак, затем – постпрандиальная. Формируется нарушение толерантности к углеводам, а затем сахарный диабет 2-го типа.

В последнее время получены данные о первичном влиянии артериальной гипертензии на развитие инсулинорезистентности – гиперинсулинемии и даже сахарного диабета 2-го типа. С помощью гиперинсулинемического эугликемического «клемп-теста» обнаружено, что при гипертонической болезни в ряде случаев даже при нормальной толерантности к глюкозе выявляется существенное снижение (примерно на 30%) чувствительности тканей к инсулину [12].

Это объясняется тем, что артериальная гипертензия сопровождается хроническим повышением общего периферического сосудистого сопротивления, что нарушает доставку и утилизацию глюкозы периферическими инсулинозависимыми тканями. Со временем это приводит к инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гипергликемии и развитию сахарного диабета. Таким образом, очевидно, что все проявления при метаболическом синдроме – как метаболические, так и сосудистые – патогенетически тесно взаимосвязаны.

С развитием изменений углеводного обмена в условиях инсулинорезистентности – гиперинсулинемии связывают изменения пуринового обмена. Установлено, что при окислении глюкозы в условиях пентозофосфатного пути (что имеет место при инсулинорезистентности) усиливается синтез пуриновых оснований *de novo*.

Инсулинорезистентность – гиперинсулинемия закономерно ведут к развитию атерогенных дислипидемий, в частности, к гипертриглицеридемии, повышению концентрации холестерина ЛПОНП и снижению холестерина ЛПВП. Эти изменения развиваются в связи с тем, что инсулину присущи специфические влияния на синтез и транспорт липидов. Известно, что концентрацию ЛПОНП в крови определяют соотношение скоростей синтеза этих липопротеинов печенью и элиминации их тканями. Оба этих процесса находятся под регулирующим влиянием инсулина. При инсулинорезистентности – гиперинсулинемии происходит увеличение концентрации в крови СЖК, являющихся наиболее важными предшественниками синтеза триглицеридов. Данный фактор в сочетании с гипергликемией усиливает синтез ЛПОНП печенью. Элиминация ЛПОНП регулируется ферментом липопротеинлипазой, активность которой также контролируется содержанием инсулина в крови.

При инсулинорезистентных состояниях этот фермент оказывается устойчивым к действию инсулина и удаление ЛПОНП из кровотока замедляется. Дефект функции липопротеинлипазы сопровождается также понижением содержания ЛПВП, так как оно зависит от скорости гидролиза ЛПОНП. Кроме того, гиперинсулинемия способствует распаду частиц ЛПВП. Таким образом, инсулинорезистентность – гиперинсулинемия играют существенную роль в патогенезе дислипидемий, которые являются доказанными факторами риска ИБС и других атеросклеротических макрососудистых осложнений.

Однако описанными влияниями на клеточные механизмы нарушений липидного обмена не ограничивается роль инсулина как «атерогенного» гормона. Недавними исследованиями установлено, что инсулин способен ускорять формирование атеросклеротической бляшки на тканевом уровне. Под влиянием инсулина плазмы крови находятся все компоненты атеросклеротической бляшки: липидные массы, коллаген, макрофаги и пролиферирующие сосудистые гладкомышечные клетки. При инкубации культур гладкомышечных клеток в среде, куда был добавлен инсулин, выявлены выраженная пролиферация клеток, увеличение активности рецепторов ЛПНП, увеличение синтеза эндогенного холестерина и триглицеридов. Способствуя образованию атеросклеротической бляшки, инсулин в то же время препятствует ее обратному развитию [13].

К «проатерогенным» воздействиям инсулина относят и его влияния на коагулологические свойства крови: развитие гиперфибриногенемии и повышение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа [2]. Таким образом, инсулинорезистентность – гиперинсулинемия является важнейшим фактором, усиливающим атерогенные влияния на сосудистую стенку на клеточном и тканевом уровне, а также способствует усилению процессов коагуляции.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что инсулинорезистентность – гиперинсулинемия как синдром, нередко встречающийся в клинике внутренних болезней, составляет патофизиологическую основу серии последующих метаболических и гемодинамических нарушений, которые могут играть существенную роль в патогенезе артериальной гипертензии, ИБС, инсулиннезависимого сахарного диабета.

Диагностика синдрома инсулинорезистентности. Диагностика снижения тканевой чувствительности к инсулину основана на определении действия инсулина на метаболизм глюкозы. «Золотым стандартом» в измерении чувствительности к инсулину принято считать эугликемический гиперинсулинемический «клемп-тест» [14]. В этой методике концентрация инсулина на желаемом уровне (в пределах физиологических колебаний) поддерживается постоянной внутривенной инфузией, а концентрация глюкозы на эугликемическом уровне – повторной инфузией глюкозы. Скорость инфузии глюкозы, необходимой для поддержания эугликемии, рассчитывается с помощью компьютерной программы, встроенной в специальную систему для инфузии. При этом рассчитывается общий клиренс глюкозы, обусловленный суммой продукции глюкозы печенью и потребления глюкозы периферическими тканями. Однако в связи с дороговизной, инвазивностью, слож-

ностью методики ее широкое практическое применение оказалось невозможным. В связи с этим в современной клинической практике и в научных, эпидемиологических исследованиях для диагностики инсулинорезистентности – гиперинсулинемии используют пероральный тест толерантности к глюкозе с одновременным исследованием содержания иммунореактивного инсулина крови [15]. Предложен ряд показателей для определения тканевой инсулинорезистентности, рассчитываемых по соотношению концентрации инсулина и глюкозы (индексы Caro, HOMA, QUICKI и др.). Следует учесть, что сложные взаимодействия глюкозы и инсулина (повышенное содержание глюкозы в плазме стимулирует секрецию инсулина, что обусловливает снижение концентрации глюкозы) не позволяют количественно оценить чувствительность организма к инсулину, поэтому основное назначение данного приема исследования – качественная оценка состояния чувствительности к инсулину. Тест с введением расчетных коэффициентов не позволяет получить каких-либо других математических показателей, кроме отношения величины глюкоза/инсулин. Чувствительность теста повышается при одновременном исследовании концентрации инсулина и С-пептида в крови натощак и через 120 мин после нагрузки глюкозой, так как, в отличие от инсулина, С-пептид достаточно точно отражает истинную секрецию инсулина поджелудочной железой.

Вследствие сложности диагностической концепции инсулинорезистентности – гиперинсулинемии клинические исследования по изучению развития сердечно-сосудистых расстройств при этом синдроме немногочисленны и достаточно противоречивы. Определение инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, объема висцерального жира, гормональных показателей возможно и целесообразно для проведения научных исследований в специализированных медицинских учреждениях и лабораториях. Однако для врачей первичного звена здравоохранения необходимы диагностические критерии, облегчающие скрининг пациентов с метаболическим синдромом в условиях амбулаторной практики. В то время как исследователи в крупнейших медицинских ассоциациях не могут прийти к единому мнению относительно диагностики метаболического синдрома, эксперты ВОЗ оценили ситуацию следующим образом: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность метаболического синдрома в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов роста заболеваемости на 50%».

В связи с этим своевременными оказались разработанные и принятые экспертами в данной проблеме первые Российские рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома в 2007 г., второй пересмотр которых был опубликован в 2009 г. [4, 8]. Впервые в России предложен алгоритм диагностики метаболического синдрома для медицинских учреждений различного уровня: от первичного звена (поликлиники, амбулатории) до специализированных клиник, научно-исследовательских институтов и центров с высоким материально-техническим оснащением.

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК, метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии. Это определение наиболее точно и полно отражает суть метаболического синдрома.

Предложены также **критерии диагностики метаболического синдрома**.

Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- артериальная гипертензия (АД ≥140/90 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов (≥1 ,7 ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин, <1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХСЛПНП (>3,0 ммоль/л);
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак ≥6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах ≥7,8 и <11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух вышеперечисленных дополнительных критериев является основанием для диагностики у него метаболического синдрома.

Существует достаточно доказательств того, что повышение АД при метаболическом синдроме является следствием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности – гиперинсулинемии. Это позволило экспертам выделить артериальную гипертензию при метаболическом синдроме в качестве симптоматической формы, за исключение случаев, когда гипертензия воз-

никала до появления признаков метаболического синдрома.

В основе Российских рекомендаций по диагностике и лечению метаболического синдрома лежит первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Краеугольным камнем в лечении ожирения и метаболического синдрома являются немедикаментозные методы – правильное питание, повышение физической активности, отказ от вредных привычек, т. е. формирование здорового образа жизни [4]. Эффективность таких мероприятий доказана результатами многочисленных рандомизированных международных и российских исследований. Эти принципы в полной мере согласуются с планами национального проекта «Здоровье», направленными на оздоровление нации. Известно, что во всем мире треть смертей ежегодно приходится на сердечно-сосудистые заболевания. Более 50% летальных исходов и случаев инвалидности, связанных с кардиоваскулярной патологией, могли бы быть предотвращены при должном внимании со стороны врачей и самих пациентов к факторам риска развития этой патологии. При условии внедрения мероприятий по изменению образа жизни пациентов и своевременно начатой терапии можно ожидать значительного снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения качества жизни населения России.

Литература

1. Артериальная гипертензия и ожирение / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, А. О. Шевченко. – М.: Рефарм, 2006.

2. Involvment of the Haemostatic System in the Insulin Resistance Syndrom. A Study of 1500 Patients with Angina Pectoris / J. Juhanvague, S. J. Thompson, J. Jesoersen // Artherioscler Tromb. – 1993. – № 12. – P. 1865–1873.

3. *Зимин Ю. В.* Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и артериальная гипертензия / Ю. В. Зимин // Кардиология – 1996. – № 11. – С. 80–91.

4. Insulin receptor deficiency in genetic and aequired obesity / H. A. Soll, C. R. Kahn, D. Ir. Neville et al. // J. Clin. Invest. – 1975. – Vol. 53. – P. 582–584.

5. Metabolic patterns and insulin responsiveness of enlarging fat cells / M. di Girolamo, M. D. Howe, J. Esposito // J. Lipid. Res. – 1974. – Vol. 15. – P. 332–338.

6. Синдром инсулинорезистентности / В. Ф. Алмазов, Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто и др. // Артериальная гипертензия. – 1997. – № 3. – С. 7–17.

7. *Vogue J.* The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous diseases / J. Vogue // Am. J. Clin. Nutr. – 1996. – Vol. 4. – P. 20–28.

8. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistens and the sympatoadrenalsystem / G. M. Reaven, H. Lithell, L. Landsberg // N. Engl. J. Med. – 1996. – № 334. – P. 374–381.

9. *De Fronzo R. A.* The effect of insulin on renal sodium metabolism / R. A. de Fronzo // Diabetologia. – 1981. – Vol. 21. – P. 165–167.

10. Insulin-like growth factor binding protein in arterial hypertension: relationship to left ventricular hypertrophya / J. Diez, C. Laviades, E. Martinoz et al. // J. Lipid. Res. – 1995. – Vol. 13. – P. 349–355.

11. *Зимин Ю. В.* Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X / Ю. В. Зимин // Кардиология – 1998. – № 6. – С. 71–81.

12. Insulin resistance in essential hypertension / E. Ferrannini, G. Buzzigoli, R. Bonadonna et al. // N. Engl. J. Med. – 1987. – № 317. – P. 350–357.

13. *Stout R. W.* Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease / R. W. Stout // Am. J. Med. – 1991. – Vol. 90. – P. 62S–65S.

14. Geneose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R. A. de Fronzo, J. D. Tobin, R. Andres // Am. J. Physiol. – 1979. – Vol. 237. – P. S214–S223.

15. *Nestler J. E.* Assesment of insulin resistance / J. E. Nestler // Sci. Med. – 1994. – Vol. 1. – P. 58–67.

16. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2010. – № 6 (4). – С. 599–606.

17. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 5 (прилож.).

18. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 6 (прилож.).

19. *Reaven G. M.* Banting Lecture. Role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // Diabetes. – 1988. – № 37. – P. 1595–1607.

ПЕРЕДОВОЙ НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.12-008.9
© Коллектив авторов, 2010

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ СИНДРОМ

METABOLIC CARDIOVASCULAR SYNDROME

[1,2]Красильникова Е. И., [2]Благосклонная Я. В., [1,2]Быстрова А. А., [1,2]Баранова Е. И., [3]Ларионова В. И., [1]Волкова А. Р., [1,2]Шляхто Е. В.

Krasilnikova E. I., Blagosklonnaya Ya.V., Bystrova A.A., Baranova E.I., Larionova V.I., Volkova A.R., Shlyakhto E.V.

[1]Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Россия;
[2]ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;
[3]Санкт-Петербургская государственная медицинская педиатрическая академия, Россия
[1]St. Petersburg Pavlov State Medical University, Russia;
[2]Federal state establishment «Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre of the Ministry of Health and Social Development», St. Petersburg, Russia;
[3]St. Petersburg Pediatric State Medical Academy, Russia

Метаболический сердечно-сосудистый синдром (МС) – чрезвычайно частое патологическое состояние, объединяющее туловищное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушения углеводного метаболизма, что приводит к ускоренному развитию атеросклероза. Связующим звеном вышеперечисленных заболеваний служат инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Известно, что именно избыток инсулина способствует развитию всего каскада МС. В последние годы показано, что помимо общепринятых составляющих МС неотъемлемой его частью являются нарушения гемореологических показателей, изменение иммунного статуса, дисфункции эндотелия, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия и признаки системного воспаления. Однако, несмотря на огромное количество исследований, посвященных МС, первопричина его возникновения до сих пор остается не установленной. Высказываются предположения, что в основе развития всех заболеваний, входящих в МС, лежит развитие адипозопатии, т. е. нарушений функционирования жировых клеток висцеро-абдоминальной области. Дисфункция адипоцитов может возникнуть вследствие генетической предрасположенности, а может быть приобретенной. Расшифровка причин и механизмов развития МС представляет особый интерес, так как позволит более целенаправленно решать вопросы профилактики и лечения этих заболеваний.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия.

The metabolic cardiovascular syndrome (MS) is a common cluster of metabolic abnormalities (abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia and carbohydrate metabolism disorders) that are related to insulin resistance and hyperinsulinemia and associated with accelerated atherogenesis. It is known that the excess of insulin promotes the development of the whole cascade of MS. Recently it has been shown that the inflammatory and hemostatic abnormalities, immunological disorders, endothelial dysfunction, hyperhomocysteinemia and hyperuricemia are also important features of MS. Despite the numerous studies devoted to the MS the underlying cause of this condition is still not established. The dysfunction of visceral adipocytes (adiposopathy), which may be genetically determined, is considered nowadays as the main factor contributing to the development of the MS. Understanding the underlying mechanisms is of particular interest for prevention and target therapy of all diseases included in the syndrome.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia.

Факт чрезвычайно частого сочетания ожирения, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) привлекал внимание врачей еще в конце XIX века. В 1875 г. A. Bouchardat впервые выявил наличие частого сочетания ожирения и СД. В 1910 г. E. Neubauer отметил взаимосвязь артериальной гипертензии (АГ) и гипергликемии. В дальнейшем K. Hitzenberger и M. Richter-Quittner описали сочетание АГ, гипергликемии и гиперурикемии. В 1922 г. G. Moranon, а в 1929 г. S. Major рассматривали

АГ как «преддиабетическое состояние». В 1922 г. в работах Г. Ф. Ланга высказывалось предположение о том, что АГ и нарушение толерантности к глюкозе являются следствием дисфункции гипоталамуса и, что эти состояния часто сочетаются с ожирением, ИБС, нарушениями липидного и пуринового обмена. Позднее Е. М. Тареев (1948) установил возможность развития АГ на фоне избыточной массы тела и гиперурикемии. В 1966 г. J. Camus при описании сочетания у одного пациента гиперлипидемии, подагры и СД ввел понятие «метаболический трисиндром». В 1967 г. K. Jahnke и соавт. впервые применили термин «метаболический синдром», понимая под этим сочетание ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии как маркера инсулинорезистентности, повышения уровня свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ) в плазме крови. В 1968 г. H. Mehnert и H. Kuhlmann выявили, что при АГ и СД имеются сходные изменения углеводного и липидного обмена и обозначили это состояние «синдром изобилия» («wohlstands syndrome»). Более 50 лет назад А. Л. Мясников рассматривал АГ и атеросклероз как единое заболевание. В 1970-х годах в работах, проводимых на кафедре факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова под руководством В. А. Алмазова и Я. В. Благосклонной, была показана роль туловищного ожирения в развитии АГ, ИБС и СД, при этом подчеркивалась общность патогенеза этих заболеваний. В последующие годы многочисленные исследования подтвердили наличие тесных взаимосвязей между ожирением, АГ, гиперлипидемией, нарушением толерантности к глюкозе и ИБС, причем ожирение стало рассматриваться как фактор риска всех вышеперечисленных заболеваний [1–3].

Подтвердили эти положения и результаты 26-летнего проспективного исследования (Фрамингемское исследование), показавшие, что ожирение является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Было установлено, что лица с ожирением значительно чаще имели АГ, ИБС, СД и среди них была отмечена более высокая смертность, особенно у женщин, чем у пациентов с нормальной массой тела.

Накопленные сведения позволили G. Reaven в 1988 г. объединить туловищное ожирение, АГ, гиперлипидемию (ГЛ) и СД в единый синдром, назвав его «синдром Х». Именно эта дата в научной литературе считается своеобразным «днем рождения» понятия «метаболический синдром». В 1989 г. N. Kaplan, указывая на исключительно неблагоприятный прогноз пациентов с синдромом Х, назвал его «смертельный квартет». В 1992 г. I. Stern назвал этот синдром «синдромом инсулинорезистентности», подчеркнув таким образом основополагающую роль в развитии всех заболеваний, входящих в синдром, снижения чувствительности тканей к инсулину. В том же году L.Opie обозначил его как «метаболический сердечно-сосудистый синдром», а в 1995 г. B.Balkan с соавт. назвали его «полиметаболический синдром».

В дальнейшем эти термины постепенно вытеснились более устоявшимся понятием «метаболический сердечно-сосудистый синдром». Необходимо отметить, что если в начале становления понятия «метаболический сердечно-сосудистый синдром» (МС) подчеркивалось только наличие тесной взаимосвязи между заболеваниями, входящими в синдром, то в 1970-х годах, особенно приоритетно в работах сотрудников кафедры факультетскойтерапииСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, подчеркивалось, что именно ожирение является первым и основополагающим фактором риска развития АГ, нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и ИБС [1, 4, 5].

За годы, прошедшие с момента описания МС появилось большое количество определений и классификаций этого состояния, некоторые из которых в определенной степени разрушили стройную концепцию патогенеза МС, разработанную еще в 1960–1980-х годах. Согласно определению МС, данному Всемирной организацией здравоохранения в 1999 г., обязательным критерием МС является наличие у пациента инсулиновой резистентности (ИР) [6].

Критерии ВОЗ для диагностики метаболического синдрома

Инсулиновая резистентность, наличие которой основывается на выявлении хотя бы одного из перечисленных признаков:

- сахарный диабет 2-го типа;
- повышение уровня глюкозы крови натощак;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- нарушение транспорта глюкозы в ткани при проведении эугликемического гиперинсулинового клэмп-теста у лиц с уровнем глюкозы в крови натощак ниже 110 мг/дл.

Наличие не менее 2 признаков из перечисленных ниже:

- прием лекарственных препаратов, снижающих артериальное давление и/или повышение артериального давления (более 140/90 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов плазмы крови более 150 мг/дл (1,7 ммоль/л);
- снижение уровня холестерина ЛПВП менее 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) у мужчин или менее 39 мг/дл (1,0 ммоль/л) у женщин;
- индекс массы тела более 30 кг/м^2 или соотношение окружности талии к окружности бедер более 0,9 у мужчин или более 0,85 у женщин;
- экскреция альбумина с мочой более 20 мкг/мин или соотношение альбумина к креатинину более 30.

Согласно определению МС, данному Национальной Образовательной Программой США

NCEPAT Panel III (ATPIII), для диагностики метаболического синдроманеобходимо выявление 3 из 5 приведенных в табл. 1 критериев, при этом абдоминальный тип ожирения рассматривается как главный признак данного состояния [7]. Следует отметить, что в отличие от классификации ВОЗ для диагностики МС согласно критериям ATPIII нет необходимости документировать наличие ИР столь сложными и дорогостоящими методами, как проведение эугликемического гиперинсулинового клэмп-теста.

Таблица 1

Клинические критерии диагноза метаболического синдрома (ATP III)

Факторы риска	Диагностические критерии
Абдоминальное ожирение (окружность талии): мужчины женщины	 >102 см >88 см
Триглицериды	>150 мг/дл (1,69 ммоль/л)
ХС ЛПВП: мужчины женщины	 <40 мг/дл (1,04 ммоль/л) <50 мг/дл (1,29 ммоль/л)
АД	>130/>85 мм рт. ст.
Уровень глюкозы натощак	>100 мг/дл

Американская ассоциация клинических эндокринологов предложила еще один вариант критериев диагностики МС (табл. 2) [8]. Необходимо отметить, что в адрес этой классификации высказано много критических замечаний, указывающих, что в ней утрачена идея основополагающей роли туловищного ожирения в развитии всего каскада МС. И наконец, согласно классификации Международной федерации сахарного диабета (IDF), разработанной в 2005 г., вновь абдоминальное ожирение поставлено на первое место при диагностике МС [9]. Наличие столь большого количества классификаций МС создает сложности при интерпретации полученных данных и значительно затрудняет проведение сравнительных исследований и метаанализа [10–13].

Таблица 2

Критерии диагностики метаболического синдрома Американской ассоциации клинических эндокринологов

Факторы риска	Диагностические критерии
Избыточная масса тела	ИМТ≥25 кг/м^2
Повышение уровня триглицеридов	≥150 мг/дл (1,69 ммоль/л)
Холестерин ЛПВП: мужчины женщины	 <40 мг/дл (1,04 ммоль/л) <50 мг/дл (1,29 ммоль/л)
Повышение арте-риального давления	≥130/85 мм рт. ст.
Уровень глюкозы крови через 2 часа после нагрузки	>140 мг/дл
Уровень глюкозы натощак	110–126 мг/дл
Другие факторы риска	Семейный анамнез СД 2-го типа, наличие артериальной гипертензии или сердечно-сосудистых заболеваний Синдром поликистоза яичников Малоподвижный образ жизни Пожилой возраст Принадлежность к этническим группам, имеющим повышенный риск развития СД 2-го типа

Критерии диагностики метаболического синдрома Международной федерации сахарного диабета (IDF 2005)

Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см) и *любые два из четырех перечисленных ниже признаков*:

1) триглицериды >155 мг/дл (1,7 ммоль/л) или же проводится гиполипидемическая терапия;
2) холестерин липопротеидов высокой плотности <39/50 мг/дл (1,03/1,29 ммоль/л) для мужчин/женщин, соответственно;
3) АДс >130 и/или АДд >85 мм рт. ст.
4) уровень глюкозы в плазме крови >101 мг/дл (5,6 ммоль/л).

Именно «размытость» критериев диагностики МС, имеющаяся во многих классификациях и послужила поводом для высказываний рядом ученых идей об отсутствии МС или обсуждения темы «Имеет ли МС право на существование?». Однако поистине огромное число проведенных исследований убедительно доказало, что если рассматривать синдром как комплекс тесно связанных между собой едиными патогенетическими механизмами заболеваний, то это не только расширяет имеющиеся представления о причинах их развития и прогрессирования, но и позволяет проводить раннюю диагностику, а также начать своевременные профилактические и лечебные мероприятия, позволяющие замедлить, а в ряде случаев и предотвратить развитие всего каскада заболеваний, входящих в понятие «метаболический сердечно-сосудистый синдром» [1, 14–19].

В подавляющем большинстве проведенных исследований убедительно показано, что именно с ожирения и свойственной ему инсулинорезистентности начинаются все патогенетические звенья развития заболеваний, входящих в понятие метаболического синдрома. При этом подчеркивается, что особое значение имеет не столько факт наличия ожирения, сколько его тип. Пользуясь классификацией, предложенной еще в 1956 г. J. Vague, было показано существование двух принципиально разных типов ожирения: гиноидного и андроидного.

Гиноидное ожирение (нижнее, периферическое, глютеофеморальное ожирение) – характеризуется равномерным распределением жира с преобладанием в области ягодиц и бедер. Этот тип ожирения развивается в детстве, характеризуется гиперплазией жировых клеток и сохраняется в течение всей жизни («long life obesity»). Для периферического ожирения (за исключением высокой степени выраженности) не характерно развитие инсулинорезистентности.

Андроидный (центральный, абдоминальный, туловищный, висцеро-абдоминальный) тип ожирения характеризуется неравномерным распределением жира с преобладанием его отложения в области верхней половины туловища, на животе и интраабдоминально. При этом на конечностях и ягодицах жира мало. Этот тип ожирения связан с гипертрофией жировых клеток и обычно развивается у взрослых («nature onset obesity»). J.Vague первым продемонстрировал, что из двух типов ожирения именно туловищное ожирение является главным фактором, предрасполагающим к развитию АГ, атеросклероза и СД 2-го типа.

Причины развития туловищного ожирения до конца не выяснены. Несомненное значение имеет возраст. Этот тип ожирения развивается обычно после 30 лет и является, по-видимому, следствием возрастного повышения активности гипоталамуса, в частности, системы адренокортикотропный гормон (АКТГ)–кортизол. Это проявляется снижением чувствительности АКТГ к тормозящим влияниям кортизола, что ведет к небольшому, но все же хроническому избытку секреции кортизола [20]. Так, в проведенных нами исследованиях установлено, что у больных туловищным ожирением имеется достоверное увеличение суточной экскреции 17-гидроксикортикостероидов (17 НОСS) – метаболитов кортизола – не только по сравнению с лицами контрольной группы, но и с больными глютеофеморальным типом ожирения [1, 5]. Кроме того, чрезвычайно важным представляется факт отсутствия подавления экскреции 17 НОСS у больных с туловищным ожирением под влиянием 0,5 мг дексаметазона, в то время как у лиц контрольной группы и больных с глютеофеморальным ожирением даже такие малые дозы дексаметазона вызывали резкое угнетение экскреции метаболитов кортизола. Роль кортизола подтверждает и характерное распределение жира, напоминающее синдром Кушинга. Создается впечатление, что туловищное ожирение довольно близко к синдрому Кушинга не только по характерному распределению жира, но и тем, что при обоих заболеваниях с большой частотой встречается АГ и нарушения толерантности к глюкозе вплоть до развития СД. Не исключается, что в основе гиперпродукции кортизола может лежать генетическая предрасположенность. Кортизол стимулирует кортизол-зависимую липопротеиновую липазу (ЛПЛ) на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира (кортизол-зависимая жировая ткань). В результате в этих областях увеличивается отложение жира, развиваются гипертрофия жировых клеток и столь характерное туловищное ожирение [14, 21–26].

В последние годы для определения количества подкожного и интраабдоминального жира стали применяться такие методы, как компьютерная и магнитно-ядерная томография [27], с помощью которых было убедительно доказано наличие тесных коррелятивных связей между возрастом пациента и количеством висцероабдоминального жира [28]. Наиболее высокая степень взаимосвязи этих показателей выявлена у мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет, т. е. как раз в те периоды, когда наблюдается возрастное повышение активности гипоталамических центров [28]. В проведенных нами исследованиях показано, что для количественной оценки жировой ткани может быть использована двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия), которая в большинстве случаев используется для диагностики остеопороза, но в последние годы нашла применение и в других областях. Данный метод не только позволяет достоверно определить количество жировой ткани, но и оценить характер ее распределения (висцеро-абдоминальный или глютеофеморальный). Результаты нашего исследования показали, что данные денситометрии, отражающие количество и соотношение абдоминального и глютеофеморального жира, четко коррелируют с такими биохимическими показателями, как уровень глюкозы, инсулина и триглицеридов сыворотки крови [29].

В многочисленных исследованиях установлено, что именно висцероабдоминальное, гипертрофическое ожирение является основной причиной снижения чувствительности периферических тканей к действию инсулина [5, 22, 30–32]. Механизмы развития инсулинорезистентности довольно сложны и изучены недостаточно, однако не вызывает сомнения факт, что для

клинической манифестации в ряде случаев генетически обусловленных механизмов развития инсулинорезистентности огромное значение имеет туловищное ожирение. Наследственная предрасположенность к развитию резистентности к инсулину периферических тканей может быть связана со многими причинами, наиболее существенными из которых являются гипертрофия адипоцитов, уменьшение количества синтезируемых инсулиновых рецепторов; синтез рецепторов с измененной структурой или нарушенной пространственной конфигурацией; нарушение транспорта и процессов встраивания инсулиновых рецепторов в мембрану клеток; нарушение рециркуляции рецепторов; уменьшение тирозинкиназной активности бета-субъединиц рецепторов; нарушение в системе транспорта глюкозы в клетки (система глюкозотранспортных белков); изменения в системе передачи сигналов от рецептора в клетку; изменения активности ключевых энзимов внутриклеточного метаболизма глюкозы – гликогенсинтетазы и пируватдегидрогеназы [33–39].

Многочисленные исследования, опубликованные к настоящему времени, позволяют считать, что основные дефекты, определяющие инсулинорезистентность, локализованы на пострецепторном уровне [13, 40]. Они не одинаковы у различных больных, но, как отмечено выше, для проявления имеющихся генетических дефектов немаловажную роль играют приобретенные изменения, в частности ожирение. Необходимо учитывать и способность кортизола, принимающего непосредственное участие в развитии туловищного ожирения, значительно уменьшать чувствительность тканей к действию инсулина. Имеются сведения о способности кортизола не только уменьшать инсулинообусловленный транспорт глюкозы в клетки, но и тормозить пострецепторную утилизацию глюкозы, подавляя активность вторичных мессенджеров инсулина [41–43].

Развитие инсулинорезистентности приводит к ухудшению утилизации глюкозы, повышению ее содержания в крови, что оказывает стимулирующее действие на β-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы и приводит к развитию адаптивной гиперинсулинемии [44]. Именно развитие хронического избытка инсулина в крови большинство исследователей считают «пусковой кнопкой» для возникновения всех заболеваний, входящих в понятие «метаболический синдром» [1, 4, 14, 45, 46]. Показано, что помимо прямого влияния на тонус гладких мышц сосудов и активность β-адренорецепторов сосудистой стенки избыток инсулина, способствуя повышению активности симпатоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, усилению реабсорбции воды и натрия в почках, принимает непосредственное участие в развитии АГ [47]. Окончательно механизмы возникновения симпатикотонии, обусловленной инсулинорезистентностью, не ясны. Предполагается, что инсулин стимулирует захват глюкозы нейронами вентромедиальных ядер гипоталамуса, что изменяет функциональное состояние нейронов и уменьшает их тормозное влияние на активные центры симпатической нервной системы в стволе мозга. Кроме того, инсулин тормозит освобождение и усиливает захват норадреналина нервными окончаниями. Некоторые исследователи не исключают, что повышенный ответ симпатической нервной системы на стимуляцию инсулином может быть генетически детерминирован. Определенное значение в развитии АГ имеет стимулирующее влияние инсулина на синтез коллагена, процессы гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки [48]. Так, в проведенных нами исследованиях установлено, что толщина комплекса интима–медиа сонной артерии и количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов у больных МС тесно коррелируют с повышенным уровнем инсулина и атерогенных фракций липопротеинов [1].

Характерное для лиц с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией уменьшение ответа на вазодилататорное и усиление – на вазоконстрикторное воздействие может быть обусловлено не только изменениями метаболизма и архитектоники сосудистой стенки, но и влияниями на эндотелий сосудов и тромбоциты, что сопровождается усилением продукции эндотелина, тромбоксана А2, простагландина F2 и уменьшением синтеза простациклина. Немаловажную роль в изменениях функционирования эндотелия может играть и характерное для таких больных усиление процессов перекисного окисления [49–51].

В определенной мере роль инсулина в генезе АГ подтверждена в проведенных нами исследованиях, касающихся больных СД 1-го типа, в лечении которых в течение длительного времени использовались нефизиологические, большие дозы инсулина [52]. У этих пациентов, имевших хроническую передозировку экзогенного инсулина, частота АГ превышала таковую у сопоставимой группы больных, получавших физиологические дозы инсулина, почти в 6 раз [1]. На сегодняшний день в отношении причинно-следственных взаимосвязей гиперинсулинемии и АГ еще не все ясно. В целом ряде исследований указывается на возможность наличия общего, генетически детерминированного дефекта, обусловливающего как инсулинорезистентность, так и АГ. Установлено, что у больных с АГ и гиперинсулинемией имеется значительное увеличение содержания натрия в эритроцитах и снижение их осмотической резистентности. В ряде исследований

выявлены изменения соотношения медленно сокращающихся и быстро сокращающихся миофибрилл скелетных мышц, в пользу увеличения последних. В то время, как известно, для быстро сокращающихся миофибрилл характерны более высокий гликолиз и относительная резистентность к инсулину [53].

В последние годы в развитии АГ у лиц с ожирением стали придавать значение самостоятельному гипертензивному эффекту лептина, связанному с его способностью активировать симпатическую нервную систему и недостатку адипонектина [16, 54–56]. С другой стороны, ее активация приводит к развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, что, в свою очередь, замыкает своеобразный порочный круг.

Хорошо известно действие инсулина на синтез липидов в печени и даже непосредственно в сосудистой стенке. Показано, что избыток инсулина не только усиливает синтез холестерина (ХС), липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП), но и существенно тормозит процессы липолиза [57, 58]. В проведенных нами исследованиях выявлена тесная взаимосвязь между уровнем инсулина крови и содержанием в ней ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и триглицеридов [4, 59, 60]. В ряде исследований установлено, что помимо вышеописанных изменений липидного спектра крови у инсулинорезистентных больных с туловищным ожирением значительно чаще выявляется повышенное содержание в крови ЛП(а), а также мелких, плотных частиц ЛПНП, которые являются чрезвычайно атерогенными. В то же время отмечается значительное снижение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Важной особенностью лиц с гиперинсулинемией, выявленной в последние годы, является длительное сохранение постпрандиальной липемии (гипертриглицеридемии, увеличения числа ремнантов хиломикрон, ЛПОНП, ЛПНП) [61]. В проведенных нами исследованиях показано наличие корреляционной зависимости между уровнем инсулина и содержанием триглицеридов и ЛПОНП в сыворотке крови пациентов с туловищным ожирением, обследованных через 1 и 2 ч после приема пищи [1, 59, 62].

В ряде случаев характерные для больных с МС изменения липидного спектра могут быть генетически предопределены. Так, в проведенных нами исследованиях установлено, что полиморфные варианты генов аполипопротеинов А1 и А5 ассоциируются с развитием атерогенных дислипидемий у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Важным фактом, способствующим развитию дислипидемии у инсулинорезистентных больных, является увеличение содержания свободных (неэстерифицированных) жирных кислот (НЭЖК) в крови [63]. Проведенные исследования показали, что НЭЖК усиливают секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы и уменьшают его печеночный клиренс, а также ухудшают периферическую чувствительность к инсулину, что в конечном итоге способствует прогрессированию гиперинсулинемии [1, 33, 64]. Кроме того, установлена способность НЭЖК уменьшать связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами, нарушать передачу сигнала от рецептора в клетки и уменьшать утилизацию глюкозы инсулинзависимыми тканями. В последние годы появились публикации о взаимосвязи содержания НЭЖК в крови с активностью эндаканабиноидной системы, принимающей участие в механизмах развития компонентов метаболического синдрома [63]. Избыточное поступление НЭЖК в печень приводит к усилению синтеза в ней триглицеридов (ТГ) и ЛПОНП, увеличивая их содержание в крови [44, 54, 65].

В последние годы проведено большое количество исследований, позволивших авторам предложить включить в понятие МС неалкогольную жировую болезнь печени [66–68]. Установлено, что при морфологических исследованиях материала, полученного с помощью пункционной биопсии печени у больных с туловищным ожирением, более чем в 80% случаев имеется возможность поставить этот диагноз. Установлено наличие тесных взаимосвязей между неалкогольной жировой болезнью печени, атерогенной дислипидемией и резистентностью к инсулину мышечной ткани [69].

Следующим звеном развития синдрома инсулинорезистентности являются нарушения метаболизма глюкозы, варьирующие от нарушения толерантности к глюкозе до СД 2-го типа. Так, у обследованных нами 210 больных с ожирением, не знавших о существовании у себя СД, установлено, что более 2/3 из них имели в различной степени выраженные нарушения толерантности к глюкозе, сопровождающиеся тощаковой и/или постпрандиальной гиперинсулинемией. Патогенетическая роль туловищного ожирения в развитии нарушений толерантности к глюкозе, СД 2-го типа в настоящее время не вызывает сомнений и хорошо документирована. Установлено, что адаптивная гиперинсулинемия, являющаяся следствием инсулинорезистентности, до определенного времени может удерживать нормогликемию. Гиперинсулинемия по механизму обратной связи уменьшает количество инсулиновых рецепторов на мембранах клеток, способствуя прогрессированию инсулинорезистентности. То есть создается своеобразный порочный круг: инсулинорезистентность вызывает гиперинсулинемию, которая, в свою очередь, индуцирует инсулинорезистентность. Определенное значение имеют и феномены глюкозо-

токсичности и липотоксичности, приводящие к нарушению функции β-клеток и их постепенному истощению [70, 71]. Безусловно, далеко не у всех больных с гиперинсулинемией в последующем развивается СД 2-го типа. Возможность его возникновения определяется суммой многих факторов, наиболее существенными из которых являются генетические дефекты рецептора инсулина периферических клеток и снижение чувствительности β-клеток к глюкозе, что проявляется запаздыванием или отсутствием первой фазы секреции инсулина, а в дальнейшем развитием относительной недостаточности инсулина.

Большинство исследователей придают ведущее значение в развитии СД у инсулинорезистентных больных с туловищным ожирением периферическому дефекту в действии инсулина на рецепторном и пострецепторном уровнях [72, 73]. При этом рядом исследователей установлена роль дефекта специфического белка – инсулинорецепторного субстрата (IRSI), воспринимающего сигнал от инсулинового рецептора и обеспечивающего фосфорилирование и дефосфорилирование многих белков и ферментов в клетке. В проведенных исследованиях показано, что именно туловищное ожирение является важным фактором, способствующим проявлению имеющихся генетических дефектов. В свою очередь, гипергликемия вносит определенный вклад в прогрессирование уже существующей инсулинорезистентности. Показано, что избыток глюкозы в крови приводит к усилению неэнзиматического гликозилирования белков, в том числе ферментов. Гликозилирование белков клеточных мембран может нарушить функцию клеточных каналов и уменьшить как инсулинзависимую, так и инсулиннезависимую утилизацию глюкозы. Кроме того, гликозилирование липопротеинов ведет к дислипидемии и усилению процессов перекисного окисления липидов, что, как указано выше, способствует прогрессированию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

В последние годы проведено большое количество исследований, выявивших значительные изменения со стороны гемореологических показателей у больных с туловищным ожирением [74]. В проведенных нами исследованиях установлено наличие наклонности к предтромботическому состоянию, обусловленному усилением факторов коагуляции, торможением фибринолитической системы, уменьшением антитромботического потенциала сосудистой стенки и усилением активности факторов свертывающей системы крови. Среди биохимических изменений каскада коагуляции с наибольшим постоянством выявляются увеличение содержания фибриногена и повышение активности ингибитора активатора тканевого плазминогена (PAI-1). Предполагается, что PAI-1 продуцируется преимущественно адипоцитами висцерального жира. Он ингибирует тканевой активатор плазминогена, что уменьшает генерацию плазмина из плазминогена и тем самым замедляет скорость расщепления фибрина. При этом уровень PAI-1 в крови положительно коррелирует с содержанием инсулина и ТГ в крови [75]. Определенное значение в увеличении концентрации фибриногена в крови больных с ожирением придается влиянию повышенного количества интерлейкина-6, выделяемого активированными моноцитами и гладкомышечными клетками. Изменения со стороны функциональной активности тромбоцитов крови у больных МС заключаются, прежде всего, в повышении их адгезивной и агрегационной способности. Характерно усиление реакции освобождения из тромбоцитов биологически активных веществ, оказывающих влияние на состояние сосудистой стенки и коагуляцию. Среди факторов, выделяемых активированными тромбоцитами, наиболее существенными являются тромбоксан А2 и тромбоцитарный фактор роста. Большинство исследователей полагают, что именно тромбоциты являются основным фактором, определяющим наклонность к тромбообразованию при синдроме инсулинорезистентности [76, 77].

Гиперурикемия довольно часто ассоциирована с нарушениями толерантности к глюкозе, дислипидемией и гипертензией у больных с туловищным ожирением и в последние годы рассматривается в качестве составляющей синдрома инсулинорезистентности [78, 79].

Венцом развития МС является ускоренное развитие атеросклероза и его клинических проявлений [80–84]. Наверное, нет ни одного из известных механизмов развития атеросклероза, который не был бы выявлен у больных с туловищным ожирением и гиперинсулинемией [83, 85]. В большинстве проведенных исследований убедительно показано, что именно с гиперинсулинемии начинаются практически все звенья атерогенеза. Вызывая существенные количественные и, что немаловажно, качественные изменения липопротеиновых частиц, гиперинсулинемия индуцирует атерогенные изменения липидного спектра крови. Избыток инсулина способствует повышению чувствительности, а возможно, и количества рецепторов для ЛПНП на клеточных мембранах стенки артерии, приводя тем самым к ускоренному транспорту избытка ХС в сосудистую стенку. Установлена возможность стимулирующего влияния избытка инсулина на процессы синтеза ХС непосредственно в сосудистой стенке [86–88]. В проведенных нами исследованиях показано, что содержание липидных включений в моноцитах крови и адгезивная способность этих клеток тесно коррелируют не только с уровнем атерогенных фрак-

ций липопротеинов, но и в значительной степени с содержанием инсулина в крови [1, 40, 89]. При этом содержание лизосом в моноцитах крови больных с туловищным ожирением существенно снижено, что может быть объяснено расходованием их содержимого в процессе расщепления избыточного количества липидов, поступающих в клетку в условиях атерогенной дислипидемии, а также может являться следствием инсулинорезистентности с нарушением анаболизма лизосомальных энзимов. Увеличение липидных включений и уменьшение лизосом в моноцитах крови ведет к их трансформации в пенистые клетки, которым придается большое значение в развитии и прогрессировании атеросклероза. В проведенных нами исследованиях установлено значительное увеличение циркулирующих в крови пенистых клеток у пациентов с МС [1].

Известно, что переполненные липидами моноциты могут адгезироваться даже к неповрежденной сосудистой стенке и за счет лизосомных энзимов вызывать нарушения целостности эндотелиальной выстилки. Этому же способствуют гипергликемия, АГ, усиленное образование свободных радикалов, повышение в крови уровня фактора некроза опухоли-α, С-реактивного белка, активация коагуляционного каскада. Показано, что измененный эндотелий экспрессирует молекулы адгезии, в частности ICAM-1, облегчающие проникновение моноцитов, переполненных липидами, в субэндотелий [90–92]. В ряде исследований установлено наличие тесных взаимосвязей между поражением сосудистого русла, свойственным больным с МС, и гипергомоцистеинемией, что, в свою очередь, является маркером повышенного кардиоваскулярного риска [93–95].

Все вышеприведенные механизмы создают возможность доступа к более глубоким слоям сосудистой стенки инсулина, липидов, моноцитов, тромбоцитов, тромбоцитарных, моноцитарных и других факторов роста и пролиферации [96, 97]. Каскад вышеперечисленных факторов способствует аккумулированию липидов в сосудистой стенке, пролиферации и миграции в интиму артерий гладкомышечных клеток и усилению продукции ими коллагена и эластина, развитию микроагрегатов тромбоцитов. Последние создают условия для микроэмболий vasa vasorum артериальных сосудов с локальными изменениями сосудистой стенки, что в конечном итоге и приводит к развитию атеросклероза и тромбоза [98].

Определенное значение в развитии и прогрессировании атеросклероза принадлежит изменениям клеточного и гуморального звеньев иммунной системы [99, 100]. Так, проведенные нами исследования убедительно свидетельствуют о наличии у больных с МС изменений иммунного статуса [65, 89, 101]. Необходимо заметить, что идеи о метаболической иммунодепрессии высказывались В. М. Дильманом еще в 1970-х годах. В последние годы показана существенная роль лептина в регуляции иммунного ответа как в норме, так и при различных патологических состояниях. Эти данные существенно расширяют имеющиеся представления о механизмах, индуцирующих нарушения иммунного статуса у больных с туловищным ожирением и МС [1, 65, 89].

Неотъемлемой частью патогенеза развития и прогрессирования атеросклероза у больных с МС являются процессы воспаления, отражением активности которых является значительное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови. В ряде работ высказано предположение добавить этот показатель в качестве критерия МС для оценки риска ИБС [102–107]. Установлено, что уровень СРБ четко коррелирует с показателями инсулинорезистентности, низким уровнем ЛПВП, повышенным уровнем триглицеридов, а также уровнями провоспалительных цитокинов, высвобождающихся из жировых клеток, таких как ИЛ-6 и туморнекротизирующего фактора [45]. Кроме того, Festa и соавт. показали наличие прямой корреляционной зависимости уровня СРБ с индексом массы тела, окружностью талии, АД, ЛПНП, а также с нарушениями функционального состояния эндотелия [45]. Кроме того, имеется четкая взаимосвязь между воспалением и ожирением, что привело некоторых исследователей к выводу об интегративной роли воспаления при МС [11].

Таким образом, за прошедшие годы с момента становления понятия «метаболический синдром» достигнут существенный прогресс в расшифровке механизмов, ответственных за развитие туловищного ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, уточнены взаимосвязи между инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, с одной стороны, и АГ, гиперлипидемией, СД 2-го типа, нарушениями в системе гемостаза, ИБС – с другой. Выявлены и изучены механизмы развития атеросклероза у инсулинорезистентных больных с туловищным ожирением. Однако необходимо признать, что, казалось бы, понятные и хорошо изученные механизмы развития МС, скорее всего, лишь верхушка айсберга, а инсулинорезистентность и гиперинсулинемия – лишь одни из факторов, способствующих развитию МС, а не его первопричина. Полученные в последние годы данные позволяют полагать, что основным этиологическим фактором МС является адипозопатия висцеральной жировой ткани, которая может носить как генетически предрасположенный, так и приобретенный характер [20, 54]. Вместе с тем эти аспекты только начинают активно изучаться и, по-видимому, пройдут десятилетия до получения окончательных выводов.

Литература

1. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / В. А. Алмазов, Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто, Е. И. Красильникова. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. – 208 с.

2. *Jarrett R.* In defence of insulin: a critique of Syndrom X / R. Jarrett // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 469–483.

3. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view / K. Pyorale, M. Leakso, M. Censitupia // Diabetes Metabol. Rev. – 1987. – Vol. 3. – P. 463–524.

4. Синдром инсулинорезистентности / В. А. Алмазов, Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто и др. // Артериальная гипертензия. – 1997. – № 3. – С. 7–19.

5. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности / В. А. Алмазов, Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто, Е. И. Красильникова // Тер. арх. – 1999. – Т. 71, № 10. – С. 18–22.

6. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.

7. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evalution, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486–2497.

8. *Bloomgarden Z. T.* American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC / Z. T. Bloomgarden // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 933–999.

9. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http: // www. idf. org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_ definition. pdf. Accessed August 24, 2005.

10. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Н. А. Беляков, г. Б. Сеидова, С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 440 с.

11. *Кахн Р. (Kahn R.)* Метаболический синдром: время критической оценки / Р. Кахн и др. // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 99–116.

12. Метаболический синдром / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, А. О. Шевченко. – М., 2004. – 141 с.

13. *Шляхто Е. В.* Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, №2. – С. 95–112.

14. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, Е. В. Шляхто // Ученые записки. – 2002. – Т. IX, № 3. – С. 111–115.

15. *Bray G. A.* Current and Potential Drugs for Treatment of Obesity / G. A. Bray, F. L. Greenway / Endocrine Rev. – 1999. – Vol. 20, № 6. – P. 805–875.

16. Role of leptin in the activation of immune cells / P. Fern ndez-Riejos, S. Najib, J. Santos-Alvarez et al. // Mediators Inflamm. – 2010. – 2010:568343. Epub 2010 Mar 23.

17. Metabolic syndrome / Y. Fukushima, M. Urakaze, K. Tobe // Nippon Rinsho. – 2010. – Vol. 68, № 2. – P. 299–304.

18. *Gotoda T.* Metabolic syndrome / T. Gotoda // Nippon Rinsho. – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 827–831.

19. Pathophysiology and Pharmacological treatment of insulin resistance / S. Matthaei, M. Stumvoll, M. Kellerer et al. // Endocrine Rew. – 1999. – Vol. 21, № 6. – P. 585–618.

20. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома (Часть II) / Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, А. Ю. Бабенко // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 1999. – № 1 (7). – С. 34–38.

21. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, Е. В. Шляхто // Русский мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 67–71.

22. Туловищное ожирение и инсулинорезистентность – ключевое звено метаболического сердечно-сосудистого синдрома / Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, Е. В. Шляхто //Сахарный диабет. – 2003. – № 1. – С. 12–15.

23. Ghrelin Receptor Signaling: A Promising Therapeutic Target for Metabolic Syndrome and Cognitive Dysfunction / W. N. Cong, E. Golden, N. Pantaleo et al. // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. – 2010. [Epub ahead of print]

24. Lower Cortisol level after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity / J. Fernandez-Real, W. Richard, R. Casamitjana // Clin. Endicrinol. – 1997. – Vol. 47. – P. 583–588.

25. Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight / S. P. Kalra, M. G. Dube, S. Pu et al. // Endocrine Rew. – 1999. – Vol. 20, № 1. – P. 68–100.

26. *Oxenkrug G. F.* Metabolic syndrome, age-associated neuroendocrine disorders, and dysregulation of tryptophan-kynurenine metabolism / G. F. Oxenkrug // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 1, № 199. – P. 1–14.

27. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men / N. Abate, A. Garg, R. M. Peshock et al. // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 96. – P. 88–98.

28. *Wajchenberg B. L.* Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Regulation to the Metabolic Syndrome / B. L. Wajchenberg // Endocrine Rew. – 2000. – Vol. 21, № 6. – P. 697–738.

29. Показатели углеводного и липидного метаболизма в сопоставлении с количеством

и распределением жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением / Т. Л. Каронова, О. Д. Беляева, Е. И. Красильникова и др. // Клин.-лаб. контилиум. – 2009. – Т. 28, № 3. – С. 78–83.

30. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболиического синдрома (Часть 1) / Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, А. Ю. Бабенко // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 1998. – № 4 (6). – С. 43–49.

31. Роль туловищного ожирения в механизмах развития метаболического сердечно-сосудистого синдрома / Е. И. Красильникова, Е. В. Шляхто, Я. В. Благосклонная // Бюлл. Научно-исследовательского института кардиологии им. В. А. Алмазова. – 2005. – Т. 3. – С. 66–67.

32. *Sotornik R.* Adipose tissue blood flow and metabolic syndrome / R. Sotornik // Cas. Lek. Cesk. – 2010. – Vol. 149, № 4. – P. 155–159.

33. *Abdul-Ghani M. A.* Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle / M. A. Abdul-Ghani, R. A. DeFronzo // J. Biomed. Biotechnol. – 2010. – 2010:476279. Epub 2010 Apr 26.

34. *Bjorntorn P.* Endocrine abnormalities in obesity / P. Bjorntorn // Diabetes Res. – 1997. – Vol. 5. – P. 52–68.

35. Molecular mechanisms of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes / K. Bouzakri, H. A. Koistinen, J. R. Zierath // Curr. Diabetes Rev. – 2005. – Vol. 1, № 2. – P. 167–174.

36. Insulin resistance and hypersecretion in obesity / E. Ferranini, A. Natali, P. Bell et al. // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100. – P. 1166–1173.

37. Age-related increase in muscle sympathetic nerve activity is associated with abdominal adiposity / P. Jones, K. Davy, S. Alexander // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 20. – P. E976-E980.

38. Abnormal glucose transport and GLUT1 cell serface content in fibroblasts and skeletal muscle from NIDDM and obese subjects / C. Miele, P. Formisano, G. Condorelli et al.// Diabetologia. – 1997. – Vol. 40. – P. 421–429.

39. *Pessin J. E.* Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance / J. E. Pessin, A. R. Saltiel // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106, № 2. – P. 165–169.

40. Метаболический сердечно-сосудистый синдром и нарушения иммунологических показателей / Е. И. Красильникова, Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто // Ученые записки. – 2003. – Т. 10, № 3. – С. 62–68.

41. *Karlsson H. K. R.* Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle / H. K. R. Karlsson, J. R. Zierath // Cell Biochem. Biophys. – 2007. – Vol. 48, № 2–3. – P. 103–113.

42. *Petersen K. F.* Etiology of insulin resistance / K. F. Petersen, G. I. Shulman // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119, № 5 (suppl. 1). – P. 10S–16S.

43. *Reaven G. M.* Role of insulin resistance in human disease: syndrome X / G. M. Reaven // 4th Intern. Symp. On Multiple Risk Factors in Cardiovascul. Dis. – Washington, 1997. – P. 11.

44. *Остроухова Е. Н.* Ожирение / Е. Н. Остроухова, Е. И. Красильникова // Врач. – 2009. – № 11. – С. 33–36.

45. *Duvnjak L.* The metabolic syndrome – an ongoing story / L. Duvnjak, M. Duvnjak // J. Physiol. Pharmacol. – 2009. – Vol. 60, Suppl. 7. – P. 19–24.

46. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion and insulin action in nonobese individuals with varying degress of glucose tolerance / G. M. Reaven, C. B. Hollenbeck, Y.-D. Chen // Diabetology. – 1989. – Vol. 32. – P. 52–55.

47. Shimamoto K., Kirata A., Masatoda F. et al. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive pations // Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P. 129-136.

48. Relationship of the metabolic syndrome to carotid ultrasound traits / R. L. Pollex, K. Z. Al-Shali, A. A. House et al. // Cardiovasc. Ultrasound. – 2006. – Vol. 4. – P. 28.

49. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk / M. Al-Qaisi, R. K. Kharbanda, T. K. Mittal et al. // Vasc. Health Risk Manag. – 2008. – Vol. 4. – P. 647–652.

50. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity / W. Bakker, E. C. Eringa, P. Sipkema et al. // Cell Tissue Res. – 2009. – Vol. 335. – P. 165–189.

51. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome / P. Holvoet, D. H. Lee, M. Steffes et al. // JAMA. – 2008. – Vol. 299, № 19. – P. 2287–2293.

52. Хроническая передозировка инсулина, гиперинсулинемия, атеросклероз / В. А. Алмазов, Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова // Клин. мед. – 1996. – № 8. – С. 40-43.

53. Genetic studies of the rennin-angiotensin system in arterial hypertension, associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus / S. Lesag, G. Velho, N. Vionnet et al. // J. Hypertension. – 1997. – Vol. 15. – P. 601–606.

54. *Стаут Р.* Инсулин и атеросклероз / Р. Стаут // Гормоны и атеросклероз. – М.: Медицина, 1985. – С. 85–95.

55. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension / J. Agata, A. Masuda, M. Takada et al. // Am. J. Hypertens. – 1997. – Vol. 10. – P. 1171–1174.

56. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat / B. H. Goodpaster, F. L. Thaete, J.-L. Simoneau et al. // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 1579–1585.

57. *Chan D. C.* Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priori-

ties, pharmacotherapies / D. C. Chan, G. F. Watts // Expert Opin. Pharmacother. – 2010. [Epub ahead of print]

58. A practical approach to the metabolic syndrome: review of current concepts and management / R. Tota-Maharaj, A. P. Defilippis, R. S. Blumenthal, M. J. Blaha // Curr. Opin. Cardiol. – 2010. – Vol. 22, № 5. – P. 502–512.

59. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена у больных ожирением / Е. И. Красильникова, В. В.Агеева, И. М. Зубина, Е. В. Шляхто // Тер. арх. – 2002. – № 10. – С. 12–15.

60. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного спектра крови у больных ожирением / Е. И. Красильникова, В. В. Агеева, Е. В. Шляхто // Вестн. аритмол. – 2002. – № 26. – С. 49–50.

61. VLDL subfraction metabolism during alimentary lipemia / L. Grawford, V. Anber, M. McConnell et al. // Atherosclerosis. – 1997. – Vol. 134, Suppl. 1, 2. – P. 337.

62. Роль инсулина в развитии атеросклероза / Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, Е. В. Шляхто // Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. А. Н. Климов, Е. В. Шляхто. – СПб.: Медицинская литература, 2006. – С. 137–163.

63. Role of PUFAs, the precursors of endocannabinoids, in human obesity and type 2 diabetes / A. Dain, G. Repossi, U. N. Das, A. R. Eynard// Front Biosci (Elite Ed). – 2010. – Vol. 2. – P. 1432–1447.

64. Effects of free fatty acid and glucose on splanchnic insulin dynamics / M. Hennes, A. Dua, A. Kisselbah // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 57–62.

65. Нарушение иммунологических показателей – составная часть синдрома инсулинорезистентности / Е. И. Красильникова, Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто, Е. г. Сергеева // Бюлл. Научно-исследовательского института кардиологии им. В. А. Алмазова. – 2004 – Т. II. – С. 44–48.

66. *Kim E.* Insulin resistance at the crossroads of metabolic syndrome: Systemic analysis using microarrays / E. Kim // Biotechnol. J. – 2010. – Jul 28. [Epub ahead of print].

67. Ectopic fat and insulin resistance / A. Lettner, M. Roden // Curr. Diabetes Rep. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 185–191.

68. Obesity: ectopic fat distribution and the heart / D. M ller-Wieland, B. Knebel, J. Haas et al. // Herz. – 2010. – Vol. 35, № 3. – P. 198–205.

69. The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome / F. R. Jornayvaz, V. T. Samuel, G. I. Shulman // Annu. Rev. Nutr. – 2010. – Vol. 30. – P. 273–290.

70. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus / J. K. Kruit, L. R. Brunham, C. B. Verchere et al. // Curr. Opin. Lipidol. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 178–185.

71. *Schrauwen P.* High-fat diet, muscular lipotoxicity and insulin resistance / P. Schrauwen // Proc. Nutr. Soc. – 2007. – Vol. 66, № 1. – P. 33–41.

72. *Aschner P.* Metabolic syndrome as a risk factor for / P. Aschner // Exp. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 407–412.

73. *Olefsky J.* Insulin binding in diabetes relationship with plasma insulin level and insulin sensitivity / J. Olefsky, G.Reaven // Diabetes. – 1997. – Vol. 26. – P. 680–688.

74. *Tschoepe D.* Diabetes / D. Tschoepe // 4th Intern. Symp. On Multiple Risk Factors in Cardiovascul. Dis. – Washington, 1997. – P. 25.

75. *Juhan-Wague I.* PA-I and risk of cardiovascular disease / I. Juhan-Wague // 4th Intern. Symp. On Multiple Risk Factors in Cardiovascul. Dis. – Washington, 1997. – P. 5.

76. *Mal J.* Diabetes mellitus and prothrombotic activity / J. Mal // Vnitr. Lek. – 2010 – Vol. 56, № 4. – P. 284–288.

77. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease / Y. Tavil, N. Sen, H. U. Yazici et al. // Thromb. Res. – 2007. – Vol. 120. – P. 245–250.

78. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uzic acid ckearance and plasma uric acid concentration / F. Fracchini, Y.-D. Chen, C. B. Hollenbeck et al. // JAMA. – 1991. – Vol. 266. – P. 3008–3011.

79. Serum uric acid in relation to age and physique in health and coronary heart disease / M. M. Gertler, S. M. Garn, S. A. Levine // Ann. Intern. Med. – 1951. – Vol. 34. – P. 1421–1431.

80. Kashiwagi A. General concept and pathophysiological mechanisms of progression of macrovascular complications in diabetes / A. Kashiwagi // Nippon Rinsho. – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 777–787.

81. Body Mass Index, Metabolic Syndrome, and Risk of Type 2 Diabetes or Cardiovascular Disease / J. B. Meigs, P. W. F. Wilson, C. S. Fox et al. // J. Cli n. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 2906–2912.

82. The metabolic syndrome predicts cardiovascular events in subjects with normal fasting glucose: results of a 15 years follow-up in a mediterranean population / D. Noto, C. M. Barbagallo, A. B. Cefal et al. // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 197. – P. 147–153.

83. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review / K. J. Reddy, M. Singh, J. R. Bangit, R. R. Batsell // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).– 2010. – Vol. 11, № 9. – P. 633–647.

84. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 Diabetes Mellitus / M. P. W. F. Wilson, R. B. D'Agostino, H. Parise et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 3066–3072.

85. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis / O. Bayturan, E. M. Tuzcu, A. Lavoie et al. // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170, № 5. – P. 478–484.

86. Patients with type 2 diabetes have normal mitochondrial function in skeletal muscle / R. Boushel, E. Gnaiger, P. Schjerling et al. // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 790–796.

87. Meta-analysis of stable isotope studies of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 metabolism: effect of age, sex, body mass index and prandial status / F. Rishes, P. Moroz, G. Watts // Atherosclerosis. – 1997. – Vol. 134, Suppl. 1–2. – P. 334.

88. Rolo A. P. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress / A. P. Rolo, C. M. Palmeira // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2006. – Vol. 212, № 2. – P. 167–178.

89. *Фрейдлин И. С.* Роль гиперинсулинемии в иммунопатогенезе атеросклероза при диабете / И. С. Фрейдлин, Е. И. Красильникова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1991. – № 4. – С. 41–43.

90. Role of C-Reactive Protein in Contributing to Increased Cardiovascular Risk in Metabolic Syndrome / S. Devaraj, S. Valleggi, D. Siegel, I. Jialal // Curr. Atheroscler. Rep. – 2010. – Vol. 12, № 2. – P. 110–118.

91. Alterations in cell adhesion molecules and other biomarkers of cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome / L. Gomez Rosso, M. B. Benitez, M. C. Fornari et al. // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 199. – P. 415–423.

92. Cardiovascular death and the metabolic syndrome role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers / C. Langenberg, J. Bergstrom, C. Scheidt-Nave et al. // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 1363–1369.

93. Association between homocysteinemia and metabolic syndrome in patients with cardiovascular disease / C. Bellia, G. Bivona, C. Scazzone, M. Ciaccio // Ther. Clin. Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 999–1001.

94. Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome / G. R. Hajer, Y. V. D. Graaf, J. K. Olijhoek et al. // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 216–220.

95. Metabolic syndrome in coronary artery and occlusive vascular diseases: a systematic review / D. Reis, E. Farias, A. Fernandes Pereira, G. Rosa // Curr. Opin. Lipidol. – 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 352–358.

96. Атерогенез и иммунное воспаление / В. А. Нагорнев, В. Х. Анестиади, Е. г. Зота. – М.: Медицина, 1997. – 325 с.

97. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo / G. Davi, P. Gresele, F. Violi et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 69–75.

98. *Haffner S.* Metabolic syndrome – a new risk factor of coronary heart disease? / S. Haffner, H. B. Cassells // Diabetes Obes. Metab. – 2003. – Vol. 5. – P. 359–370.

99. The genetics of obesity and the metabolic syndrome / K. L. Monda, K. E. North, S. C. Hunt et al. // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 86–108.

100. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes / H. Sell, J. Eckel // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2010. – Vol. 13, № 4. – P. 366–370.

101. Нарушение иммунологических показателей у больных с синдромом инсулинорезистентности / В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто, Я. В. Благосклонная и др. // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 8. – С. 54–58.

102. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study / J. R. Downs, M. Clearfield, S. Weis et al. // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 1615–1622.

103. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R. D'Agostino, G. Howard et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 42–47.

104. *Ford E. S.* The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / E. S. Ford // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 168. – P. 351–358.

105. Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey / B. D. Lamon, D. P. Hajjar // Am. J. Pathol. – 2008. – Vol. 173. – P. 1253–1264.

106. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P. M. Ridker, C. H. Hennekens, J. E. Buring, N. Rifai // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 836–843.

107. The HIFMECH Study Group: Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study / J. S. Yudkin, I. Juhan-Vague, E. Hawe et al. // Metabolism. – 2004. – Vol. 53. – P. 852–857.

УДК 613.2:577.112

© Марьянович А. Т., 2010

ПЕПТИДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ

PEPTIDE REGULATION OF FOOD INTAKE

Марьянович А. Т.

Mariyanovich A.T.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

В регуляции пищевого поведения принимают участие около 40 пептидов из двадцати пептидных семейств. Регуляторные пептиды, вырабатываемые слизистой оболочкой пищеварительного тракта, воздействуют на мозговые центры голода и насыщения, главным образом, путем связывания со специфическими рецепторами на вагусных афферентах и внешней стороне гематоэнцефалического барьера (в циркумвентрикулярных органах). Проникновение регуляторных пептидов в мозг (путем простой диффузии или активного транспорта) является менее значимым способом передачи информации.

Ключевые слова: потребление пищи, голод, насыщение, регуляторные пептиды, гематоэнцефалический барьер.

40 peptides of twenty peptide families are involved into the regulation of nutritional behavior. Regulatory peptides produced by the digestive tract mucosa influence hunger and satiety brain centers mainly by binding with the specific receptors on the vagal afferents and outer side of hematoencephalic barrier (in circumventricular organs). Penetration of the regulatory peptides into the brain (by the way of simple diffusion or active transport) is a less important way of information transport.

Key words: food intake, hunger, satiety, regulatory peptides, hematoencephalic barrier.

Ожирение — главная медицинская проблема начала XXI века. Вместе с огромными успехами в деле профилактики и лечения болезней органов пищеварения в конце тысячелетия пришла, а точнее, впервые достигла угрожающего уровня новая проблема — массовое ожирение населения развитых стран. Общее число ожиревших взрослых оценивается в 1,1 млрд (17% всего населения Земли), детей — в 10% [1]. Смертность от болезней, связанных с ожирением, составляет сейчас в развитых странах около 0,1%, т. е. в такой стране, как США, от последствий ожирения еженедельно погибает по 5,5 тыс. человек [2]. Однако, несмотря на все усилия врачей, специалистов по фитнесу и самих пациентов, остается редкостью устойчивое снижение массы тела индивида на 5–10%, а меньшее не оказывает существенного влияния на здоровье.

Все это обусловило рост интереса к данной проблеме среди биологов и медиков, и с середины 1990-х годов резко увеличилось количество научных исследований, направленных на выяснение механизмов регуляции баланса энергии и массы тела [3]. С этого момента и до начала в 2008 г. мирового экономического кризиса исследования механизмов ожирения получали щедрую финансовую поддержку как из правительственных фондов, так и от фармацевтических фирм, стремившихся обойти друг друга в погоне за эффективным лекарственным средством против «главного недуга цивилизации». Свой вклад внесла и массовая культура, давно уже сделавшая стройность главным критерием личной привлекательности.

Важный аспект развиваемой ныне *холистической теории питания* [4] — регуляторное значение пищи, также вряд ли может быть понят без оценки влияния, которое оказывают *пептиды*, образующиеся при расщеплении пищи или под ее действием, на центральные механизмы регуляции потребления пищи.

Сколько регуляторных пептидов в организме человека? На сегодняшний день определена аминокислотная последовательность молекул более чем 650 физиологически активных пептидов, присутствующих в организме человека [5]; ежегодно список пополняется, и пока нет даже приблизительных прогнозов относительно его окончательного объема.

Количество пептидов, функции которых изучены относительно полно, сейчас немногим более сотни. На основании структурного сходства (и общности происхождения) они объединяются примерно в три десятка семейств, и в каждом количество членов (конкретных форм пептидов) колеблется от 1 до 10, редко больше (обычно от 3 до

6). Крупные семейства (более десятка членов), где структурные различия неизбежно велики, получают название *суперсемейств*; например, такой термин применяют по отношению к объединению, к состав которого входят секретин, вазоактивный интестинальный полипептид и пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза.

Иногда тесная взаимосвязанность функций заставляет объединять в единую *систему* пептиды, структурно (и генетически) не близко родственные или вообще не родственные; примерами могут служить *опиоидная* и *меланокортиновая* пептидные системы.

Пептиды – орексигены и анорексигены. В регуляции пищевого поведения принимают участие около четырех десятков пептидов из двадцати пептидных семейств и систем. Эти вещества продуцируются как в периферических тканях, так и в мозге. Современный перечень *орексигенных* (повышающих аппетит) и *анорексигенных* (снижающих аппетит) пептидных регуляторов представлен в таблице. Поскольку количество использованных источников превышало возможности журнальной публикации, мы сочли возможным в ряде случаев ссылаться на новейшие обзоры, в которых читатель при желании легко найдет ссылки на первоисточники.

Таблица

Периферические и мозговые пептиды, участвующие в регуляции потребления пищи

Семейство или система	Регуляторные пептиды	
	периферические	мозговые
Холецистокинина/ гастрина	Холецистокинин [6]	Холецистокинин [7]
Грелина	**Грелин** [8]	**Грелин** [9]
	Дезацилгрилин [10]	
	Ксенин [11]	Ксенин [11]
		Нейротензин [11]
Кортиколиберина/ урокортинов		Кортиколиберин [12]
	Урокортин I [13]	Урокортин I [14]
		Урокортин II [15]
Нейропептида Y		**Нейропептид Y** [16]
	Пептид YY [17]	
Меланокортиновая		**Агути-родственный пептид** [18]
		Альфа-меланоцитстимулирующий гормон [19]
Лептина	Лептин [20]	
Секретина/вазоактивного интестинального полипептида/пептида, активирующего аденилатц иклазу гипофиза	Секретин [21]	
	Вазоактивный интестинальный полипептид [22]	Вазоактивный интестинальный полипептид [23]
	Пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза [22]	Пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза [24]
	Оксинтомодулин [25]	Оксинтомодулин [26]
	Глюкагоноподобный пептид-1 [27]	Глюкагоноподобный пептид-1 [27]
		Глюкагоноподобный пептид-2 [28]
Орексинов		**Орексин А** [29]
Тиролиберина	Тиролиберин* [30]	Тиролиберин [31]
Меланин-концентрирующего гормона		**Меланин-концентрирующий гормон** [32]
Пептидов транскрипта, регулируемого кокаином и амфетамином		Пептид транскрипта, регулируемого кокаином и амфетамином [33]

Инсулина	Инсулин [34]	
Бомбезинов	Гастрин-рилизинг пептид [35]	Гастрин-рилизинг пептид [36]
	Нейромедин В [37]	
Кальцитонин-ген родственного пептида/ амилина	Амилин [38]	
	Кальцитонин-ген родственный пептид [39]	
Галанинов		**Галанин** [40]
Энтеростатинов		Энтеростатин [41]
Опиоидная	**Бета-эндорфин** [42]	**Бета-эндорфин** [43]
	Динорфины А17, А13, В13 [44]	**Динорфины А17, А13, В29** [45]
		Эндоморфины 1 и 2 [46]
Окситоцина/вазопрессина		Окситоцин [47]
Тахикининов		Субстанция Р [48]
Несфатина-1	Несфатин-1 [49]	Несфатин-1 [50]
	Его центральный фрагмент М30 [49]	

Примечание: полужирным шрифтом выделены орексигены.

*Имеется в виду тиролиберин, образующийся в тканях желудочно-кишечного тракта, а также тот, который образуется при расщеплении белков пищи и, возможно, в небольших количествах всасывается в кровь.

Пептидов насыщения больше, чем пептидов голода. При просмотре таблицы нетрудно заметить, что в мозге пептиды-анорексигены значительно многочисленнее пептидов-орексигенов, а среди кишечных пептидов усиливают потребление пищи только грелин и опиоидные пептиды. Если здесь есть закономерность, то, видимо, такая: для животных в их естественной среде обитания ситуации, в которых необходимо усилить пищевое поведение и увеличить поступление пищи в организм, несопоставимо важнее противоположных, требующих сократить потребление пищи, а потому более неотложная потребность обеспечивается преимущественно *нервными* механизмами регуляции, менее срочная – гуморальными (в том числе, с участием многочисленных регуляторных пептидов).

Факторы, стимулирующие высвобождение из периферических тканей пептидов – регуляторов пищевого поведения. Первоначальными раздражителями являются три события [51]: (1) поступление пищи в пищеварительный канал; (2) поступление в кровь продуктов расщепления пищи и (3) пополнение запасов энергии в организме.

Воздействие пищи и продуктов ее расщепления на стенку пищеварительной трубки (п. 1) является наиболее типичным стимулом, вызывающим ответ пептидных систем. Так, гидролиз жира приводит к появлению в полости тонкой кишки длинноцепочечных жирных кислот, под воздействием которых клетки слизистой оболочки высвобождают в кровь пептид YY, холецистокинин, грелин и другие регуляторные пептиды, участвующие в формировании чувства насыщения. Циркулирующие продукты расщепления пищи (п. 2), такие как глюкоза и триглицериды, воздействуют на мозг, вызывая ответ пептидных механизмов регуляции пищевого поведения [52]. Белая жировая ткань, увеличивая свою массу, вырабатывает (п. 3) множество адипокинов – пептидных регуляторов аппетита [53]. Среди периферических органов и тканей желудочно-кишечный тракт, и в частности эндотелий тонкой кишки, является главным источником регуляторных пептидов.

Как циркулирующие с кровью пептиды воздействуют на мозговые механизмы регуляции пищевого поведения, лежащие за гематоэнцефалическим барьером? В наиболее кратком виде материальный субстрат барьера между кровью и мозгом может быть представлен в виде трех главных компонентов: (1) не содержащие водных каналов *плотные контакты* между эндотелиоцитами мозговых капилляров; (2) *отростки астроцитов*, охватывающие практически всю поверхность мозговых капилляров и выделяющие вещества, поддерживающие состояние плотных контактов; и (3) *энзимный барьер* – ферменты, присутствующие в местах проникновения веществ из крови в мозг и расщепляющие эти вещества. Пиноцитоз здесь практически отсутствует. Очевидно, что для пептидов – крупных заряженных водорастворимых молекул – проникновение в мозг значительно затруднено [54].

В этих условиях теоретически возможны следующие пути воздействия кишечных пептидов на мозг.

1. Пептид, связываясь со специфическими рецепторами *в желудочно-кишечном тракте*, изменяет его функции, и информация об

этом по чувствительным (непептидергическим) нервным волокнам достигает мозга. Например, холецистокинин через CCK1-рецепторы в пилорическом отделе желудка повышает тонус его гладких мышц и задерживает эвакуацию желудочного содержимого; «сигналы сытости» по вагусным афферентам достигают чувствительных ядер этого нерва в продолговатом мозге и оттуда поступают в гипоталамические центры голода и насыщения.

2. Пептид связывается со специфическими рецепторами на *вагусных афферентах* и через них передает сигналы голода/сытости в мозг. Такой путь показан для холецистокинина, грелина, урокортина I, пептида YY, лептина, секретина, глюкагоноподобного пептида-1, нейромедина B, энтеростатина и M30 – центрального фрагмента несфатина-1.
3. Пептид связывается со специфическими рецепторами *на внешней стороне* гематоэнцефалического барьера, а именно в циркумвентрикулярных органах – небольших участках мозговой ткани, вынесенных «за барьер» и содержащих терминали чувствительных нервных волокон со специфическими рецепторами к многочисленным кишечным пептидам. Доказано существование таких рецепторов к урокортину I, лептину, вазоактивному интестинальному полипептиду, глюкагоноподобному пептиду-1, инсулину, гастрин-рилизинг пептиду, амилину, кальцитонин-ген родственному пептиду, а также к пептиду, активирующему аденилатциклазу гипофиза, а предполагается – еще к полудюжине кишечных пептидных гормонов.
4. Пептид в количестве, достаточном для воздействия на гипоталамические центры, переносится из крови в мозг (инфлюкс) специфической *транспортной системой*, заложенной внутри гематоэнцефалического барьера. Такие системы найдены лишь для немногих периферических пептидов: тиролиберина, урокортина I, лептина и инсулина.
5. Пептид *простой диффузией* (прямо пропорционально своей липофильности и обратно пропорционально размерам и заряду молекулы) проникает сквозь гематоэнцефалический барьер и связывается со специфическими рецепторами либо непосредственно гипоталамусе, либо в структурах, передающих сигналы голода/сытости в гипоталамус. В эксперименте возможность диффузии небольших количеств (доли процента от введенного в кровь) показана для пептида YY, нейропептида Y, секретина, вазоактивного интестинального полипептида, кальцитонин-ген родственного пептида и несфатина-1; но достаточно ли этих количеств для воздействия на гипоталамические центры – неизвестно, и даже сомнительно, поскольку для каждого из перечисленных веществ доказана возможность воздействовать на мозг по другим путям (через вагусные афференты – п. 2) и/или через рецепторы на внешней стороне барьера (п. 3).

Анализ большого массива экспериментальных данных позволяет заключить, что, вопреки распространенному мнению, проникновение кишечных пептидных гормонов в мозг (п. 4 и 5), по меньшей мере, не является главным способом их воздействия на гипоталамические центры голода и насыщения. Первостепенными по важности являются два других пути – через специфические рецепторы на вагусных афферентах (п. 2) и на внешней стороне гематоэнцефалического барьера (п. 3).

Структуры мозга, регулирующие пищевое поведение. Главную роль в переработке периферических сигналов в сигналы пищевого поведения играет гипоталамус, где в регуляции этих процессов участвуют ядра (nuclei): *arcuatus* (*ARC*), *paraventricularis* (*PVN*), *ventromedialis* и *dorsomedialis*, а также *area hypothalamica lateralis/area perifornicalis* [55].

Из перечисленных структур в регуляции потребления пищи ARC и PVN наиболее важны: ARC – главный центр, осуществляющий взаимодействие периферических органов и мозга [56], а в нервных терминалях PVN в наибольших количествах присутствует нейропептид Y – важнейший регулятор аппетита [57]. Общепризнанной является такая последовательность событий: ARC PVN высшие отделы мозга формирование пищевого поведения.

Литература

1. *Haslam D. W.* Obesity / D. W. Haslam, W. P. James // Lancet. – 2005. – Vol. 366, № 9492. – P. 1197–1209.

2. Annual deaths attributable to obesity in the United States / D. B. Allison et al. // JAMA. – 1999. – Vol. 282, № 16. – P. 1530–1538.

3. Strategies and potential molecular targets for obesity treatment / L. A. Campfield, F. J. Smith, P. Burn // Science. – 1998. – Vol. 280, № 5368. – P. 1383–1387.

4. *Ткаченко Е. И.* Состояние науки о питании в XXI веке. От теории сбалансированного питания к холистической теории / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский // Питание, микробиоценоз и интеллект человека. – СПб.: Спецлит, 2006. – С. 10–27.

5. EROP-Moscow / Endogenous Regulatory OligoPeptide knowledgebase. – http://erop.inbi.ras.ru

6. Actions of adiponectin on the excitability of subfornical organ neurons are altered by food deprivation / I. Alim, W. M. Fry, M. H. Walsh, A. V. Ferguson // Brain Res. – 2010. – Vol. 12, № 1330. – P. 72–82.

7. *Ritter R. C.* Increased food intake and CCK receptor antagonists: beyond abdominal vagal afferents / R. C. Ritter // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. R991–R993.

8. Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus / Y. Date et al. // Cell Metab. – 2006. – Vol. 4, № 4. – P. 323–331.

9. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion / A. M. Wren et al. // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141, № 11. – P. 4325–4328.

10. Is desacyl ghrelin a modulator of food intake? / T. Inhoff et al. // Peptides. – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 991–994.

11. Peripheral and central administration of xenin and neurotensin suppress food intake in rodents / J. H. Cooke et al. // Obesity (Silver Spring). – 2009. – Vol. 17, № 6. – P. 1135–1143.

12. *Emeric-Sauval E.* Corticotropin-releasing factor (CRF) – a review / E. Emeric–Sauval // Psychoneuroendocrinology. – 1986. – Vol. 11, № 3. – P. 277–294.

13. Activation of urocortin transport into brain by leptin / A. J. Kastin, V. Akerstrom, W. Pan // Peptides. – 2000. – Vol. 21, № 12. – P. 1811–1817.

14. The neurobiology of urocortin / K. H. Skelton, M. J. Owens, C. B. Nemeroff // Regul. Pept. – 2000. – Vol. 93, № 1–3. – P. 85–92.

15. Activation of the nociceptin/orphanin FQ system is unable to reverse CRF2 receptor mediated anorexia in the rat / A. Fedeli et al. // Peptides. – 2006. – Vol. 27, № 12. – P. 3284–3291.

16. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats / J. T. Clark et al. // Endocrinology. – 1984. – Vol. 115. – P. 427–429.

17. Central nervous system control of food intake and body weight / G. J. Morton, D. E. Cummings, D. G. Baskin et al. // Nature. – 2006. – № 443. – P. 289–295.

18. *Rene P.* Effects of melanocortins on ingestive behavior / P. Rene, R. D. Cone // Handbook of Biologically Active Peptides / Ed. by A. J. Kastin. – Amsterdam etc.: Academic Press, 2006. – Ch. 124. – P. 903–912.

19. Role of central melanocortins in endotoxin-induced anorexia / Q. H. Huang, V. J. Hruby, J. B. Tatro // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276, № 3, Pt, 2. – P. R864–R871.

20. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice / S. G. Bouret, S. J. Draper, R. B. Simerly // J. Neuroci. – 2004. – Vol. 24, № 11. – P. 2797–2805.

21. *Li Y.* Sensory signal transduction in the vagal primary afferent neurons / Y. Li // Curr. Med. Chem. – 2007. – Vol. 14, № 24. – P. 2554–2563.

22. Effects of pituitary adenylate cyclise-activating polypeptide and vasoactive intestinal polypeptide on food intake and locomotor activity in the goldfish, *Carassius auratus* / K. Matsuda et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1070. – P. 417–421.

23. Peptides that regulate food intake: effect of peptide histidine isoleucine on consummatory behavior in rats / P. K. Olszewski et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2003. – Vol. 284, № 6. – P. R1445–R1453.

24. Pituitary adenylate cyclase–activating polypeptide inhibits food intake in mice through activation of the hypothalamic melanocortin system / L. Mounien et al. // Neuropsychopharmacology. – 2009. – Vol. 34, № 2. – P. 424–435.

25. Oxyntomodulin and glucagon–like peptide–1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure / L. L. Baggio, Q. Huang, T. J. Brown, D. J. Drucker // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127, № 2. – P. 546–558.

26. *Holst J. J.* Glucagonlike peptides 1 and 2, enteroglucagon, glicentin, and oxyntomodulin / J. J. Holst // Handbook of Biologically Active Peptides / Ed. by A. J. Kastin.– Amsterdam etc.: Academic Press, 2006. – Ch. 145. – P. 1057–1064.

27. *Small C. J.* Gut hormones as peripheral anti obesity targets / C. J. Small, S. R. Bloom // Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. – 2004. – Vol. 3, № 5. – P. 379–388.

28. Glucagon-like peptide 2 function in domestic animals / D. G. Burrin, B. Stoll, X. Guan // Domest. Anim. Endocrinol. – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 103–122.

29. *De Lecea L.* The hypocretins (orexins) / L. De Lecea, J. G. Sutcliffe // Handbook of Biologically Active Peptides / ed. by A. J. Kastin. – Amsterdam etc.: Academic Press, 2006. – Ch. 100. – P. 721–730.

30. *Al-Arabi A.* The metabolic effect of thyrotropin releasing hormone (TRH) and norepinephrine (NE) in cold-acclimated obese rats / A. Al-Arabi, J. F. Andrews // Biomed. Sci. Instrum. – 2005. – Vol. 41. – P. 62–67.

31. *Lechan R. M.* The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism /

R. M. Lechan, C. Fekete // Prog. Brain Res. – 2006. – Vol. 153. – P. 209–235.

32. Effects of MCH and a MCH1-receptor antagonist on (palatable) food and water intake / C. Morens et al. // Brain Res. – 2005. – Vol. 1062, № 1–2. – P. 32–38.

33. *Murphy K. G.* Dissecting the role of cocaine– and amphetamine–regulated transcript (CART) in the control of appetite / K. G. Murphy // Brief Funct. Genomic Proteomic. – 2005. – Vol. 4, № 2. – P. 95–111.

34. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin / S. C. Woods et al. // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. – 2006. – Vol. 361, № 1471. – P. 1219–1235.

35. *Ladenheim E. E.* Capsaicin treatment differentially affects feeding suppression by bombesin–like peptides / E.E. Ladenheim, S. Knipp // Physiol. Behav. – 2007. – Vol. 91, № 1. – P. 36–41.

36. *Tsushima H.* Mechanisms underlying anorexia after microinjection of bombesin into the lateral cerebroventricle / H. Tsushima, M. Mori // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2005. – Vol. 80, № 2. – P. 289–296.

37. Expression of neuromedin B in adipose tissue and its regulation by changes in energy balance / N. Hoggard et al. // J. Mol. Endocrinol. – 2007. – Vol. 39, № 3. – P. 199–210.

38. Infusion of the amylin antagonist AC 187 into the area postrema increases food intake in rats / A. Mollet et al. // Physiol. Behav. – 2004. – Vol. 81, № 1. – P. 149–155.

39. Paraventricular nucleus administration of calcitonin gene-related peptide inhibits food intake and stimulates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis / W.S. Dhillo et al. // Endocrinology. – 2003. – Vol. 144, № 4. – P. 1420–1425.

40. Galanin – a neuroendocrine peptide / T. Bartfai, T. H kfelt, U. Langel // Crit. Rev. Neurobiol. – 1993. – Vol. 7, № 3–4. – P. 229–274.

41. Regulation of feeding behavior, gastric emptying, and sympathetic nerve activity to interscapular brown adipose tissue by galanin and enterostatin: the involvement of vagal–central nervous system interactions / H. Nagase et al. // J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37, Suppl. 14. – P. 118–127.

42. Beta-Endorphin is associated with overeating in genetically obese mice (ob/ob) and rats (fa/fa) / D. L. Margules, B. Moisset, M. J. Lewis et al. // Science. – 1978. – Vol. 202, № 4371. – P. 988–991.

43. *Hoebel B. G.* Brain neurotransmitters in food and drug reward / B. G. Hoebel // Am. J. Clin. Nutr. – 1985. – Vol. 42, Suppl. 5. – P. 1133–1150.

44. *Morley J. E.* Involvement of dynorphin and the kappa opioid receptor in feeding / J. E. Morley, A. S. Levine // Peptides. – 1983. – Vol. 4, № 6. – P. 797–800.

45. Effects of intracerebroventricular injection of dynorphin, leumorphin and alpha neo–endorphin on operant feeding in pigs / B.A. Baldwin, C. de la Riva, I. S. Ebenezer // Physiol. Behav. – 1990. – Vol. 48, № 6. – P. 821–824.

46. Endomorphins have orexigenic and anxiolytic activities in mice / A. Asakawa et al. // Neuroreport. – 1998. – Vol. 9, № 10. – P. 2265–2267.

47. Oxytocin deficiency mediates hyperphagic obesity of Sim1 haploinsufficient mice / B. M. Kublaoui et al. // Mol. Endocrinol. – 2008. – Vol. 22, № 7. – P. 1723–1734.

48. Central administration of substance P inhibits feeding behavior in chicks / T. Tachibana, M.S. Khan, K. Matsuda et al. // Horm. Behav. – 2010. – Vol. 57, № 2. – P. 203–208.

49. Nesfatin-1: an overview and future clinical application / H. Shimizu, S. Oh-I, S. Okada, M. Mori // Endocr. J. – 2009. – Vol. 56, № 4. – P. 537–543.

50. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa / A. Stengel, M. Goebel, I. Yakubov et al. // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150, № 1. – P. 232–238.

51. Brainstem mechanisms integrating gut-derived satiety signals and descending forebrain information in the control of meal size / H. R. Berthoud et al. // Physiol. Behav. – 2006. – Vol. 89, № 4. – P. 517–524.

52. Neuroendocrine control of food intake / E. Valassi, M. Scacchi, F. Cavagnini // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 158–168.

53. Central nervous system regulation of adipocyte metabolism / R. Nogueiras et al. // Regul. Pept. – 2008. – Vol. 149, № 1–3. – P. 26–31.

54. *Марьянович А. Т.* Нейропептиды и гематоэнцефалический барьер / А.Т. Марьянович, Е.Л. Поляков // Успехи физиологических наук. – 1991. – Т. 22, № 2. – С. 33–51.

55. The regulation of feeding: a cross talk between peripheral and central signalling / L. Brunetti et al. // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. 201–212.

56. *Meister B.* Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight / B. Meister // Physiol. Behav. – 2007. – Vol. 92, № 1–2. – P. 263–271.

57. *Stanley B. G.* Neuropeptide Y: stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus / B. G. Stanley, S. F. Leibowitz // Life Sci. – 1984. – Vol. 35, № 26. – P. 2635–2642.

УДК: 616.36-003.826-053.2/.6:616-008.9 © Новикова В. П., 2010

ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ В СТРУКТУРЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

PROPAEDEUTICS WITH THE COURSE OF GENERAL CARE OF CHILDREN

Новикова В. П.

Novikova V. P.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия
St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, Russia

Цель работы – обзор публикаций, посвященных клинической картине и диагностике жирового гепатоза у детей и подростков, а также его взаимосвязи с метаболическим синдромом. С помощью электронных баз MEDLINE и SciELO с использованием ключевых слов: «метаболический синдром», «жировой гепатоз», «дети» – найдено 220 оригинальных статей, из которых для обзора отобраны 92. Описаны клинические данные и диагностические критерии жирового гепатоза у детей.

Ключевые слова: метаболический синдром, жировой гепатоз, дети.

This article reviews clinical and diagnostic aspects of non-alcoholic fatty liver disease and its relation to metabolic syndrome in children and adolescents. An on-line search was carried out of original articles in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases, using the following key words: «hepatic steatosis», «non-alcoholic fatty liver diseases», «children», «adolescents» and «metabolic syndrome» in English. 220 articles were initially selected, after reading this was narrowed down to 92. Clinical signs and diagnostic criteria of non-alcoholic fatty liver disease in children are described.

Key words: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty-liver disease, children.

Под жировым гепатозом (жировая дистрофия печени, неалкогольное жировое повреждение печени) в индустриально развитых странах подразумевают ряд заболеваний печени, не включающих гепатиты алкогольной или вирусной этиологии. Это клинико-патологическое состояние, характеризующееся нарушением функции печени и повреждением ее ткани, подобному при алкогольной болезни печени, но развивающееся у непьющих людей [1–4]. С 2003 г. Конференция американской Ассоциации для исследования болезней печени определяет жировой гепатоз при накоплении липидов в виде триглицеридов в печени сверх 5–10% ее массы или наличии более чем 5% гепатоцитов, содержащих депозиты липидов (гистологически) [4]. Морфологическая картина варьирует от простого макровезикулярного стеатоза, который может быть идентифицирован при ультразвуковом (УЗИ) или лабораторном исследовании, до стеатогепатита, фиброза и цирроза печени [5, 6].

Неалкогольная жировая болезнь печени наиболее характерна для пациентов с ожирением [2, 5] и ассоциирована с метаболическими нарушениями разной степени выраженности, такими как дислипидемия, гипертензия и гипергликемия [1, 5, 7, 8]. В последние годы обнаружено, что в основе жирового гепатоза, как и других проявлений метаболического синдрома (МС), лежит инсулинорезистентность [5, 6, 9, 10].

Интерес к ранней диагностике жирового гепатоза у детей и подростков обусловлен ростом частоты ожирения в этой популяции [11, 12], а также тем, что в этой возрастной группе, в отличие от взрослых, развитие жирового гепатоза и метаболического синдрома может быть предотвращено или замедлено, так как процессы репарации в молодом возрасте протекают более активно, чем в зрелом [6].

Критерии диагностики метаболического синдрома у детей. Для диагностики метаболического синдрома у детей в разное время были предложены различные критерии [13–17]. ATP III критерии 1 (критерии III отчета образовательной программы США по холестерину, 2001) включали три и более из следующих показателей: уровень триглицеридов в крови ⩾110 мг/дл, уровень липопротеидов высокой плотности ⩽40(мг/дл), систолическое или диастолическое артериальное давление ⩾90 центилей, гликемия натощак ⩾110 мг/дл и окружность живота ⩾90 центилей [17]. Модифицированные критерии NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) включали три и более из следующих показателей: уровень триглицеридов в крови ⩾90 центилей, уровень липопротеидов высокой плотности ⩽10 центилей, систолическое или диастолическое артериальное давление ⩾90 центилей, гликемия натощак ⩾110 (мг/дл) и окружность живота ⩾90 центилей [16]. Модифицированные ATP крите-

рии III-2 включали три и более из следующих показателей: уровень триглицеридов в крови ⩾90 центилей, уровень липопротеидов высокой плотности ⩽40 мг/дл, систолическое или диастолическое артериальное давление > 95 центилей, гликемия натощак >100 (мг/дл) и окружность живота ⩾90 центилей [15]. Распространенность метаболического синдрома у детей и подростков на основании этих критериев уже изучена и описана в литературе (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность метаболического синдрома у детей и подростков

Автор	Год	Число обследованных	Диагностические критерии	Частота МС
Cook и соавт.	2003	2430	ATP III критерии 1	28,7%
Cruz и соавт.	2004	1960	NHANES критерии	30,0%
Agirbasli и соавт.	2006	1385	ATP III критерии 2	21,0%
Kim и соавт.	2007	1317 в 1998	ATP III критерии 1	6,8% в 1998
		848 в 2001		9,2% в 2001

В 2007 году Международная федерация диабета (IDF) предложила единые критерии для унифицирования диагностики метаболического синдрома у детей в разных странах. Принято считать, что у детей в возрасте между 6 и 10 годами, имеющих окружность живота, равную или больше 90 центилей по полу и возрасту, метаболический синдром можно предполагать при наличии семейного анамнеза метаболического синдрома, артериальной гипертензии, ишемической болезни или ожирения. Для возрастной группы 10–15 лет приняты следующие критерии диагностики: ассоциация окружности живота ⩾90 центилей по полу и возрасту с одним или двух из следующих критериев: увеличение триглицеридемии (>150 мг/дл), снижение уровня липопротеидов высокой плотности ⩽40 мг/дл, систолическое артериальное давление ⩾130 мм рт. ст. или диастолическое ⩾85 мм рт. ст., гликемия натощак ⩾100 мг/дл. Для подростков 16 лет и старше рекомендовано использовать те же критерии, что и у взрослых [18].

Факторы развития жирового гепатоза. Причины развития жирового гепатоза хорошо изучены. Это заболевания желудочно-кишечного и билиарного трактов, ожирение, обходной кишечный анастомоз, длительное парентеральное питание, сахарный диабет 2-го типа, синдром мальдигестии и мальабсорбции, глютеновая энтеропатия, болезнь Вильсона–Коновалова и некоторые другие генетически обусловленные заболевания, воздействие некоторых препаратов (кортикостероиды, эстрогены, тетрациклины и др.) бактериальные инфекции, вирусы, системные заболевания, ряд других болезней и состояний (строгое вегетарианство и др.) [19, 20]. К эндогенным факторам развития жирового гепатоза относят влияние инсулинорезистентности, усиление периферического липолиза, захват жирных кислот печенью из кровотока, усиленный синтез жирных кислот и/или их этерификация, снижение β-окисления и утилизация жирных кислот гепатоцитами, возрастание синтеза липопротеидов низкой плотности, угнетение процессов окисления жирных кислот в митохондриях, функциональная печеночная недостаточность и нарушение секреции липопротеидов из гепатоцитов, снижение синтеза и/или дефицит белка в гепатоцитах [3, 20–29]. К экзогенным факторам относят чрезмерное поступление из кишечника в гепатоциты продуктов гидролиза липидов (жиров и жирных кислот), превышающее способность гепатоцитов к секреции липидов, что и приводит к депонированию жира, низкая физическая активность и избыточный бактериальный рост в кишечнике [24, 30].

Связь метаболического синдрома и жирового гепатоза. Эволюция стеатоза печени в стеатогепатит, прогрессирующий фиброз и цирроз печени – результат многочисленных метаболических отклонений, которые могут произойти в генетически предрасположенном организме. Хотя все метаболические маршруты еще точно не известны, последовательность событий, признаваемых большинством исследователей, такова: ожирение, увеличение уровня свободных жирных кислот, связанное с генетической предрасположенностью, инсулинорезистентность, накопление жира в гепатоцитах, повреждение гепатоцитов, характеризующееся как стеатогепатит, прогрессирование гистологических воспалительных изменений, портальный фиброз и цирроз печени [31].

Процесс начинается с развития ожирения, которое действует как инициирующий агент, вызывая увеличение продукции медиаторов острой фазы воспаления, включая фактор некроза опухолей (TNF-α) и интерлейкин-6 (IL-6). На фоне повышения поступления макронутриентов и степени ожирения активизируются воспалительные сигнальные молекулы в клетках, поскольку увеличение потребления жира и глюкозы вызывает воспаление через развитие

окислительного стресса [26, 27, 32, 33]. Нарастает выработка провоспалительных цитокинов, которые наряду с реактивными формами кислорода, дикарбоксильными кислотами и дериватами микросомального окисления способствуют разобщению процессов окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ и в конечном итоге некрозу и апоптозу гепатоцитов [29, 34, 35].

Доказана первостепенная роль митохондриальной дисфункции в развитии жирового гепатоза. Митохондриальная дисфункция может не только обусловливать нарушение β-окисления жирных кислот, но также приводить к увеличению продукции свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, что способствует поддержанию воспалительного и фиброзного процессов в печени — основных признаков прогрессирования жирового гепатоза [32]. Причиной повреждения биологических мембран, некроза клеток и нарушения функций печени может быть перекисное окисление липидов. Альдегиды – продукты перекисного окисления липидов – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Действие продуктов окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функции звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия фиброгенез–фибролиз [32, 36, 37].

При чрезмерном увеличении массы жировой ткани (особенно ее висцерального пула) нарушается баланс медиаторов, регулирующих чувствительность рецепторов к инсулину: резистина, способствующего развитию инсулинорезистенстности, адипонектина (антагониста резистина), лептина (активатора β-окисления жирных кислот) и др. Как один из важных механизмов инсулинорезистентности рассматривают фосфорилирование инсулинового рецептора первого типа, опосредованное действием ФНОα [32, 38, 39].

Как только развивается инсулинорезистентность, повышается концентрация жирных кислот за счет печеночного неолипогенеза и избытка жирных кислот, которые поступают в печень из плазмы, несущей хиломикроны из кишечника [35, 40] при диете, богатой жирами. Гиперинсулинемия приводит не только к стеатозу печени, но и связана с прогрессированием болезни к стеатогепатиту и циррозу [20, 33]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что высокие уровни инсулина и глюкозы в сыворотке могут стимулировать экспрессию фактора роста соединительной ткани, что приводит к фиброзу печени [41].

Причины инсулинорезистентности недостаточно изучены. В большей части случаев отчетливо прослеживается влияние наследственных факторов.

Выделены группы генов, ответственных за предрасположенность к инсулинорезистентности и жировому гепатозу: гены субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β3-адренорецептор ов(Trp64Arg (W/R) полиморфизм гена β3-AR), разобщающего протеина (UCP-1), а также с молекулярными дефектами белков, передающих сигналы инсулина (Rad<белок, транспортеры глюкозы GLUT-1, GLUT-2, GLUT-4).гены, регулирующие процессы окисления жирных кислот, окислительное равновесие в клетке, экспрессию провоспалительного цитокина – ФНОα. и др. [8, 41]. Предполагается, что совокупность разных генетических факторов определяет склонность к поражению печени при метаболическом синдроме. У разных больных, при действии одних и тех же факторов риска, могут быть разные варианты: у одних только стеатоз, а у других быстро развивается стеатогепатит, фиброз и цирроз печени [26, 42].

Теория внутриутробного программирования Баркера предполагает, что задержка внутриутробного развития плода приводит в дальнейшем к метаболическим расстройствам, ассоциированным с метаболическим синдромом во взрослом возрасте [43–47].

Обсуждается также роль экзогенных факторов (гиподинамия, избыточное потребление пищи, богатой жирами и углеводами, стресс, курение), стимулирующих появление и прогрессирование инсулинорезистентности [13, 15, 20, 45, 48].

Распространенность жирового гепатоза у детей. Первое описание жирового гепатоза у детей принадлежит Моран и соавт. [49], которые в 1983 году обнаружили фиброз печени и изменение ее функции у трех детей с ожирением. С 1984 г. описано большое количество случаев этого заболевания у детей, страдающих избыточной массой тела или ожирением [28, 41, 42, 50–52]. Сведения о частоте жирового гепатоза, по данным исследований, проведенных с 2000 года, противоречивы (табл. 2).

По мнению большинства исследователей, значительный разброс показателей обусловлен трудностью диагностики жирового гепатоза у детей, у которых используются, в основном, неинвазивные методы [20, 53].

J. B. Schwimmer и соавт. [54] в 2006 году изучено 742 аутопсии печени от детей и молодых людей в возрасте между 2 и 19 годами. Общая частота жирового гепатоза по данным морфологического исследования, составила 9,6%, при избыточной массе тела – 16%, при ожирении – 38%. Авторы заключают, что дети и молодые люди с избыточной массой тела или ожирением составляют 81% случаев жирового гепатоза.

Таблица 2

Распространенность жирового гепатоза у детей и подростков с ожирением

Авторы	Страна	Год	Число обследованных	Диагностические критерии	Распространенность
G. Guzzaloni и соавт. [55]	Италия	2000	375	Ультразвуковые	42%
D. F. Chan и соавт. [56]	Китай	2004	84	Увеличение АЛТ	24%
C. C. Zou и соавт. [39]	Китай	2005	113	Увеличение АЛТ	55,7%
M. V. Louthan и соавт. [57]	США	2005	181	Увеличение АЛТ	8%
J. B. Schwimmer и соавт. [58]	США	2005	127	Увеличение АЛТ	23%
J. Flores-Calderon и соавт. [59]	Мексика	2005	80	Увеличение АЛТ	42%
A. Sartorio и соавт. [60]	Италия	2006	268	Уровень АЛТ	44%
D. Papandreou и соавт. [61]	Греция	2006	43	Ультразвуковые	41,8%
J. F. Fu и соавт. [62]	Китай	2006	123	Увеличение АЛТ	44%
J. B. Schwimmer и соавт. [47]	США	2006	320	Гистологические	38%

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Клиническая картина и диагностика жирового гепатоза у детей. Клиническая картина заболевания неспецифична. Дети могут предъявлять жалобы на боли в животе, частота которых, по данным разных авторов, составляет от 42% до 59% [50, 63, 64]. Характерен семейный анамнез, наличие ожирения, гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа у ближайших родственников [58]. Типичным признаком является ожирение, его частота составляет 83% [42]. При обследовании может выявляться гепатомегалия (до 44%), однако в начальных стадиях болезни она, как правило, не диагностируется [42, 57]. Присутствие acantosis nigricans (гиперпигментация кожи шеи и подмышек, связанная с наличием гиперинсулинемии) обнаруживается в 37% случаев жирового гепатоза [42, 50].

Большинство исследователей сообщают о превалировании мальчиков среди больных детей с жировым гепатозом. В исследовании, использующем аспартатаминотрансферазу как серологический маркер гепатоза, жировой гепатоз выявлен у 47% мальчиков и только у 7% девушек [65]. Исследование Сан-Диего, проведенное на аутопсийном материале, обнаружило жировой гепатоз у 10,5% мальчиков, по сравнению с 7,4% у девушек [20].

Средний возраст появления жирового гепатоза – от 11,6 до 13,5 лет, хотя заболевание может быть диагностировано и у детей двухлетнего возраста. Однако более типичен жировой гепатоз для подростков, вследствие действия половых гормонов и инсулинорезистентности [50, 64, 66].

Золотым стандартом диагностики жирового гепатоза является биопсия печени [67]. Морфологическая картина жирового гепатоза характеризуется крупнокапельным стеатозом преимущественно в 3-й зоне ацинуса в сочетании с отсутствием или минимальным количеством телец Маллори (меньшим, чем при алкогольном стеатогепатите), повреждением (баллонная дистрофия) гепатоцитов и лобулярным воспалением (более выраженным, чем портальное), представленным полиморфно-ядерными лейкоцитами и мононуклеарами [3, 63]. В то же время у детей гистологическая картина при жировом гепатозе отличается от таковой у взрослых (табл. 3) [53].

Таблица 3

Гистологические изменения в печени у детей и подростков в сравнениями с показателями у взрослых (по D. Papandreou и соавт., 2007)

Гистологические признаки	Дети и подростки	Взрослые
Стеатоз	Намечающийся	Характерен
Набухание (баллонизация) гепатоцитов	Нет	Характерно
Гиалиновые тельца Мэллори	Нет	Характерны
Нейтрофильная инфильтрация	Портальная (от умеренной до выраженной)	Дольковая (незначительная)
Перицеллюлярный фиброз	Отсутствует или только портальный	Перисинусоидальный или перицентральный

Описаны два гистологических типа жирового гепатоза у детей, в зависимости от интенсивности баллонизации гепатоцитов, перисинусоидального фиброза, стеатоза, воспаления и портального фиброза. Первый тип характеризуется наличием стеатоза с баллонизацией гепатоцитов или перисинусоидальным фиброзом, но без портальных изменений. Второй тип, стеатоз, характеризуется воспалением или портальным фиброзом в отсутствие перисинусоидального фиброза и баллонизации гепатоцитов [28]. Оба типа имеют эпидемиологические различия. Первый тип чаще встречается у мальчиков раннего возраста, имеющих выраженное ожирение, выходцев из Азии, Испании и Латинской Америки [42, 63]. У девушек этот тип чаще выявляется в течение препубертата, в то время как второй тип чаще отмечается после менархе. Отмечено, что второй тип не исключителен для детей, такие же изменения встречаются у взрослых с высокой степенью ожирения [17, 58].

Несмотря на высокую диагностическую значимость, биопсия печени используется далеко не всегда, так как процедура является инвазивной и может сопровождаться рядом осложнений. В клинической практике диагноз жирового гепатоза чаще устанавливают при наличии у пациента ожирения, связанного с инсулинорезистентностью, повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови и наличии ультразвуковых признаков жирового гепатоза [55, 66].

В качестве скринингового метода предлагается ультразвуковое исследование печени. К ультразвуковым признакам жирового гепатоза относят гиперэхогенность («яркость») ткани печени в сравнении с почечной паренхимой (очаговую или диффузную), сниженную визуализацию печеночных сосудов и диафрагмы, увеличение размеров печени, бедность печеночной архитектоники, ослабление ультразвуковой волны, наличие локальных геометрических изображений, свидетельствующих о локальном накоплении жира в печени [34, 69, 70].Чувствительность УЗИ печени в обнаружении стеатоза составляет 67–84%, специфичность – 77–100% для выраженного стеатоза (более 30% жира в печени) и гораздо меньше для ранних стадий заболевания [67]. Эластография повышает возможности УЗИ в диагностике жирового гепатоза [35].

Для диагностики ранних стадий (более 5% жира в печени) в 2009 г. предложен гепаторенальный сонографический индекс, в норме равный 1,49 (отношение между средним уровнем яркости в области печени и почек); его чувствительность составляет 90%, специфичность – 90% [71].

Компьютерная томография (КТ) при неконтрастном исследовании выявляет участки жирового гепатоза как участки пониженной рентгеноплотности, которые видны более четко, если вокруг них расположена неизмененная паренхима печени. К признакам жирового гепатоза также относятся следующие: рентгеноплотность на 10 HU ниже, чем рентгеноплотность селезенки (в норме рентгеноплотность на 8 HU больше, чем у селезенки) и рентгеноплотность <48 или HU <40 HU при выраженном стеатозе (жира более 30%). Контрастное исследование показано для дифференциальной диагностики с опухолями. При жировом гепатозе можно увидеть кровеносные сосуды печени, которые выделяются на фоне измененной паренхимы печени. Они пересекают области сниженной рентгеноконтрастности, чего не наблюдается при наличии злокачественных новообразований. При контрастном исследовании различия с селезенкой не столь отчетливы [72–76].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) жировая ткань обычно выглядит яркой при визуализации в режиме Т1 и темной при визуализации в режиме Т2. Очаговая жировая инфильтрация печени, в отличие от подкожного отложения жира, обычно не вызывает значительных изменений сигнала. Специальная магнитно-резонансная томография с подавлением сигнала от жировой ткани (спектроскопия, химическая визуализация) более чувствительный метод, чем обычное сканирование в режимах Т1 и Т2. При использовании этих методов жировая инфильтрация печени выявляется в виде участков, характеризующихся пониженной интенсивностью сигнала по сравнению с неизмененной тканью печени [77–81]. Сравнение всех трех методов визуализации печени показывает, что ультразвук является самым чувствительным для обнаружения диффузного стеатоза, в то время как локальный стеатоз лучше диагностируется при КТ и МРТ [51, 63, 82, 83]. Следует отметить, что ни один из методов визуализации не является абсолютным для отличия стеатоза от стеатогепатита и цирроза. В случае стойких изменений, не изменяющихся в процессе лечения, для уточнения диагноза рекомендуют проводить биопсию печени [67].

Из лабораторных тестов для диагностики жирового гепатоза у детей чаще всего используется определение уровня АЛТ в крови [6, 10, 54, 84]. Этот тест, как и УЗИ, не позволяет отличить стеатоз от стеатогепатита и цирроза печени [10].

Альтернативой пункционной биопсии печени может рассматриваться комплекс биохимических тестов ФиброТест, АктиТест, СтеатоТест, ЭшТест [85, 86]. ФиброТест позволяет установить стадию фиброза печени (F0, F1, F2, F3, F4). Он основан на выявлении в крови 6 специфических протеинов. Согласно этому тесту показатели фиброза измеряются от 0,00 до 1,00. Если

значения показаний средние (от 0,10 до 0,60), то необходимость биопсии остается для уточнения стадии фиброза. Если значения более высокие и более низкие, то биопсия не нужна, диагноз можно устанавливать по ФиброТесту. АктиТест позволяет установить степень некровоспалительного процесса в печени по международной общепринятой системе METAVIR (A0, A1, A2, A3). Это обеспечивает легкую и универсальную интерпретацию врачом результатов исследования. СтеатоТест назначается для уточнения степени выраженности стеатоза печени. ЭшТест обеспечивает врача важной информацией о характере течения и степени выраженности алкогольного стеатогепатита у злоупотребляющих алкоголем. Комбинации биохимических показателей в предлагаемых тестах и их референтные значения представлены в табл. 4.

Диагноз жирового гепатоза требует также тщательного изучения анамнеза и проведения серологических тестов для исключения других хронических болезней печени, включая гепатиты вирусной этиологии, болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит α_1-антитрипсина, аутоиммунный гепатит, а также исключения приема гепатотоксичных препаратов и алкоголя, длительного парентерального питания и других причин [17, 19, 21].

Таблица 4

Комбинации биохимических показателей в тестах, альтернативных биопсии печени, и их референтные значения

Биохимические показатели	ФиброТест	АктиТест	ФиброМАКС	Референтные значения
α_2-Макроглобулин	•	•	•	1,11–2,66 г/л
Гаптоглобин	•	•	•	0,41–2,09 г/л
Аполипопротеин А1	•	•	•	М. – 0,9–1,7 г/л Ж. – 1,07–2,14 г/л
ГГТ (гаммаглутамил-транспептидаза)	•	•	•	М – 11 МЕ/л Ж – 7–32 МЕ/л
Общий билирубин	•	•	•	3,4–20,5 ммоль/л
АЛТ		•	•	10–40 МЕ/л
АСТ			•	10–40 МЕ/л
Глюкоза крови (натощак)			•	3,9–6,1 ммоль/л
Триглицериды			•	М – 0,45–1,82 ммоль/л Ж – 0,40–1,54 ммоль/л
Общий холестерин			•	3,1–5,2 ммоль/л

Заключение. Жировой гепатоз, связанный с ожирением, является самым частым вариантом жирового гепатоза у детей. В настоящее время он идентифицируется во все более и более раннем возрасте. И без того потенциально обратимый, в случае ранней диагностики жировой гепатоз у детей имеет хороший прогноз. Необходима настороженность педиатров в плане этого заболевания и ассоциированного с ним метаболического синдрома, широкое использование таких скрининговых методов, как измерение окружности живота и УЗИ печени.

Ранний диагноз может также мотивировать пациентов изменить образ жизни. Предотвращение ожирения в детстве должно быть задачей педиатра и включать контроль индекса массы тела с начала беременности и принятие профилактических мер. Внутриутробные факторы – важные детерминанты компонентов метаболического синдрома, и есть свидетельство, что они затрагивают развитие и функционирование печени.

Знание этиопатогенеза жирового гепатоза и метаболического синдрома и связанных с ними диагностических критериев, у детей и подростков поможет педиатру в ранней диагностике и предотвращении этих болезней в детстве и юности, таким образом обеспечивая пациентам лучшее качество жизни.

Литература

1. *Лазебник Л. Б.* Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.

2. *Angulo P.* Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1221–1231.

3. Fatty liver disease in children / A. W. Marion, A. J. Baker, A. Dhawan // Arch. Dis. Childhood. – 2004. – Vol. 89. – P. 648–652.

4. *Neuschwander-Tetri B. A.* Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference / B. A. Neuschwander-Tetri, S. H. Caldwel // Hepatology. – 2003. – Vol. 37. – P. 1202–1219.

5. *Jiang J.* Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome / J. Jiang, N. Torok // Metabolic Syndrome and Related Disorders. – 2008. – March. – P. 1–7.

6. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents /

R. S. Strauss, S. E. Barlow, W. H. Dietz // J. Pediatr. – 2000. – Vol. 136. – P. 727–733.

7. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения / Е. А. Одуд, О. В. Бородина, А. В. Тимофеев // Фарматека. – 2003. – № 8. – С. 18–21.

8. Метаболический синдром у детей / П. А. Синицын, М. Ю. Щербакова, В. И. Ларионова, Е. Е. Петряйкина // Педиатрия. – 2008. – № 5. – С. 124–127.

9. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease / F. Bugianesi, A. J. McCullough, G. Marchesini // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 987–1000.

10. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review / D. A. Sass, P. Chang, K. B. Chopra // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50. – P. 171–180.

11. IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health / T. Lobstein, L. Baur, R. Uauy // Obes. Rev. – 2004. – Vol. 5. – P. 4–104.

12. *Lobstein T.* Prevalence of overweight among children in Europe / T. Lobstein, M.-L. Frelut // Obes. Rev. – 2003. – Vol. 4. – P. 195–200.

13. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков / Н. В. Болотова, С. В. Лазебникова, А. П. Аверьянов // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 35–39.

14. Метаболический синдром у детей и подростков / под ред. Л. В. Козловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 96 с.

15. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescent / M. Agirbasli, S. Cakir, S. Ozme, G. Ciliv // Metabolism. – 2006. – Vol. 55. – P. 1002–1006.

16. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity / M. L. Cruz, M. J. Weigsensberg, T. T. K. Huang et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2004.– Vol. 89. – P. 108–113.

17. Prevalence of the metabolic syndrome in Korean adolescents aged 12-19 years from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 1998 and 2001 / H. M. Kim, J. Park, H. S. Kim, D. H. Kim // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 75. – P. 111–114.

18. IDF (International Diabetes Federation). The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. – Brussels: IDF, 2007. – 24 p.

19. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti et al. // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 44–52.

20. Prevalence of fatty liver in children and adolescents / J. B. Schwimmer, R. Deutsch, T. Kahen et al. // Pediatr. – 2006. – Vol. 118. – P. 1388–1393.

21. Дислипидемии у детей и подростков с хроническим гастродуоденитом / В. П. Новикова, М. Ю. Комиссарова, Е. Ю. Калинина // Terra Medica nova. – 2007. – № 2. – С. 36–39.

22. Subcutaneous fat in normal diseased states. Adipogenesis: from stem cell to fat cell / M. M. Avram, A. S. Avram, W. D. James // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 56. – P. 472–492.

23. *Dietz W. H.* Overweight children and adolescents / W. H. Dietz, T. N. Robinson // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 2100–2109.

24. Relationships between dietary fat, body fat, and serum lipid profile in prepubertal children / M. Garemo, R. A. Lenner, B. Strandvik // Acta Paediatr. – 2007. – Vol. 96, № 2. – P. 266–272.

25. Nonalcoholic fatty liver disease: natural history, pathogenesis and treatment / N. C. Mc Avoy, J. W. Ferguson, I. W. Campbell, P. C. Hayes // Br. J. Diabetes. Vasc. Dis. – 2006. – Vol. 6. – P. 251–260.

26. *McCullough A. J.* Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis / A. J. Mc Cullough // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40, Suppl. 1. – P. 17–29.

27. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / N. M ndez-S nchez, M. Arrese, D. Zamora-Vald s, M. Uribe // Liver Int. – 2007. – Vol. 27. – P. 423–433.

28. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / J. B. Schwimmer, C. Behling, R. Newbury et al. // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 641–649.

29. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum fatty acids independent of obesity in normal men / A. Seppala-Lindros, S. Vehkavaara, A. M. Hakinen et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 3023–3028.

30. In uence of television viewing and physical activity on the metabolic syndrome in Australian adults / D. Dunstan, J. Salmon, N. Owen et al. // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48. – P. 2254–2261.

31. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients / T. J. Hsiao, J. C. Chen, J. D. Wang // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2004. – Vol. 28. – P. 167–172.

32. The role of oxidative stress and NF-kB activation in late diabetic complications / A. K. Mohamed, A. Bierhaus, S. Schiekofer et al. // BioFactors. – 1999. – Vol. 10. – P. 157–167.

33. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / K. Qureshi, G. A. Abrams // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 3540–3553.

34. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver / S. Strauss, E. Gavish et al. // A. J. R. – 2007. – Vol. 189. – P. 320–323.

35. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: US-based Acoustic Radiation Force Impulse Elastography M. Yoneda, K. Suzuki et al. // Radiology. – 2010. – 10091662: Published online, June 7. – 2010, doi:10. l148/radk>l.10091662

36. *Brunt E. M.* Pathology of fatty liver disease / E. M. Brunt // Mod. Pathol. – 2007. – Vol. 20. – S. 40–48.

37. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National heart, Lung, and blood Institute scientific statement / S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2555–2580.

38. *Parekh S.* Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implications for nonalcoholic fatty liver disease / S. Parekh, F. A. Anania // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 132. – P. 2191–2207.

39. Serum adiponectin, resistin levels and nonalcoholic fatty liver disease in obese children / C. C. Zou, L. Liang, F. Hong et al. // Endocr. J. – 2005. – Vol. 52. – P. 519–524.

40. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver / J. D. Horton, J. L. Goldstein, M. S. Brown // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109. – P. 1125–1131.

41. Liver pathology and metabolic syndrome X in severe obesity / P. Marceau, S. Biron, F. S. Hould et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 1513–1517.

42. *Rashid M.* Nonalcoholic steatohepatitis in children / M. Rashid, E. A. Roberts // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2000. – Vol. 30. – P. 48–53.

43. *Barker D. J. P.* The developmental origins of insulin resistance / D. J. P. Barker // Horm Res. – 2005. – Vol. 64, Suppl. 3. – P. 2–7.

44. *Bateson P.* Fetal experience and good adult design / P. Bateson // Int. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 30. – P. 928–34.

45. *Ong K. K.* Size at birth, postnatal growth and risk of obesity / K. K. Ong // Horm. Res. – 2006. – Vol. 65, Suppl. 3. – P. 65–69.

46. Evolutionary origins of insulin resistance: a behavioral switch hypothesis / M. G. Watve, C. S. Yajnik // BMC Evolutionary Biol. – 2007. – Vol. 7. – P. 61–74.

47. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypoteses / R. A. Waterland, K. B. Michels // Annu. Rev. Nutr. – 2007. – Vol. 27. – P. 363–388.

48. Ожирение у подростков / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов, Л. А. Чернова, А. Ю. Бельгов. – 2-е изд. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 216 с.

49. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction / J. R. Moran, F. K. Grishan, S. A. Halter, H. L. Greene // Am. J. Gastroenterol. – 1983. – Vol. 78. – P. 374–377.

50. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study / A. Baldrigde, A. R. Perez-Athayde, F. Graeme-Cook et al. // J. Pediatr. – 1995. – Vol. 127. – P. 700–704.

51. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children / T. Kawasaki, N. Hashimoto, T. Kikuchi et al. //J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1997. – Vol. 24. – P. 317–321.

52. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey / K. Tominaga, J. H. Kurata, Y. K. Chen et al. // Dig. Dis. Sci. – 1995. – № 40. – P. 2002–2009.

53. Update on nonalcoholic fatty liver disease in children / D. Papandreou, I. Rousso, I. Mavromichalis // Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 26. – P. 409–415.

54. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease Metabolism / S.-Y. Oha, Y.-K. Choa, M.-Su Kanga et al. // Clinical. and Experimental. – 2006. – Vol. 55. – P. 1604–1609.

55. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test / G. Guzzaloni, G. Grugni, A. Minocci et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2000. – Vol. 24. – P. 772–776.

56. Hepatic steatosis in obese Chinese children / D. F. Chan, A. M. Li, W. C. Chu et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2004. – Vol. 28. – P. 1257–1263.

57. Decreased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in black obese children / M. V. Louthan, J. A. Theriot, E. Zimmerman et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2005. – Vol. 41. – P. 426–429.

58. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents / J. B. Schwimmer, N. Mc Greal, R. Deutsch et al. // Pediatr. – 2005. – Vol. 115. – P. 561–565.

59. Frequency of increased aminotransferases levels and associated metabolic abnormalities in obese and overweight children of an elementary school in Mexico City / J. Flores-Calderon, R. A. Gomez-Diaz, G. Rodriguez-Gomez, S. Moran-Villota // Ann Hepatol. – 2005. – Vol. 4. – P. 279–283.

60. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children / A. Sartorio, A. Del Col, F. Agosti et al. // Eur. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 61. – P. 877–883.

61. Is non-alcoholic fatty liver disease in obese children associated with lipid profile and anthropo-metric measurements? / D. Papandreou, I. Rousso, V. Bouzouki et al. // Eur. e-J. Clin. Nutri. Metab. – 2006. – Vol. 1. – P. 239.

62. Nonalcoholic steatohepatitis in obese children: the prevalence and possible mechanism / J. F. Fu, L. Liang, C. L. Wang et al. // Zhejiang Da Xue Xue Bao YiXue Ban. – 2006. – Vol. 35. – P. 64–68.

63. *Roberts E. A.* Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a growing problem? / E. A. Roberts // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46. – P. 1133–1142/6.

64. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / J. B. Schwimmer, R. Deutsch, J. B. Rauch et al. // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 143. – P. 500–505.

65. Population prevalence of pediatric fatty liver disease / T. Kahen, J. Schwimmer, J. Lavine et al. // Gastroenterol. – 2004. – Vol. 126. – A753-A754.

66. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research / H. M. Patton, C. Sirlin, C. Behling et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006. – Vol. 43. – P. 413–427.

67. *Hüscher S. G.* Role of biopsy in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease / S. G. Hüscher // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 16. – P. 1107–1115.

68. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children / A. Kinugasa, K. Tsunamoto, N. Furukawa et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1984. – Vol. 3. – P. 408–414.

69. The accuracy of ultrasound in the detection of fatty infiltration of the liver / K. J. Foster, K. C. Dewbury, A. H. Griffith, R. Wright // Br. J. Radiol. – 1980. – Vol. 53. – P. 440–442.

70. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population / A. Franzese, P. Vajro, A. Argenziano et al. // Dig. Dis. Sci. – 1997. – Vol. 42. – P. 1428–32.

71. Diagnostic Value of a Computerized Hepatorenal Index for Sonographic Quantification of Liver Steatosis / M. Webb, H.Yeshua et al. // Am. J. Roentgenol. – 2009. – Vol. 192. – P. 909–914.

72. Computed tomography attenuation values in faitv fiver / G. M. Bydder, R. W. Chapman et al. // J. Comput. Tomogr. – 1981. – Vol. 5. – P. 33–35.

73. *Kodama Y.* Ng CS etai. Companson of CT methods for determining the fat content of the liver AJR / Y. Kodama // Am. J. Roentgenol. – 2007. – Vol. 188. – P. 1307–1312.

74. Unenhanced CT for Assessment of Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Liver Donors: Companson of Visual Grading with Liver Attenuation Index / S. W. Lee, S. H. Park et al. // Radiology. – 2007. – Vol. 244. – P. 479–485.

75. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors use of CT for quantitative and qualitative assessment / S. H. Park, P. N. Kim et al. // Radiology. – 2006. – Vol. 239. – P. 105–112.

76. Computed tomography in the diagnosis of fatty liven total lipid content and computed tomography number / Y. Yajima, T. Narui et al. // Tohoku J. Exp. Med. – 1982. – Vol. 136. – P. 337–342.

77. Pilot Study Assessing Differentiation of Steatosis Hepatis, Hepatic Iron Overload, and Combined Disease Using Two-Point Dixon MRI at 3 T: In Vitro and In Vivo Results of a 2D Decomposition Technique / D. T. Boll, D. D. Mann et al. // Am J. Roentgenol. – 2010. – Vol. 194. – P. 964–971.

78. Quantification of Liver Fat Content: Companson of Triple-Echo Chemical Shift Gradient-Echo Imaging and in Vivo Proton MR / B. Guiu, J.-M. Petit et al. // Spectroscopy. Radiology. – 2009. – Vol. 250. – P. 95–102.

79. Measurement of Hepatic Lipid: High-Speed T2-Corrected Multiecho Acquisition at 1H MR Spectroscopy – A Rapid and Accurate Technique / N. Pineda, P. Sharma et al. // Radiology. – 2009. – Vol. 252. – P. 568–576.

80. *Qayyum A.* Continuing Medical Education: MR Spectroscopy of the Liver Pnncipies and Clinical Applications / A. Qayyum // Radiographics. – 2009. – Vol. 29. – P. 1653–1664 (doi:10.1148/rg.296095520).

81. Advanced MR Methods for Assessment of Chronic Liver Disease / B. Taouli, R. L. Ehman et al. // Am. J. Roentgenol. – 2009. – Vol. 193. – P. 14–27.

82. Continuing Medical Education: Fatty Liver Imaging Patterns and Prffalls / O. W. Hamer, D. A. Aguirre et al. // Radiographics. – 2006. – Vol. 26. – P. 1637–1653 (doi:10.1148/rg.2660650G4).

83. Nonalcoholic Fatty Liver Disease / C. G. Lall, A. M. Aisen et al. // Am. J. Roentgenol. – 2008. – Vol. 190. – P. 993–1002.

84. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population / A. Suzuki, P. Angulo, Lymp J. et al. // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 64–71.

85. Biomarkers as a first-line estimate of injury in chronic liver diseases: time for a moratorium on liver biopsy? / T. Poynard, V. Ratziu, Y. Benhamou et al. // Gastroenterology – 2005. – Vol. 128. – P. 1146–1148 (author reply 1148).

86. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease BMC / V. Ratziu, J. Massard, F. Charlotte et al. // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 6. – P. 6.

87. Hepatic steatosis (fatty liver disease) in asymptomatic adults identified by unenhanced low-dose CT A.J.R / C. J. Bovce, P. J. Pickhardt et al. // Am. J. Roentgenol. – 2010. – Vol. 194, Suppl. 3. – P. 623–628.

88. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance / D. Festi, A. Colecchia, T. Sacco et al. // Obes. Rev. – 2004. – Vol. 5. – P. 27–42.

89. Non alcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome / G. Marchesini, M. Brizi, G. Bianchi et al. // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 1844–1850.

90. The epidemiology of obesity / C. L. Ogden, S. Z. Yanovski, M. D. Carroll, K. M. Flegal // Obes. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 132. – P. 2087–2102.

91. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis / V. Paradis, G. Perlemuter, F. Bonvust // Gastroenterol. – 2001. – Vol. 34. – P. 738–744.

92. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors use of CT for quantitative and qualitative assessment / S. H. Park, P. N. Kim et al. // Radiology. – 2006. – Vol. 239. – P. 105–112.

93. Obesity, inflammation, and insulin resistance / S. E. Shoelson, L. Herrero, A. Naaz // Gatroenterol. – 2007. – Vol. 132. – P. 2169–2180.

94. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding / S. P. Weisberg, D. Hunter, R. Huber et al. // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 115–124.

УДК 616-008.9:613.2

© Хорошилов И. Е., 2010

РОЛЬ ПИТАНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

ROLE OF NUTRITION IN PREVENTION AND TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME

Хорошилов И. Е.

Khoroshilov I. E.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия
St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia

В метаболический синдром включают сочетание висцерального (абдоминального) ожирения, гиперхолестеринемии, инсулинорезистентности и артериальной гипертензии. Факторами риска развития метаболического синдрома являются нерациональное и несбалансированное питание, гиподинамия, курение и алкоголизм, хронический психоэмоциональный стресс. Распространенность метаболического синдрома в ближайшие годы может принять характер эпидемии. Лечение метаболического синдрома традиционно предусматривает изменение образа жизни, отказ от вредных привычек, сбалансированное питание, снижение избыточной массы тела, нормализацию артериального давления. Лечебное питание предусматривает назначение гипокалорийных диет с пониженным содержанием животных жиров, холестерина и простых углеводов. В качестве варианта лечебной диеты могут использоваться смеси для энтерального питания.

Ключевые слова: метаболический синдром, лечебное питание, энтеральное питание, гипокалорийные диеты, питательные смеси.

Metabolic syndrome includes visceral (abdominal) obesity, hypercholesterinemia, insulin resistance, arterial hypertension. Risk factors for the development of metabolic syndrome are: overnutrition, nutritional imbalance, hypodynamia, smoking and alcoholism, chronic psychoemotional stress. In the nearest future metabolic syndrome may become epidemic. Traditionally treatment of metabolic syndrome provides for the lifestyle modification, abandoning of bad habits, balanced diet, reducing of overweight, normalization of arterial pressure. Dietotherapy provides for low-calorie diets with low content of animal fats, cholesterol and simple carbohydrates. As an alternative of clinical nutrition commercial enteral nutrition formulas can be used.

Key words: metabolic syndrome, dietotherapy, enteral nutrition, low-calorie diets, commercial formulas for enteral nutrition.

Понятие о метаболическом синдроме было сформулировано во второй половине XX века [1, 2]. На сегодняшний день под этим термином понимают сочетание висцерального (абдоминального) ожирения, гиперхолестеринемии, инсулинорезистентности и артериальной гипертензии. Ряд авторов также включают в это понятие нарушения пуринового обмена (гиперурикемию) и функции почек (микроальбуминурию), нарушения гемокоагуляции, поликистоз яичников.

Общепризнанными факторами риска развития метаболического синдрома являются нерациональное и несбалансированное питание, гиподинамия, курение и алкоголизм, хронический психоэмоциональный стресс.

В последние годы в экономически развитых странах метаболический синдром выявляется в среднем у 20–25% взрослого населения [3]. С учетом значительного возрастания числа лиц с избыточной массой тела и ожирением и связанного с этим повышенного риска развития сахарного диабета и артериальной гипертензии распространенность метаболического синдрома в этих странах в ближайшие годы может принять характер эпидемии.

По данным Всемирной организации здравоохранения (2003), избыточную массу тела и ожирение имеют более 1,6 млрд жителей Земли и каждые 10 лет их число возрастает в среднем на 10% [4]. В России среди взрослого населения избыточная масса тела отмечается у 30% мужчин и 50% женщин [5]. В США избыточную массу тела имеют 61% взрослого населения, а ожирение – 26% [6]. Артериальная гипертензия встречается у 20–25% взрослого населения. Количество больных с артериальными гипертензиями в мире в 2005 году достигло 1 млрд человек. Сахарный диабет выявлен у 4–6% населения земного шара [7]. В нашей стране зарегистрировано более 2 млн больных сахарным диабетом [8].

Ожирение – один из факторов риска развития сахарного диабета, атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, стеатоза печени, желчнокаменной болезни, остеоартроза, некоторых гинекологических заболеваний (синдром поликистозных яичников) и онкологической патологии (рак молочной железы, матки и толстой кишки).

Согласно опубликованным данным, у лиц с избыточной массой тела риск развития артериальной гипертензии на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела, а риск развития сахарного диабета – в 40–60 раз выше [9, 10].

Еще относительно недавно основной причиной развития ожирения считали превышение поступления энергии пищи над ее расходом. Открытие в 1994 г. гена и белка лептина (от греч. leptos – худой) позволило получить новые данные о регуляции количества жировой ткани в организме человека. Оказалось, что чувства голода и сытости зависят от сложного механизма взаимодействия между центральной и вегетативной нервной системой, эндокринными железами и жировой тканью, функционирующими по механизму обратной связи. В этом процессе принимают участие нейропептид Y, выделяемый гипоталамусом, а также ряд цитокинов, образуемых самой жировой тканью (адипокинов). Лептин – пептидный гормон, образуемый в жировой ткани, ингибирует синтез гипоталамического нейропептида Y, который, в свою очередь, подавляет аппетит. Установлено, что концентрация лептина в крови у лиц с избыточной массой тела в 2–7 раз выше, а у женщин на 40% выше, чем у мужчин. Прием пищи сопровождается увеличением секреции лептина, а при голодании его уровень в сыворотке крови снижается [11].

Лечение метаболического синдрома традиционно предусматривает следующие направления:

- изменение образа жизни, отказ от вредных привычек;
- сбалансированное питание с уменьшением потребления животных жиров и легкоусваиваемых углеводов;
- снижение избыточной массы тела;
- активизация двигательной нагрузки, борьба с гиподинамией;
- нормализация артериального давления;
- снижение повышенного холестерина крови;
- нормализация уровня глюкозы в крови.

С этой целью применяются специальное диетическое питание, физические методы лечения, при необходимости – медикаментозная терапия.

Возникновение и развитие метаболического синдрома во многом связывается с особенностями образа жизни и так называемым западным типом питания – преобладанием рафинированных продуктов с высоким содержанием животных жиров, холестерина и простых углеводов, дефицитом пищевых волокон, свежих овощей и фруктов, витаминов и микроэлементов.

Лечебное диетическое питание подразумевает назначение гипокалорийных диет с пониженным содержанием животных жиров, холестерина и простых углеводов (сахара, глюкозы). Одной из наиболее популярных является «средиземноморская», или «лионская», диета, предусматривающая ограничение животного мяса (за исключением домашней птицы), употребление морской рыбы, растительного (оливкового) масла, достаточного количества свежих фруктов, овощей и зелени.

В последнее время в качестве варианта лечебной гипокалорийной диеты используются смеси для энтерального питания, поскольку они не содержат холестерина, простых сахаров, обогащены витаминами и микроэлементами. Это такие смеси, как «Клинутрен оптимум», «Эншур-2», «Нутриэн» и др. При высоком уровне глюкозы в крови и инсулинорезистентности может быть рекомендована специальная лечебная смесь «Глюцерна». Использование данных питательных смесей в качестве дополнительного или основного питания способствует снижению повышенных уровней холестерина и глюкозы в крови, что способствует как профилактике, так и лечению метаболического синдрома. Поскольку энергетическая ценность 100 г большинства таких смесей не превышает 450–500 ккал, можно заменять ими один или несколько приемов пищи так, чтобы общая суточная энергоценность рациона не превышала 1200–1400 ккал. Кроме того, использование таких смесей облегчает подсчет суточного количества калорий [12].

Общие рекомендации по питанию для профилактики метаболического синдрома

1. Энергетическая ценность суточного рациона никогда не должна превышать реальные энергозатраты организма.
2. Рекомендуется употреблять нежирные сорта мяса и птицы (постную говядину, курицу без кожи, индейку).
3. Включать в рацион рыбу не реже 2 раз в неделю.
4. Употреблять хлеб из муки грубого помола, блюда из цельных злаков и бобовых.
5. Включать в рацион кисломолочные продукты (кефир, йогурт, ряженку) и молочные продукты с низким содержанием жира.
6. Потреблять не менее 5 порций свежих фруктов или овощей в день.
7. Ограничить прием поваренной соли до 2–4 г в день.

Диета в целом должна содержать 15–20% белка, 50–60% углеводов и 30% жиров (<10% насыщенных, 10–15% мононенасыщенных и до 10% полиненасыщенных, в том числе ω-3, ω-6 и ω-9).

Перспективным направлением в лечении метаболического синдрома и его последствий является включение в рацион питания отдельных аминокислот, витаминов, полиненасыщенных жирных кислот, фитоэстрогенов, флавоноидов, убихинона, карнитина.

Аминокислоты с разветвленной цепью (валин, изолейцин, лейцин) участвуют в регуляции секреции инсулина и глюкагона. Они усиливают образование гликогена, косвенно снижая уровень глюкозы в крови. Аргинин оказывает инсулиноподобное действие. Кроме того, из аргинина в норме образуется оксид азота – основной регулятор сосудистого тонуса. Дефицит аргинина или его предшественников (орнитина, цитруллина) может способствовать развитию сосудистого спазма, ишемии тканей. Таурин – серосодержащая аминокислота – повышает чувствительность клеток к инсулину и, кроме того, оказывает антиоксидантный, мембраностабилизирующий, гипотензивный и антиаритмический эффект.

Витамины являются коферментами (биокатализаторами) многих биохимических реакций, протекающих в организме. При хроническом дефиците поступления в организм витаминов группы В (B_1, B_2, B_6) метаболизм глюкозы происходит преимущественно по пентозофосфатному пути, что сопровождается повышением синтеза насыщенных жирных кислот.

Карнитин увеличивает биоокисление жирных кислот в митохондриях клеток и способствует тем самым уменьшению уровня липидов и холестерина в крови. Коэнзим Q_{10} или убихинон является не только природным антиоксидантом, но и кардиопротектором, как снижающим уровень холестерина, так и замедляющим прогрессирование атеросклероза [13].

Биофлавоноиды (флавоны, флавонолы, катехины, изофлавоны и др.) являются природными антиоксидантами, кроме того, они оказывают спазмолитическое, антиаритмическое, гипотензивное, антиатеросклеротическое действие. В литературе приводятся данные, что при ежедневном потреблении 60–70 мг биофлавоноидов смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снижается более чем в 3 раза [14].

Чувствительность тканевых рецепторов к инсулину может повысить назначение хрома, магния и цинка, что может способствовать снижению инсулинорезистентности [10].

Полиненасыщенные жирные кислоты типа ω-3 (эйкозаноиды) на 25–30% снижают уровень триглицеридов в крови, оказывая незначительное влияние на содержание холестерина. Кроме того, они, конкурентно ингибируя цикл арахидоновой кислоты, увеличивают образование вазодилатирующего простагландина E_2 и уменьшают синтез тромбоксана A_2. Это способствует снижению миогенного тонуса артерий и артериол, улучшению периферического кровотока [15].

Витаминоподобное соединение холин является важным липотропным фактором. В организме холин подвергается окислению с образованием бетаина, который выступает в качестве источника метильных групп и участвует в превращении гомоцистеина в метионин. При дефиците холина наблюдается жировая инфильтрация печени. Кроме того, холин является предшественником важнейшего нейромедиатора ацетилхолина.

Пищевые волокна (целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины) связывают и выводят из организма желчные кислоты и пищевой холестерин. Включение их в рацион в количестве не менее 30 г в сутки снижает исходный уровень холестерина в крови [10].

Вышеприведенные пищевые вещества могут поступать в организм в виде традиционных пищевых продуктов или биологически активных комплексов, смесей для энтерального питания. Пищевые продукты, служащие источниками биологически активных веществ, представлены в табл. 1.

Смеси для энтерального питания также содержат все необходимые макро- и микронутриенты в сбалансированных соотношениях. Состав смесей представлен в табл. 2.

Таблица 1

Пищевые продукты – источники биологически активных веществ

Биологически активные вещества	Пищевые продукты
Аминокислоты с разветвленной цепью (валин, изолейцин, лейцин)	Бурый рис, бобы, орехи, мясо, печень
Серосодержащие аминокислоты (таурин, метионин, цистеин)	Бобовые, яйца, чеснок, лук
Полиненасыщенные жирные кислоты	Рыба, рыбий жир, масло бурачника
Витамины группы В (B_1, B_2, B_6)	Ржаной хлеб, печень, яйца, греча

Карнитин	Баранина, говядина
Холин	Соя, яйца
Хром	Томаты, сыр
Биофлавоноиды	Зеленый чай, красное вино, косточки и кожура винограда
Пищевые волокна	Хлеб из муки грубого помола, крупы

Таблица 2

Состав смесей для энтерального питания больных

Состав смесей	«Клинутрен оптимум»*	«Эншур-2»**	«Глюцерна»**	«Нутриэн диабет»*
Энергоценность, ккал	461	195	89	480
Белки, г	17,5	8,4	4,65	20
Жиры, г	18,4	8,9	3,38	26
Углеводы, г	58,2	20,2	11,1	39
Витамины	15	15	15	13
Микроэлементы	14	14	14	14
Пищевые волокна, г	–	2,5	1,18	7

*На 100 г порошка; **на 100 мл раствора.

Таким образом, лечебное питание играет важную роль в профилактике и лечении метаболического синдрома. В настоящее время терапевтические возможности этого метода расширяются, благодаря использованию не только традиционных пищевых продуктов, но и различных биологически активных комплексов, а также специальных смесей для энтерального питания.

Литература

1. *Reaven G. M.* Banting lecture: role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.

2. *Kaplan N. M.* The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension / N. M. Kaplan // Arch. Intern. Med. – 1989. – Vol. 149. – P. 1514–1520.

3. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E. Ford, W. H. Giles, W. H. Dietz // JAMA. – 2002. – Vol. 287, № 3. – P. 356–359.

4. *Мельниченко Г. А.* Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика / Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова; под ред. И. И. Дедова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – С. 16–43.

5. Ожирение / Н. А. Беляков и др.; под ред. Н. А. Белякова, В. И. Мазурова. – СПб.: СПбМАПО, 2003. – 520 с.

6. *Бессесен Д.* Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение: пер. с англ. / Д. Бессесен, Р. Кушнер. – М.: БИНОМ, 2004. – 240 с.

7. *Chaplin S.* Type 2 Diabetes. Prevention and management / ILSI Europe Concise Monograph Series / S. Chaplin. – ILSI, 2005. – 35 p.

8. *Балаболкин М. И.* Фармакоэкономика сахарного диабета / М. И. Балаболкин // Фарматека. – 2003. – № 16. – С. 13–15.

9. *Барсуков А. В.* Артериальная гипертензия. Клиническое профилирование и выбор терапии / А. В. Барсуков, С. Б. Шустов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – 255 с.

10. *Шендеров Б. А.* Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома / Б.А.Шендеров. – М.: ДЕЛИ принт, 2008. – 31 с.

11. Метаболический синдром / Г. Е. Ройтберг и др.; под ред. Г. Е. Ройтберга. – М.: МЕД-пресс-информ, 2007. – 224 с.

12. Клиническая нутрициология / И. Е. Хорошилов, П. Б. Панов; под ред. А. В. Шаброва. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 284 с.

13. Коэнзим Q_{10} (убихинон) в клинической практике / под ред. Л. П. Гринио. – М.: Медицина, 2006. – 120 с.

14. Flavonoids and heart health: proceedings of the ILSI North America Flavonoides Workshop / J. W. Erdman, D. Balentine, L. Arab et al. // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 718–737.

15. *Лейдерман И. Н.* Жировые эмульсии в парентеральном питании / И. Н. Лейдерман, А. О. Гирш. – СПб.: Сервис-Принт, 2008. – 112 с.

УДК 616.13-004.6:616.36-005:616-008.9-053.88
© Коллектив авторов, 2010

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СОСУДОВ И СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ В СТРУКТУРЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ATHEROSCLEROTIC VASCULAR LESIONS AND LIVER STEATOSIS IN THE STRUCTURE OF METABOLIC SYNDROME IN GERIATRIC PATIENTS

[1]Хорошинина Л. П., [2]Турьева Л. В., [2]Радченко В. Г., [3]Глотов О. С., [2]Соловьева Т. С., [4]Зайцева Т. Е., [1]Гончаренко О. Т.

[1]Khoroshinina L. P., [2]Turieva L. V., [2]Radchenko V. G., [3]Glotov O. S., [2]Soloviyeva T. S., [4]Zaitseva T. E., [1]Goncharenko O. T.

[1]Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;
[2]Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия;
[3]НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия;
[4]Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия
[1]St. Petersburg Medical Academy for Post-Diploma Training;
St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov;
[3]Research institute of Obstetrics and Gynecology named after D. O. Ott;
[4]Hospital for war veterans, St.-Petersburg, Russia

В статье приводится обзор научных публикаций, свидетельствующих о патогенетической связи неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) с развитием атеросклеротического поражения артерий. Развитие НЖБП изменяет прогноз для гериатрических больных, способствуя прогрессированию печеночной недостаточности и значительно увеличивая частоту сердечно-сосудистых осложнений, возникающих при атеросклеротическом поражении артерий.

Ключевые слова: атеросклероз сосудов, стеатоз печени, пожилые и старые люди, метаболический синдром.

The article deals with the review of scientific publications showing pathogenic relationship of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and development of arterial atherosclerotic lesion. The development NAFLD changes prognosis for geriatric patients, promoting liver insufficiency progress and significantly increasing occurrence of cardiovascular complications in case of coronary artery atherosclerotic lesions.

Key words: vascular atherosclerosis, liver steatosis, elderly and old people, metabolic syndrome.

В начале XXI века произошли значительные изменения в понимании этиологии и патогенеза болезней, объединенных термином «метаболический синдром». Обязательными составляющими компонентами метаболического синдрома являются нарушения в энергетическом гомеостазе и возникающая при этом инсулинорезистентность [1]. Под энергетическим гомеостазом принято понимать сложные механизмы регуляции, отработанные в процессе эволюции, которые позволяют поддерживать равновесие между поступлением энергии из внешнего окружения (в виде пищи) и энергетическими затратами на мышечную работу, умственную деятельность, процессы теплообмена, осуществление других различных химических процессов жизнедеятельности. Именно нарушения энергетического гомеостазя приводят к избыточному накоплению в организме жировой ткани, развившаяся при этом инсулинорезистентность обнаруживается почти у половины людей с избыточной массой тела и практически у всех пациентов с ожирением [1–3]. У больных с нарушенным энергетическим гомеостазом иногда наблюдаются повышенное артериальное давление [1, 4–6], нарушение обмена мочевой кислоты [7, 8], часто регистрируется атерогенный липидный спектр [1, 9, 10], вследствие нарушенного обмена триглицеридов и свободных жирных кислот увеличивается риск развития желчнокаменной болезни [1, 11–13]. В настоящее время частота метаболического синдрома среди взрослого населения экономически развитых стран мира составляет от 10 до 30% [14–19].

В 2007 году Европейским Обществом Кардиологов совокупность метаболических факторов, таких как абдоминальное ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена, была включена в стратификацию факторов сердечно-сосудистого риска, а пациенты с такими метаболическими

нарушениями были отнесены к группе высокого и очень высокого риска [20]. В последние годы понятие метаболического синдрома было дополнено новыми характеристиками: гиперкоагуляция и гипофибринолиз [21, 22], гиперлептинемия [1, 23], гипертрофия левого желудочка [24, 25], синдром поликистозных яичников [26–28], синдром ночного апноэ [14, 29–33]. В формировании множественных метаболических нарушений [34–37] была доказана роль дисфункции гипоталамических структур головного мозга [38], нейрогуморальной регуляции [39], вегетативной нервной системы [40] и патологии эндотелия сосудов [41–45].

Работами отечественных и зарубежных исследователей [44, 46–48] показано, что нарушения липидного обмена в организме человека имеют системный характер, так как в обязательном порядке сопровождаются нарушением функции печени. Печень при наличии метаболического синдрома не только участвует в патогенезе атерогенной дислипидемии [49–51], но и выступает в роли органа-мишени [1, 9, 52]. Доказано [1, 53], что заболевания печени возникают на ранних стадиях формирования метаболического синдрома, а морфологические нарушения могут проявляться избыточным отложением жира в гепатоцитах [54] с последующим изменением функциональной активности клеток печени и комплексной перестройкой регуляции гомеостаза, способствующей развитию не только дистрофии, крупнокапельного ожирения [55, 56], но и воспаления, фиброза [1, 50, 51, 57–62]. Подтверждением этого тезиса может быть значительная частота патологии печени (64–100%), выявляемая у больных с метаболическим синдромом [57, 63, 64]. Исходя из этиологической общности атеросклероза и стеатоза печени, эксперты Национального института Здоровья США (2001) и Американской Ассоциации клинических эндокринологов (2003) дополнили критерии метаболического синдрома наличием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

В настоящее время показано, что развитие атеросклероза, ишемической болезни сердца, неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени тесно связано с активацией процессов свободнорадикального окисления, протекающих в различных биологических структурах [1, 65–70]. Кроме того, атеросклеротические изменения в интиме артерий чаще наблюдаются у пожилых и старых людей с возрастной патологией и с измененными метаболическими процессами в печени, которые зависят от ее структурных и функциональных перестроек, возникающих при старении организма [1, 71], с разрастанием внутри долей соединительной ткани, с ограниченным утолщением и склерозом прослоек соединительной ткани около триад (при этом стенки артерий, вен, желчных протоков утолщаются и коллагенизируются), со снижением интенсивности обмена белков, липидов и углеводов и увеличением количества свободного холестерина [72].

При возрастных изменениях в печени происходит снижение скорости реакции окисления, усиление перекисного окисления липидов, активации систем цитокинов [1]. Большинство из этих процессов индуцируют большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклерозе [1, 44, 73], при этом наибольшее значение придается медиаторам межлейкоцитарного взаимодействия, таким как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α [1, 74–77]. При развитии иммунной воспалительной реакции биологические эффекты ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-α сходны, при том что ИЛ-6 больше, чем ИЛ-1 и ФНО-α [78], влияет на синтез гепатоцитами белков острой фазы воспаления: С-реактивного белка (СРБ) [1], сывороточного амилоида А, гаптоглобина (а), ингибитора протеиназ, фибриногена, липопротеина (а) [79]. Выделяясь позже, чем ИЛ-1 и ФНО-α, ИЛ-6 подавляет их образование и поэтому ИЛ-6 относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции [44, 80]. СРБ – белок острой фазы воспаления, синтезируется в основном гепатоцитами (под влиянием ИЛ-6), однако может продуцироваться альвеолярными макрофагами и лимфоцитами, присутствующими в атеросклеротической бляшке [44, 75, 81, 82]. Связываясь с модифицированными ЛПНП, С-реактивный белок накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий [83, 84] и может активировать систему комплемента [85], увеличивать активность Т- и В-лимфоцитов [86], стимулировать макрофаги и выработку тканевого фактора моноцитами [87], увеличивать образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками [88], вызывать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия [89, 90]. При старении все эти биологически активные вещества также усиленно продуцируются гепатоцитами, что увеличивает их концентрацию в организме, вызывает прогрессирование атеросклероза и увеличение вероятности его осложнений [71].

Известно, что в патогенезе атеросклеросклеротического поражения важную роль играет устойчивая дислипипротеидемия, т. е. нарушение соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеидов (ЛП), первые из которых преобладают у мужчин, вторые – у женщин. В процессе старения эти различия сглаживаются [1, 71]. У женщин, имеющиеся возрастные нарушения гормональной регуляции, снижают уровень эстрадиола и прогестерона, а после

наступления менопаузы происходит изменение спектра ЛП плазмы крови в сторону большей атерогенности [27, 91]. Имеющиеся возрастные нарушения гормональной регуляции у мужчин приводят к значительному снижению уровня тестостерона, повышению уровня эстрадиола и прогестерона [27, 91, 92]. С возрастом снижается клиренс в печени, вследствие чего все пищевые ЛПОНП успевают превратиться в ЛПНП, которые остаются циркулировать в кровотоке. У здоровых людей лишь половина ЛПОНП превращается в ЛПНП.

У больных с гиперхолестеринемией концентрация и время пребывания ЛПНП в плазме крови нарастают. В результате возрастает число частиц ЛПНП, которые фильтруются в интиму артерий. В интиме часть ЛПНП подвергается окислению и преобразованиям в модифицированные частицы (м-ЛПНП). Некоторые м-ЛПНП вызывают образование новых антигенов и стимулируют их представление макрофагами [90, 93], что провоцирует воспаление и дальнейшее прогрессирование атеросклероза, т. е. в развитии и степени выраженности атеросклероза играют определенную роль половые гормоны [71], изменения скорости клиренса и обмена ЛП в печени, цитокинов и интегрины [94, 95], продукция которых увеличивается в печени с возрастом [1]. В настоящее время известна закономерная связь между развитием дистрофических, воспалительно-некротических, фибротических изменений в печени с нарушением процессов перекисного окисления липидов и жировым повреждением гепатоцитов [59]: доказана достоверная корреляционная связь между степенью жировой инфильтрации с индексом массы тела и выраженностью инсулинорезистентности, т. е. степень жировой инфильтрации печени может служить прогностическим критерием у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) [63].

Взаимосвязь патогенеза НЖБП с инсулинорезистентностью позволяет считать это заболевание одним из независимых компонентов метаболического синдрома [96], клиническая значимость которого заключается в значительном прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. В ряде работ [48, 97–99] показано, что НЖБП повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости от других предикторов и проявлений метаболического синдрома. Это подтверждается несколькими фактами, к которым относится связь НЖБП с концентрацией адипонектина в плазме [70, 100–102]. Известно, что адипонектин обладает антиатерогенным и противовоспалительным свойствами и по данным многих проспективных исследований повышение его уровня является ранним предиктором ССЗ и МС [103–105]. У пациентов с НЖБП отмечена более низкая концентрация адипонектина в плазме, по сравнению со здоровыми людьми [70, 101, 102]. Кроме этого, у больных с НЖБП, по сравнению с контрольной группой, отмечалось значительное увеличение толщины интимы сонной артерии. Другим субклиническим признаком атеросклероза, обнаруженным у больных с НЖБП, было выявление эндотелиальной дисфункции, что подтверждалось снижением эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у этих пациентов. Следует отметить, что уменьшение этого показателя коррелировало со степенью морфологических изменений в печени независимо от пола, возраста, инсулинорезистентности и других компонентов метаболического синдрома. В настоящее время общепризнанна патогенетическая роль дисфункции эндотелия, которая считается значимым фактором не только в патогенезе, но и в клинической картине сердечно-сосудистых заболеваний [41, 42, 106–108], сахарного диабета, бронхиальной астмы [109] и других заболеваний.

Большое значение в прогрессировании стеатоза печени имеет нарушение внутрипеченочной гемодинамики, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки печеночных синусоидов и дисфункцией эндотелия. Стенки печеночных гемокапилляров (синусоиды) выстланы эндотелиальными клетками и вместе с участками гепатоцитов, обращенными в просвет, образуют функциональную и гистологическую единицу. Между клетками синусоидов и гепатоцитами происходят сложные взаимодействия, а процессы ангиогенеза в печени тесно связаны с функциональной состоятельностью эндотелия [108, 110]. У больных с хроническими диффузными заболеваниями печени выявлены признаки повреждения эндотелия [43], что проявлялось повышением количества десквамированных эндотелиоцитов, увеличением уровня васкулоэндотелиального фактора роста, концентрации фактора Виллебранда в плазме крови; признаками дисфункции эндотелия в виде снижения уровня NO и повышением концентрации эндотелина-1 в плазме крови [108, 111, 112]. Выраженность изменений показателей эндотелиальной дисфункции и маркеров повреждения эндотелия зависит от тяжести поражения печени [112]. При стеатозе печени наблюдаются повреждение эндотелиальных клеток печеночных синусоидов, увеличение продукции цитокинов, свободных радикалов и коллагена, вследствие чего происходит изменение фенестрированности синусоидов, коллагенизация пространства Диссе и нарастание внутрипече-

ночного сосудистого сопротивления, что приводит к значительным нарушениям печеночного кровообращения, т. е. к развитию ишемии, возможно, некрозу печеночной ткани с последующим фиброзированием этих участков в печени [43, 45, 108]. В работах И. А. Булатовой (2009) показано, что при хронических диффузных заболеваниях печени степень поражения эндотелия печеночных синусоидов не зависит от возраста больных [45].

По мере старения человека усиливается выраженность метаболического синдрома, которая проявляется большей степенью метаболических нарушений, таких как дислипидемии [1], микроальбуминемии, гипоэстрогенемии, гиперлептинемии [1], и гиперинсулинемии [113]. Сочетание основных компонентов метаболического синдрома значительно увеличивает риск развития атеросклероза, сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти у пожилых и старых пациентов по сравнению с таковыми в общей популяцией населения [114]. По данным И. М. Кириченко (2009), среди гериатрических больных возраст является фактором, усугубляющим количественные и качественные характеристики атеросклеротических изменений в коронарном кровотоке, а люди в возрасте 40–59 лет являются особой группой риска с одинаковой вероятностью развития как одососудистых, так двух- и трехсосудистых атеросклеротических изменений в коронарных артериях, при этом у пожилых и старых пациентов, страдающих ИБС, не наблюдалось значительных изменений внутрисосудистой активации тромбоцитов и показателей липидного обмена, но повышалась способность организма сопротивляться окислительному стрессу.

Пожилой и старый возраст в значительной мере изменяет приоритетность факторов риска развития ИБС, так, сочетание факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в большей степени предопределяет характер поражения коронарных сосудов, чем один фактор риска, кроме того, при наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, пациенты в возрасте 40–59 лет имели самую высокую частоту нарушений липидного спектра [115]. Однако работами И. В. Танцыревой (2010) показано, что у мужчин в возрасте 60 лет и старше с любыми формами ИБС традиционные факторы риска развития сосудистых событий (избыточная масса тела, курение, повышенные уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности) не вносят статистически значимого вклада в увеличение смертности. У таких пациентов прогностически неблагоприятными являются лишь низкие уровни холестерина липопротеидов высокой плотности, пониженные уровни АПОАI и увеличение значения соотношения АПОВ/АПОА1 [79, 116, 117].

Таким образом, как свидетельствует обзор научных публикаций, патогенез НЖБП связан с метаболическим синдромом, при этом развитие НЖБП изменяет прогноз для пациентов, способствуя прогрессированию печеночной недостаточности и увеличивая частоту сердечно-сосудистых осложнений, возникающих при атеросклеротическом поражений артерий.

Литература

1. *Шабалина В. Н.* Возрастные изменения энергетического обмена и патологии старшего возраста / В. Н. Шабалина // Руководство по геронтологии. – М.: Цитадель-трейд, 2005. – С. 157–170.

2. *Kaplan M.* Hyperinsulinemia in diabetes and hypertension / M. Kaplan // Clin. Diabet. – 1991. – Vol. 9, № 1. – P. 2–9.

3. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases // Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Rec. – Geneva: W. H. O., 2003. – P. 916. http://www4ru.dr-rath-foundation.org/pdf-files/diet_and_ncd.pdf

4. *Tuck M. L.* Metabolic considerations in hypertension / M. L. Tuck // Am. J. Hypertens. – 1990. – № 3. – P. 355S–365S.

5. Insulin sensitivity and body fat in normotensive offspring of hypertensive parents / Y. Allemann, F. F. Horber, M. Colombo et al. // Lancet. – 1993. – № 341. – P. 327–331.

6. Improvement of insulin sensivity contributes to blood pressure reduction after weight loss in hypertensive subjects with obesity / T. Ikeda, T. Gomi, C. Hirawa et al. // Hypertension. – 1996. – № 27. – P. 1180–1186.

7. *Аверьянов А. П.* Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений / А. П. Аверьянов // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 22.

8. Increased Frequency of Metabolic Syndrome and Its Individual Metabolic Abnormalities in Japanese Patients With Primary Gout / T. Inokuchi, Z. Tsutsumi, S. Takahashi et al. // J. of Clinical Rheumatology. – 2010. – Vol. 16, issue 3 .– P. 109–112.

9. Атерогенная дислипидемия и печень / Е. Л. Буеверова, О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2008. – Т. XIII, № 1. – С. 17–23.

10. *Драпкина О. М.* Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О. М. Драпкина // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 3. – С. 71–74.

11. *Иванченкова Р. А.* Патогенез холестероза желчного пузыря: обзор / Р. А. Иванченкова, А. В. Свиридов // Клиническая медицина. – 2002. – № 2. – С. 14–19.

12. *Вахрушев Я. М.* Жировой гепатоз / Я. М. Вахрушев, Е. В. Сучкова // Тер. арх. – 2006. – Т. 78, № 11. – С. 83–86.

13. *Хэгглин Р.* Дифференциальная диагностика внутренних болезней / Р. Хэгглин: пер. с нем. – М.: Триада-Х, 2001. – 800 с.

14. *Бутрова С. А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С. А. Бутрова // РМЖ. – 2001. – № 2. – С. 56–60.

15. *Богомолов П. О.* Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит / П. О. Богомолов, Ю. О. Шульпекова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 3. – С. 20–27.

16. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение / И. Г. Федоров, И. Е. Байкова, И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков. – М., 2008. – 116 с.

69. Cytokine expression profile in the nonalcoholic steatohepatitis patients / A. Cayon, J. Crespo, A. Guezza et al. // Hepatology. – 2003. – Vol. 38, suppl. 2. – P. 192.

70. «Endocrine NAFLD» a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis / A. Lonardo, C. Carani, N. Carulli, P. Loria // J. Hepatol. – 2006. – № 44. – P. 1196–1207.

71. Возрастная патология печени / С. В. Филиппов, И. Ю. Ряднова, И. М. Кветной // Медицинский академический журнал. – 2003. – Т. 3, № 3. – С. 12–21.

72. *Лазебник Л. Б.* Возрастные изменения печени (клинические и морфологические аспекты) / Л. Б. Лазебник, Л. Ю. Ильченко // Клиническая геронтология. – 2007. – № 1. – С. 3–8.

73. PPAR in atherosclerosis and inflammation / F. Zandbergen, J. Plutzky // Biochim. Biophys. Acta. – 2007. – № 1771. – P. 972–982.

74. *Ярилин А. А.* Основы иммунологии / А. А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.

75. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis / C. F. Moyer, D. Sajuthi, H. Tulli, J. K. Williams // Amer. J. Pathology. – 1991. – Vol. 138. – P. 951–960.

76. *Brunt E. M.* Pathology of fatty liver disease / E. M. Brunt // Mod. Pathol. – 2007. – № 1. – P. S40–S48.

77. Liver and heart: A new link? / S. Bellentani, G. Bedogni, C. Tiribelli // J. of Hepatology. – 2008. – № 49. – P. 299–302.

78. Gene expression of tumor necrosis factor and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients / J. Crespo, A. Cayon, P. Fernandez-Gil et al. // Hepatology. – 2001. – №. 34. – P. 1158–1163.

79. *Титов В. Н.* Аполипопротеин (а) – маркер активности атеросклеротического процесса / В. Н. Титов // Тер. архив. – 1993. –№ 12. – С. 79–82.

80. *Bradley J. R.* TNF-mediated inflammatory disease / J. R. Bradley // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214, № 2. – P. 149–160.

81. *Гусев Д. Е.* Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе / Д. Е. Гусев, Е. Г. Пономарь // Клиническая медицина. – 2006. – № 5. – С. 10–21.

82. IL-6 family of cytokinesand gpl130 / T. Kishimoto, S. Akira, M. Narazaki, T. Tago // Blood. – 1995. – Vol. 86. – P. 1243–1254.

83. Platelet activation induced by interleukin-6: evidence for a mechanism involving arachadonic acid metabolism / L. Oleksowicz, Z. Mrowiec, D. Zuckerman et al. // Thromb. Haemostasis. – 1994. – Vol. 72. – P. 302-308.

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

85. *Яблучанский Н. И.* Кинетика активности ферментов крови у больных инфарктом миокарда / Н. И. Яблучанский // Тез. XII съезда терапевтов УССР. – Киев. – 1987. – С. 129.

86. *Доценко В. Л.* Белки плазмы крови в острой фазе воспаления (лекция) / В. Л. Доценко // ЦОЛИУВ. – 1985. – С. 32–50.

87. *Ridker P. M.* Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthe women / P. M. Ridker, J. E. Buring // Am. Heart Association Inc. – 1998. – № 98. – P. 731–733.

88. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 / A. Woods, D. J. Brull, S. E. Humphries, H. E. Montgomery // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1574–1583.

89. *Dong Q.* Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages / Q. Dong, J. R. Wright // J. Immunol. – 1996. – Vol. 156. – P. 4815-4820.

90. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NFkB in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? / G. Liuzzo, C. Colussi, F. Ginnetti et al. // Eur. Heart. J. – 2001. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. 372.

91. *Bjorntorp P.* Hormonal control of regional fat distribution / P. Bjorntorp // Hum Reprod. (Suppl.). – 1997. – № 1. – P. 21–25.

92. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male Aging Study / H. A. Feldman, I. Goldstein, D. G. Hatzichristou et al. // J. Urology. – 1994 .– Vol. 151. – P. 54–61.

93. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, non-oxidized LDL enhances complement activation / S. Bhakdi, M. Torzewski, M. Klouche, M. Hemmes // Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 2348–2354.

94. Цитокины, иммунное воспаление и атеросклероз / В. А. Нагорнев, Е. Г. Зота // Успехи соврем, биологии. – 1996. – Т. II, № 6, вып. 3. – 320 с.

95. Atherosclerosis: basic mechanism oxidation, inflammation, and genetic / J. A. Berliner, M. Navab, A. M. Fogelman et al. // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 2488–2496.

96. *Богомолов П. О.* Неалкогольная жировая болезнь печени / П. О. Богомолов, Г. В. Цодиков // Consilium medicum. – 2006. – Т. 4, № 1. – URL: http://www.consilium-medicum. com/media/refer/06_01/56.shtml.

97. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study / J. M. Dekker, C. Girman, T. Rhodes et al. // Circulation. – 2005. – № 12. – P. 666–673.

98. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes / M. Ekstedt, L. E. Franzern, U. L. Mathiesen et al. // Hepatology. – 2006. – № 44. – P. 865–873.

99. *Targher G.* Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens / G. Targher // Diabet Med. – 2007. – № 24. – P. 1–6.

100. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение / С. Н. Мехтиев, В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук, А. В. Бращенкова // Лечащий врач: медицинский научно-практический журнал. – 2008. – №2 . – С. 29-38.

101. *Day C. P.* From fat to inflammation / C. P. Day // Gastroenterology. – 2006. – № 130. – P. 207–210.

102. Molecular basis and mechanisms of progression of nonalcoholic steatohepatitis / F. Marra, A. Gastaldelli, B. G. Svegliati et al. // Trends Mol Med. – 2008. – № 14. – P. 72–81.

103. *Grundy S. M.* Multifactorial causation of obesity: implications for prevention / S. M. Grundy // Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 67, Suppl. 1. – P. 563S–572S.

104. Adiponectin and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – № 24. – P. 29–33.

105. *Bik W.* Adiponectin – a predictor of higher mortality in cardiovascular disease or a factor contributing to longer life? / W. Bik, B. Baranowska // Neuro Endocrinol Lett. – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 180–184.

106. *Затейщикова А. А.* Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение / А. А. Затейщикова, Д. А. Затейщиков//Кардиология. –1998. –№ 9. – С. 68–80.

107. *Небиеридзе Д. В.* Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение ее коррекции / Д. В. Небиеридзе, Р. Г. Органов // Кардиоваск. тер. и профил. – 2003. – № 3. – С. 86–89.

108. *Петрищев Н. Н.* Дисфункция эндотелия: Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев. – СПб.: изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.

109. *Шахнис Е. Р.* Прогностическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой: дисс. ... канд. мед. наук / Е. Р. Шахнис. – Иваново, 2008. – 152 с.

110. *Шерлок Ш.* Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство / Ш. Шерлок, Д. Дули. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 859 с.

111. *Меньшикова В. В.* Клинический диагноз – лабораторные основы / В. В. Меньшикова. – М.: Лабинформ, 1997. – 267с.

112. Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А. П. Щекотова, В. В. Щекотов, И. А. Булатова, А. П. Ройтман // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 10. – http://www.medlit.ru/medrus/kld/kld091024.htm

113. *Кушнерчук О. В.* Клинические проявления и пищевой статус у больных с метаболическим синдромом в постменопаузе: автореф. дис... канд. мед. наук / О. В. Кушнерчук. – Тюмень, 2009.

114. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией / Р. Г. Органов, Н. В. Перова, М. Н. Мамедов, В. А Метельская // Тер. арх. – 1998. – Т. 12, № 1/9. – С. 19–23.

115. *Кириченко И. М.* Прогнозирование атеросклеротических изменений коронарных артерий у пациентов различных возрастных групп: автореф. дис... канд. мед. наук / И. М. Кириченко. – СПб., 2009.

116. *Танцырева И. В.* Вклад «традиционных» и «новых» факторов риска в прогнозирование выживаемости у мужчин с ишемической болезнью сердца: автореф. дис.... д-ра мед. наук / И. В. Танцырева. – Тюмень, 2010. – 40 с.

117. Дислипидемии: клиника, диагностика, лечение / П. Х. Джанашия, В. А. Назаренко, С. А. Николенко. – М.: РГМУ, 2000. – 48 с.

118. *Буеверов А. О.* Жирная печень: причины и последствия / А. О. Буеверов // Практикующий врач. – 2002. – № 1. – С. 36–38.

119. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме / О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина, Ч. С. Павлов и др. // Consilium medicum (приложение Гастроэнтерология). – 2007. – № 2. – С. 18–21.

120. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома / М. Н. Мамедов, Р. Г. Оганов, Н. В. Перова, В. А. Метельская // Профилактика заболеваний и укрепления здоровья. – 2001. – № 1. – С.18–20.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-008.9:616.89

© Балукова Е. В., Успенский Ю. П., 2010

РАССТРОЙСТВА НАСТРОЕНИЯ И АДДИКТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КАК ФАКТОРЫ РИСКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

AFFECTIVE DISORDERS AND ADDICTIVE BEHAVIOUR AS RISK FACTORS OF METABOLIC SYNDROME

Балукова Е. В., Успенский Ю. П.

Balukova E. V., Uspensky Yu. P.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия
St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia

На сегодняшний день распространенность метаболического синдрома продолжает возрастать, однако его причины и патогенез остаются во многом неясными. Правомерным является рассмотрение данного синдрома с точки зрения психосоматической медицины. Необходимо уделять внимание таким факторам риска, как аддиктивное поведение (злоупотребление алкоголем, курение, нарушенное пищевое поведение) и расстройства аффективного спектра (депрессивные проявления), которые обладают потенцирующими эффектами в формировании основных звеньев «синдрома Х», образуя порочный круг.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, депрессия, алкоголь, курение.

Prevalence of metabolic syndrome continues to grow currently but its causes and pathogenesis still remain unclear. It is natural to study this syndrome in terms of psychosomatic medicine. It is necessary to pay attention to risk factors such as addictive behavior (alcohol abuse, smoking, disturbed nutritional behavior) and disorder of affective spectrum (depressive manifestations) which have potentiating effects in X-syndrome thus forming vicious circle.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, depression, alcohol, smoking.

Введение. Человечество за свою историю знало немало эпидемий. Они уносили жизни тысяч и тысяч людей, и их долгое время считали высшей карой, ниспосланной за грехи. Хотя со временем с ними научились бороться, а потом и побеждать. Но существуют на свете такие эпидемии, которые можно назвать «рукотворными», которые люди наслали на себя сами, сами того не ведая. С конца XX века человечество переживает колоссальное ускорение научно-технического прогресса, что привело к непрекращающимся изменениям темпа, условий и образа жизни и породило глобальную медицинскую проблему – болезни цивилизации. На протяжении жизни человек должен постоянно приспосабливаться к меняющимся условиям внешней среды и связанным с этим нарушениям внутренней среды организма – в этом состоит социально-биологический смысл процессов адаптации. Жизнь человека в оптимальных условиях предполагает устойчивое равновесие обменных процессов в организме с воздействием факторов внешней и внутренней среды. Реалии сегодняшнего дня – доминирование и высокая интенсивность умственного труда, увеличение частоты стрессовых ситуаций, низкая двигательная активность на работе и в транспортных средствах (автомобили, самолеты). Такой стиль жизни не мог не отразиться на питании человека – появление и развитие технологии «fast food» и, как следствие, увеличение численности лиц, страдающих ожирением. Медицинским последствием научно-технического прогресса стало повсеместное увеличение количества лиц, страдающих нарушениями обмена веществ, что и обусловило выделение особой группы «метаболических» заболеваний. «Классическим» ее представителем является метаболический синдром (МС), объединяющий в себе целый спектр заболеваний и состояний: артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет или нарушение регуляции гликемии (пограничное с сахарным диабетом нарушение углеводного обмена), атерогенную дислипидемию.

Мета-анализ эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, показывает, что среди взрослых распространенность МС довольно высока – 15–25% [1]. Лидерами являются экономически развитые страны,

в частности США, где МС страдают около 47 млн человек, при этом чуть меньше половины всех пациентов в возрасте 60–69 лет. Среди более молодых людей чаще болеют мужчины. У женщин наблюдается отчетливое увеличение частоты случаев МС в постменопаузальном периоде. Исследования последних лет убедительно демонстрируют возрастание распространенности этого синдрома среди подростков и лиц молодого возраста. Предполагается, что к 2025 г. прирост числа больных с МС составит около 50%.

Медико-социальная значимость МС обусловлена высокой частотой развития у этих больных угрожающих жизни сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечено, что при МС наблюдается более высокий риск развития ИБС, инсульта и смертности в целом (на 12%) по сравнению с общей группой пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Согласно данным скандинавского исследования Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study продолжительностью 11 лет, среди больных с МС риск развития ИБС в 3–4 раза выше, смертность от ИБС – в 3 раза выше, а смертность от всех причин – в 2 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [2].

Между тем, должного внимания диагностике и лечению МС не уделяется. Согласно мониторинговым исследованиям, проведенным Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины, пациенты с высоким риском развития МС и уже развившимся МС только в 20% случаев получают антигипертензивную терапию, и лишь у 10% проводится адекватная гиполипидемическая терапия.

Диагностические критерии МС до сих пор являются предметом дискуссии. В 1998 году решением рабочей группы ВОЗ дано определение «метаболического синдрома икс», как комплекса метаболических и гемодинамических нарушений, основным клиническим проявлением которого служит резистентность к инсулину с гиперинсулинемией, снижением толерантности к углеводам и возможным сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией (триглицеридемией, снижением уровня липопротеинов высокой плотности – ЛПВП), нарушением гемостаза (склонность к тромбообразованию), артериальной гипертензией, а также висцеральным ожирением. Согласно рекомендациям ВОЗ (2002), определены критерии МС:

- индекс массы тела более 30 кг/м^2;
- уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л (более 150 мг/дл);
- содержание ЛПВП для мужчин менее 0,9 ммоль/л (менее 35 мг/дл), для женщин — менее 1,0 ммоль/л (менее 39 мг/дл);
- АД выше 140/90 мм рт. ст.;
- микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин >30).

В дальнейшем критерии МС были пересмотрены и произошло их «ужесточение», в связи с тем что МС представляет собой довольно сложную клиническую ситуацию, требующую немедленного врачебного вмешательства с целью предотвращения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Согласно критериям МС, принятым в 2001 г. Национальной образовательной программой США по холестерину (ATP III), диагноз метаболического синдрома ставится, если у пациента обнаруживаются три из следующих признаков:

- абдоминальное ожирение (окружность талии для мужчин более 102 см, для женщин — более 88 см);
- уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л (более 150 мг/дл);
- содержание ЛПВП для мужчин менее 1,0 ммоль/л (менее 40 мг/дл), для женщин — менее 1,3 ммоль/л (менее 50 мг/дл);
- АД выше 130/85 мм рт. ст.;
- уровень глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л.

Однако на сегодняшний день предпочтительно использование единых, более жестких, критериев МС, предложенных в апреле 2005 г. на I Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому в Берлине. Принципиально новым по сравнению с ранее существовавшими критериями является утверждение абдоминального ожирения в качестве основного диагностического параметра с изменением показателей окружности талии:

- абдоминальное ожирение (окружность талии для мужчин более 94 см, для женщин более 80 см);
- уровень ЛПВП для мужчин менее 1,03 ммоль/л, для женщин – менее 1,29 ммоль/л;
- АД ⩾130/85 мм рт. ст.;
- гликемия натощак ⩾5,6 ммоль/л или НТГ.

Практически все составляющие МС являются строго установленными факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а их сочетание многократно ускоряет их развитие и прогрессирование [3]. Однако до настоящего времени нет единого мнения о первопричине нарушений обмена веществ в патогенезе МС. В качестве таковой большинство авторов признают инсулинорезистентность, которая запускает прогредиентно протекающий ряд событий, приводящих в итоге к появлению осложнений. Из них самыми частыми и тяжелыми являются сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), инфаркт миокарда и недостаточность кровообращения [4].

Говоря о состоянии данного вопроса в контексте повышенного интереса к нему широкой медицинской и научной общественности, нельзя не упомянуть и об одном существующем парадоксе. Дело в том, что усилия, сосредотачиваемые в области изучения различных аспектов МС, при их очевидной полезности, в последние годы страдают некоей стереотипностью и консерватизмом. Безусловно, классические предпосылки развития синдрома

(несбалансированное избыточное питание, гиподинамия, курение) сохраняют и будут наряду с генетическими факторами сохранять первостепенное значение в обусловленности риска его формирования. Однако столь активное изучение собственно соматической составляющей и факторов, ассоциированных с образом жизни, к сожалению, в большинстве случаев протекает при явном или скрытом игнорировании составляющей психосоматической, что резко снижает эффективность превентивных мероприятий (положение «фунт профилактики стоит пуда лечения» имеет под собой исторически доказанное не только медико-гуманистическое, но и социально-экономическое обоснование) [5]. Более того, роль психоэмоциональных факторов в данной ипостаси имеет все большую тенденцию к дрейфу в сторону отсутствия связи между их формальным признанием и усилиями, направленными на создание рационалистических, клинически обоснованных методик. В этих условиях и эпохальное учение о стрессе Г. Селье, и фундаментальные труды «отца» современной психоэндокринологии У. Кеннона по нейрогуморальной регуляции функций организма, роли симпатической нервной системы и гормонов в поддержании гомеостаза для взгляда практического врача приобретают черты искусственной схоластичности, поскольку содержащиеся в них положения отнюдь не исчерпывающе востребованы в прикладном плане, т. е. не используются должным образом для диагностики, лечения и профилактики.

В этих условиях, исходя из характера входящих в МС основных факторов риска развития ишемической болезни сердца (верхний тип ожирения, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, артериальная гипертензия), его рассмотрение в контексте онтогенетической концепции психосоматического процесса с клинических позиций является обоснованным и полезным [6]. Как правило, МС впервые проявляется у людей наиболее активного в социальном плане возраста (35–40 лет). В этих условиях усугубляются коморбидные метаболическим личностные расстройства: снижение физической активности сочетается с прогрессирующими изменениями психологического статуса пациентов, блокируются актуальные потребности и планы, доминирует тревожная оценка перспективы, увеличивается угроза эволюции стрессорных воздействий от кратковременных, выполняющих роль триггерных факторов до хронических, затяжных, которые, в свою очередь, способствует развитию и стойкой фиксации нарушений психосоматических и соматопсихических взаимоотношений [7]. Так, например, проспективные наблюдения показали, что в течение 10 лет после дебюта сахарного диабета у 48% молодых людей развиваются психические расстройства, которые ассоциируются с неблагоприятным исходом заболевания [8]. На первый план у данной категории больных выступают депрессивные расстройства, являющиеся фактором риска ухудшения гликемического контроля, развития осложнений. Показатели распространенности коморбидных депрессий варьируют в широких пределах – от 14,4 до 41,3%, причем тяжесть депрессивных проявлений коррелирует со многими симптомами метаболического синдрома [9, 10].

Более того, на современном этапе признается наличие биологического субстрата, общего для депрессии и инсулиннезависимого сахарного диабета. Как известно, при депрессии обнаруживаются признаки гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с усилением выработки кортизола, увеличение гипофиза и надпочечников, а также количества нейронов, секретирующих кортикотропин-рилизинг-фактор. Концентрации кортизола в плазме таких больных прямо коррелирует с тяжестью депрессии. Хроническая гиперкортизолемия приводит к формированию инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, гиперпродукции стероидов, гипергликемии, гиперхолестеринемии, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений. О гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при депрессии также свидетельствует патологический дексаметазоновый тест – быстрое прекращение подавления секреции кортизола дексаметазоном [11–13].

Для изучения взаимосвязи МС и депрессии в период с 1988 по 1994 г. в США проведено исследование NHANES (National Health and Nutritional Examination Survey), в котором приняли участие 3186 мужчин и 3003 женщины 17–39 лет. Распространенность данного синдрома была одинаковой среди мужчин и женщин (в целом 7,8%), тем не менее у женщин гораздо чаще встречалась депрессия. Оказалось, что у женщин с выраженным депрессивным расстройством в анамнезе вероятность выявления МС была в 2 раза выше, чем среди участниц с не отягощенным по депрессии анамнезом, даже после поправки на различные вмешивающиеся факторы. У женщин депрессия часто сочеталась с повышением артериального давления и гипертриглицеридемией, а также с тенденцией к снижению концентрации холестерина ЛПВП и увеличению окружности талии. У мужчин ассоциация депрессии и синдрома Х была гораздо слабее и не достигала статистической значимости. Более того, связь между наличием депрессии и гипертриглицеридемией, снижением уровня ЛПВП была обратной [14].

Таким образом, прямое патофизиологическое воздействие депрессии на сердечно-сосудистую систему приводит к развитию факторов риска атеросклероза, опасных для жизни клинических проявлений ишемической болезни сердца и формированию патологического стереотипа пищевого поведения. Кроме того, депрессия отрицательно влияет на приверженность (комплайнс) больных к лечению. При наличии депрессии

больные реже придерживаются здорового образа жизни, хуже выполняют врачебные рекомендации по соблюдению диеты, отказу от курения, оптимизации режима физической активности.

Вероятными механизмами связи депрессии и метаболического синдрома могут быть не только нарушения вегетативной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-адреналовой регуляции, а также такие экзогенные факторы, как курение, избыточное питание и низкая физическая активность, которые в совокупности с наследственной предрасположенностью определяют условия для развития основных компонентов МС – тканевой инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. В ряде многоцентровых международных исследований показана связь между инсулинорезистентностью и курением. У хронических курильщиков без сахарного диабета 2-го типа по сравнению с некурящими лицами в большем проценте случаев выявлялись инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [15–20]. В работе A. Frati, изучавшего динамику уровня инсулина при проведении острого теста с курением, показано, что изменение концентрации иммунореактивного инсулина наблюдалось как у здоровых лиц, так и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [21]. B. Eliasson в своем исследовании описал, что у большинства курильщиков определялись клинические и лабораторные составляющие МС, при этом степень инсулинорезистентности и клинических проявлений синдрома ассоциировалась с интенсивностью курения [22]. В ряде работ показано, что никотин является основным агентом, вызывающим прогрессирование инсулинорезистентности и дисфункции эндотелия [17, 18, 23, 24].

Кроме того, курение – один из ключевых моментов, приводящих к эпидемии атеросклеротических заболеваний. Тяжелый атеросклероз крупных артерий отмечается значительно чаще у куривших лиц по сравнению с некурившими, причем атеросклеротические изменения магистральных артерий встречаются уже в молодом возрасте. Патологический эффект связан не только с воздействием никотина, но и с комплексом влияния всех составных частей дыма. Окись углерода и никотин повышают адгезивность и способность тромбоцитов к агрегации, экспрессию гена PIA-2, отвечающего за высокую активность тромбообразования, повреждают эндотелий сосудов, который утрачивает способность продуцировать эндогенные вазодилатирующие вещества, способствуя возникновению спазмов и ишемии миокарда [23, 25–27].

В ряде исследований показано, что у курильщиков снижается уровень антиатерогенных фракций липопротеинов, а именно ЛПВП. При этом отмечена обратная зависимость между интенсивностью курения и холестерином ЛПВП, а также их основными апопротеинами апо-А1 и апо-А2 [26]. Кроме того, дислипидемия сочетается с активацией процессов перекисного окисления липидов [28, 29]. В этих условиях липопротеины низкой плотности (ЛПНП) также подвержены окислительной модификации, что усиливает их иммунодепрессивный эффект и вносит новый элемент в механизм подавления клеточного иммунитета у курящих [30]. Некоторые работы также выявили, что кислородпроизводные свободные радикалы стимулируют инактивацию эндотелий-производного NO и ведут к сокращению эндотелий-зависимой вазодилатации у лиц с сахарным диабетом 2-го типа [20]. Снижение синтеза NO и ускорение его нейтрализации супероксиданионом приводит не только к повышению тонуса сосудов, но и к ускорению процессов атерогенеза.

Таким образом, курение служит пусковым фактором для формирования инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и дисфункции эндотелия, которые являются тесно ассоциированными состояниями и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и кардиоваскулярным заболеваниям.

Самостоятельным фактором риска МС считается и регулярное употребление алкоголя. Получены данные, что при ежедневном потреблении двух видов напитков у мужчин и одного напитка у женщин риск возникновения метаболического синдрома повышается на 60% [31]. В исследовании, проведенном в США в Pacific Institute for Research and Evaluation, участвовали 2818 человек в возрасте от 35 до 80 лет. Они ответили на вопросы относительно того, как менялись их привычки (употребление алкоголя, курение, физическая активность) на протяжении жизни. Все участники исследования в тот или иной период своей жизни регулярно употребляли алкоголь, но ученые смогли выделить две основные тенденции: люди злоупотребляли алкоголем в подростковом возрасте и в ранней молодости, а затем склонялись к умеренности либо пили умеренно на протяжении всей жизни. У людей из первой группы риск метаболического синдрома был на треть выше. Риск внутрибрюшного ожирения был на 48% выше по сравнению с теми, кто соблюдал умеренность при употреблении алкоголя на протяжении всей жизни, а риск пониженного уровня ЛПВП – на 62% выше. Авторы исследования считают, что связь между злоупотреблением алкоголем в юности и МС вполне закономерна [32–34]. Большие дозы алкоголя вызывают в клетках организма окислительный стресс. Полученные при этом повреждения могут приводить в дальнейшем к МС и другим заболеваниям. Кроме того, калорийность алкоголя (1 грамм алкоголя содержит 7 ккал, что сравнимо с калорийностью жиров – 1 грамм содержит 9 ккал) в сочетании со способностью повышать аппетит приводит к появлению избыточной массы тела, гиперинсулинемии – основных кластеров МС.

Вместе с тем известно кардиопротективное действие алкоголя, заключающееся в повыше-

нии концентрации холестерина ЛПВП, уменьшении инсулинорезистентности, выраженности процессов воспаления, улучшении состояния свертывающей и противосвертывающей систем и эндотелиальной функции. Исследования, проведенные в Бостонском медицинском центре (США) с участием 8125 добровольцев, показали, что умеренное потребление некрепких алкогольных напитков снижает вероятность развития метаболического синдрома. Исключив влияние всех «внешних» факторов: возраста, пола, расы, уровня образования, уровня жизни, курения, физической активности, особенностей питания, – ученые показали, что у людей, потребляющих в течение месяца от 1 до 19 «доз» алкоголя (бокалов вина или кружек пива), вероятность развития МС снижается на 35%, а у людей, потребляющих не менее 20 «доз», – на 66%. Алкоголь устранял все четыре основных компонента этого синдрома – увеличивал содержание антиатерогенных фракций ЛПВП и снижал содержание ЛПНП. Кроме того, отмечалось увеличение резистентности организма к глюкозе. При этом, что интересно, положительное действие оказывали только пиво и некрепленое вино, тогда как более крепкие алкогольные напитки, содержащие не менее 15% алкоголя, вызывали противоположный эффект [35–37].

Одним из механизмов кардиопротективного действия алкоголя рассматривается его возможное влияние на процессы развития атеросклероза. Полифенолы красного вина (в частности, резвератрол, антиоксидантная активность которого превосходит активность витамина Е) могут предотвращать первые этапы атерогенеза – уменьшать адгезию липидов в артериальной стенке, снижать концентрацию системных маркеров воспаления с последующим присоединением эндотелиальной дисфункции, а также влиять на систему гемостаза и выраженность инсулинорезистентности как основного звена метаболического синдрома. Самым лучшим источником резвератрола является красное вино, в то время как в виноградном соке его почти в 2 раза меньше. Белый виноград и белые вина содержат незначительное количество резвератрола.

Известно, что алкоголь является быстродействующим и эффективным анксиолитическим средством, так как имеет общие с бензодиазепинами и барбитуратами фармакологические свойства. Этанол оказывает слабо выраженное флюидизирующее действие на участки мембран нейронов головного мозга, на которых функционирует рецепторно-ионофорный комплекс, включающий ГАМК-рецепторы, бензодиазепиновые рецепторы центрального типа, барбитуратные рецепторы и хлорный ионофор. В низких концентрациях (5–10 мМ) он, подобно бензодиазепиновым транквилизаторам, потенцирует опосредованное ГАМК-рецепторами поступление иона хлора в синаптосомы. В более высоких концентрациях (20–50 мМ) этанол сам по себе активирует транспорт кальция без участия ГАМК-рецепторов. При чрезмерном употреблении он может вызывать выраженную тревогу и депрессию. Описана общность основных нейрохимических механизмов депрессии и патологического влечения к алкоголю. У больных алкоголизмом и депрессией обнаружено снижение 5-HIAA – основного метаболита серотонина – в цереброспинальной жидкости [38–40].

Таким образом, проблему МС следует рассматривать не только с позиций неправильного питания, сниженной физической активности и генетической предрасположенности. Закономерным является выделение аффективных расстройств, в частности депрессивных проявлений, которые наряду с аддиктивным поведением (курение и злоупотребление алкоголем) участвуют в развитии основных звеньев синдрома Х, дают потенцирующие эффекты, образуют порочный круг в течении заболевания.

Литература

1. *Мамедов М. Н.* Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома / М. Н. Мамедов. – М.: Мультипринт, 2005. – 65 с.

2. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H. M. Lakka, D. E. Laaksonen, T. A. Lakka // JAMA. – 2002. – Vol. 4, № 21. – P. 2709–2716.

3. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний / Р. Г. Оганов, Н. В. Перова, В. А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 1. – С. 56–59.

4. Cardiovascular risk factor in depression. The role of anxiety and anger / M. Fava, M. Abraham, J. Pava et al. // Psychosomatics. – 1996. – № 37. – P. 31–37.

5. *Симаненков В. И.* От теории психосоматической медицины – к терапевтической практике / В. И. Симаненков, Ю. П. Успенский / Медлайн-экспресс. – 2006. – № 4 (187). – С. 3–7.

6. *Симаненков В. И.* Тупики и перспективы психосоматической и адаптационной медицины: актовая речь, посвященная 118-летию со дня основания СПбМАПО / В. И. Симаненков. – СПб.: СПбМАПО, 2003. – 23 с.

7. *Задионченко В. С.* Психологические особенности и качество жизни больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска / В. С. Задионченко // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 9. – С. 15–19.

8. *Sunita M.* Depressive Symptoms Predict Hospitalization for Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus / M. Sunita // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115. – P. 1315–1319.

9. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms / R. M. Carney, K. E. Freedland, M. W. Rich, A. S. Jaffe // Ann. Behav. Med. – 1995. – Vol. 17, № 142. – P. 149.

10. Treatment of depression in patient with diabetes mellitus / P. J. Coodnick, J. H. Henry, V. M. Buki // J. Clin. Psychiatry. – 1995. – Vol. 56, № 4. – P. 128–236.

11. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции. / Л. Д. Оздоева, Д. В. Небиеридзе, Г. В. Погосова // Кардиваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 59–64.

12. *Погосова Г. В.* Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и новые возможности ее лечения / Г. В. Погосова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 5. – С. 195–198.

13. Does cardiovascular reactivity to mental stress have prognostic value in postinfarction patient? A pilot study / S. Manuck, G. Olsson, P. Hjemdahl, N. Rehngvist // Psychosom Med. – 1992. – № 5. – P. 102–108.

14. *Leslie K.* Depression in young women doubles risk of metabolic syndrome / K. Leslie // Psychosomatic medicine. – 2004. – Vol. 66. – P. 316–22.

15. Гемореология, гемостаз и фактор курения у больных с ишемическими инсультами / М. М. Танашян и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – Т. 3, № 11. – С. 42–45.

16. Smoking induces insulin resistance: a potential link with the insulin resistance syndrome / S. Attvall, J. Fowelin, I. Lager et al. // J. Intern. Med. – 1993. – Vol. 223. – P. 327–332.

17. Effect of cigarette smoking and of a transdermal nicotine delivery system on glucoregulation in type 2 diabetes mellitus / L. Epifanio, A. Di Vincenzo, C. Fanelli et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1992. – Vol. 43. – P. 257–263.

18. Insulin resistance and cigarette smoking / F. S. Facchini, C. B. Hollenbeck, J. Jeppesen et al. // Lancet. – 1992. – Vol. 339. – P. 1128–1130.

19. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men / T. Rnnemaa, E. M. Rnnemaa, P. Puukka et al. // Diab Care. – 1996. – P. 1229-1232

20. Cigarette Smoking and Insulin Resistance in Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus / G. Targher, M. Alberiche, M. B. Zenere et al. // J. Clin. Endocr. Metab. – 1997. – Vol. 82, № 11. – P. 3619–3624.

21. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors / A. C. Frati, F. Iniestra, C. Raul Ariza // Diab. Care. – 1996. – Vol. 19. – P. 112–118.

22. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits / B. Eliasson, S. Attvall, M. R. Taskinen, U. Smith // Arterioscle. Thromb. – 1994. – Vol. 14. – P. 1946–1950.

23. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, А. П. Сандомирская // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 1. – С. 11–16.

24. *Balkau B.* Comments on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / B. Balkau, M. A. Charles // Diab. Med. – 1999. – Vol. 16. – P. 442–443.

25. *Кобалава Ж. Д.* Основы превентивной терапии заболеваний, обусловленных атеросклерозом / Ж. Д. Кобалаева // Практический врач. – 1996. – № 7. – С. 10–12.

26. *Оганов Р. Г.* Первичная профилактика ишемической болезни сердца / Р. Г. Оганов. – М. :Медицина, 1990. – 160 с.

27. Особенности ишемической болезни сердца у молодых / А. Л. Сыркин, Н. В. Новикова, А. В. Горустович // Врач. – 2001. – № 4. – С. 5–8.

28. Cigarette smoking and plasma cholesterol / J. E. Muscat, R. E. Harris, N. J. Hally // Am. Heart J. – 1991. – Vol. 121, № 1. – P. 141–147.

29. Pulmonale lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients / S. Petruzelli, E. Hietanen, H. Bartsch // Chest. – 1990. – Vol. 98, № 4. – P. 930–935.

30. Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages / D. Harrats, M. Ben-Naim, Y. Debach // Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 79, № 2-3. – P. 245–252.

31. Alcohol Consumption and the Incidence of Type 2 Diabetes / S. Carlsson, N. Hammar, V.Grill, J.Karpio // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 2785–2790.

32. Alcohol drinking pattern and subjective health in a population-based study / M. Russell, T. Nochajski, M. Trevisan et al. // Addiction. – 2006. – Vol. 101. – P. 1265–1276.

33. Association of lifetime alcohol drinking trajectories with cardiometabolic risk / M. Russell, M. Trevisan, J. Dorn et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2008. – Vol. 93. – P. 154–161.

34. Patterns of alcohol consumption and the metabolic syndrome / M. Russell, M. Li, Y. Fan et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2008. – Vol. 93. – P. 3833–3838.

35. Moderate Alcohol Consumption Reduces Risk of Cardiovascular Mortality in Hypertensive Men / M. Malinski, H. Sesso, F. Lopez-Jimenez et al. // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 623–628.

36. Influence of alcohol consumption on restenosis rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty and stent implantation / F. Niroomand, O. Hauer, C. Tiefenbacher et al. // Heart. – 2004. – Vol. 90, № 10. – P. 1189–1193.

37. Alcohol Consumption and Risk of Peripheral Arterial Disease // R. Vliegenthart, J. Geleijnse, A. Hofman et al. // American Journal of Epidemiology. – 2002. – Vol. 155, № 4. – P. 332–338.

38. Наркология. Национальное руководство / Н. Н. Иванец, И. А. Анохина, М. В. Винникова. – ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 69 с.

39. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis / J. Brown, C. Cooper-Kuhn, G. Kempermann, H. Van Praag et al. // Eur. J. Neurosci. – 2003. – Vol. 17, № 10. – P. 2042–2046.

40. *Van Praag H.* Monoamines and abnormal behavior. A multiaminergic perspective / H. Van Praag // Brit. J. Psychiatr. – 1990. – Vol. 157, № 11. – P. 723–734.

41. *Адашева Т. В.* Метаболический синдром – основы патогенетической терапии / Т. В. Адашева // Лечащий врач. – 2003. – № 10. – С. 5–7.

УДК 616-008.9:616.9:579.83
© Барышникова Н. В.,Успенский Ю. П., 2010

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ИНФЕКЦИЯ HELICOBACTER PYLORI

METABOLIC SYNDROME AND HELICOBACTER PYLORI INFECTION

Барышникова Н. В., Успенский Ю. П.

Baryshnikova N. V., Uspenskiy U. P.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия
St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia

Представлен обзор исследований, посвященных взаимосвязи инфекции *Helicobacter pylori* и метаболического синдрома, в особенности сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, метаболический синдром, сахарный диабет.

This article is the review of researches devoted to interrelation of *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome, in particular diabetes mellitus 2 type.

Key words: *Helicobacter pylori*, metabolic syndrome, diabetes mellitus.

Введение. Широкое распространение метаболического синдрома в России и в мире диктует необходимость максимально полного определения спектра факторов риска, которые могут провоцировать развитие этого патологического состояния. В последние десятилетия широко обсуждается вопрос о роли хронических инфекций в развитии различных заболеваний. В связи с этим можно предположить, что длительное персистирование ряда инфекционных агентов в организме человека служит одним из факторов, способных вызывать формирование метаболических нарушений. Важным является установление возможной роли инфекции *H. pylori* в патогенезе метаболических нарушений, так как эта инфекция очень часто встречается в российской популяции: от 10 до 82% у детей и от 55 до 100% у взрослых по разным данным (таблица).

Таблица

Распространенность инфекции *H. pylori* в отдельных регионах России [1–8]

Первый автор	Место проведения – популяция обследуемых	Специфика выборки	В дуемых	Распространенность, %
О. В. Решетников	Новосибирск – детское и взрослое население	Случайные репрезентативные выборки в 1994–1995 и 2003–2005 гг.	Взрослые – 664 Дети 6–10 лет – 23 Дети 11–16 лет – 508	1994–1995 – 86,8 2004–2005 – 87,5 1994–1995 – 34,8 1994–1995 – 65,2 2004–2005– 45,8
Л. А. Решетник	Иркутск – дети	Дети из двух дошкольных учреждений и двух школ в период: март–май 2000–2001 гг.	600 детей, из них: 3–4 лет – 40 4–5 лет – 45 5–6 лет – 50 6–7 лет – 52 7–8 лет – 49 8–9 лет – 50 9–10 лет – 50 10–11 лет – 51 11–12 лет – 53 12–13 лет – 50 13–14 лет – 53 14–15 лет – 51	 10 15,5 30,4 59,6 65,2 76 82 70 67,9 64 62,2 62
С. В. Бельмер	Москва – дети	Нет	5–6 лет 14–15 лет	40–45 65–70
Е. В. Климанская	Москва – дети	Нет	2650	69
Л. Д. Новикова	Омск – дети	Нет	183	75
В. В. Подусенко	Приморский край – дети с гастроэнтерологическими жалобами и члены их семей	Нет	Дети – 50 Члены семей – 103	80 66

Л. Б. Лазебник	Восточный административный округ Москвы – взрослое население	Нет	300 Средний возраст 56,6±15,3 года	60,7
В. В. Цуканов	Хакассия – коренные и пришлые народы	Юг и север республики	Юг – монголоиды Юг – европеоиды Север – монголоиды Север – европеоиды	83,7 69,2 92,2 100
И. Н. Юрченко	Самара – пациенты клиник Самарского ГМУ	2006 и 2008 годы	2006 – 101 человек 2008 – 291 человек	68,3 54,6
Е. И. Ткаченко	Санкт-Петербург	Нет	200 человек: 15–19 лет 20–29 лет 30–39 лет 40–49 лет 50–59 лет 60 лет и старше	 80 59 86 82 62 72

Связь инфицирования *H. pylori* и развития метаболического синдрома подтверждается в целом ряде работ. Учеными из Ирана было выполнено популяционное исследование, в котором участвовал 1791 человек в возрасте 25 лет и старше. При проведении множественного логистического регрессионного анализа установлено наличие достоверной связи между наличием метаболического синдрома и персистированием инфекции *H. pylori* как у мужчин, так и у женщин ($p<0,05$) [9].

Японские ученые провели полное медицинское обследование 5488 мужчин и 1906 женщин в период с апреля 2006 по март 2007 г. для выявления наличия *H. pylori* (серологическим методом) и традиционных факторов риска развития атеросклероза и метаболических нарушений с последующим множественным логистическим регрессионным анализом полученных данных. Обнаружено, что у пациентов с метаболическим синдромом *H. pylori* выявлялся достоверно чаще, чем у больных без метаболического синдрома; также выявлена достоверная связь наличия *H. pylori* с повышением систолического артериального давления, со снижением уровня липопротеидов высокой плотности и увеличением уровня липопротеидов низкой плотности [10]. Связь инфицирования *H. pylori* и изменений липидограммы подтверждается и в работах турецких ученых, которые установили, что успешная эрадикация микроорганизма способствовала достоверному повышению уровня липопротеидов высокой плотности и снижению содержания С-реактивного белка [11].

В большинстве работ, посвященных связи хеликобактерной инфекции с метаболическими нарушениями, рассматривается связь *H. pylori* с патологией сердечно-сосудистой системы, но единства мнений нет: часть исследователей убеждены, что *H. pylori* повышает риск ишемической болезни сердца до двух раз, другие придерживаются противоположной точки зрения. Следует заметить, что все ученые делают выводы на основании обследования большого количества пациентов и здоровых лиц. Например, итальянские авторы пришли к выводу, что *H. pylori* достоверно чаще встречается у больных инфарктом миокарда, чем в популяции в целом [12]. В другой работе показано, что уровень IgG против *H. pylori* достоверно выше у лиц, умерших от заболеваний сердца, по сравнению с выжившими после перенесенного инфаркта миокарда, а у больных с инфарктом миокарда выше по сравнению с уровнем в контрольной группе [13]. Кроме того, установлено, что риск ишемической болезни сердца выше у лиц, инфицированных *cagA*+ штаммами *H. pylori* [14]. Это подтверждается и в более поздних исследованиях, в результате которых установлено, что существует значимая прямая корреляционная связь между инфицированием *H. pylori*, особенно *cagA*-позитивными штаммами, и наличием ишемической болезни сердца, и показано, что успешная эрадикация *H. pylori* существенно замедляет прогрессирование сужения просвета коронарных артерий, возможно, за счет снижения выраженности хронического воспаления и уменьшения высвобождения провоспалительных цитокинов [15]. С другой стороны, английскими учеными в результате широкомасштабного обследования 21 520 мужчин в возрасте 35–64 лет не выявлено связи между инфицированием *H. pylori* и риском ишемической болезни сердца [16].

Выдвинута гипотеза о возможной роли *H. pylori* в развитии кардиального синдрома X [17–19]. Согласно этой гипотезе, длительное персистирование *H. pylori* в организме выступает в роли триггера, запускающего каскад патологических реакций. *H. pylori* вызывает хроническое воспаление и способствует повышению уровня провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, ростовых факторов и острофазовых белков, увеличение активности этих факторов приводит к развитию воспалительных и пролиферативных изменений в стенках сосудов и, в конечном ито-

ге, к эндотелиальной дисфункции, а в последующем и к микроваскулярной дисфункции, развитию кардиального синдрома X и метаболических нарушений [20]. В целом же патогенетические механизмы развития нарушений сердечно-сосудистой системы при хроническом персистировании *H. pylori* до конца не ясны. Предполагается, что в основе развития метаболических изменений лежит повышение уровня фибриногена и гомоцистеина, снижение липопротеидов высокой плотности, а также, возможно, перекрестные иммунологические реакции на белки человека и бактерий, аутоиммунные реакции с агрессией против эндотелия [21, 22]. Показано, что компоненты атеросклеротических бляшек реагируют с анти-VacA и анти-CagA антителами, а анти-CagA антитела непосредственно взаимодействуют с некоторыми белками сосудистой стенки [23].

В ряде исследований установлено наличие связи между инфицированием *H. pylori* и инсулинорезистентностью как одним из важнейших проявлений метаболического синдрома [24–38]. Кроме того, выявлено, что успешная эрадикация *H. pylori* достоверно снижает уровень натощакового инсулина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и С-реактивного белка [29]. Следовательно, проведение антихеликобактерной терапии может снижать риск возникновения ишемической болезни сердца и метаболического синдрома.

Достаточно большое количество работ посвящено изучению возможных взаимосвязей между инфекцией *H. pylori* и таким проявлением метаболического синдрома, как сахарный диабет 2-го типа. В ряде исследований установлено, что уровень инфицирования *H. pylori* достоверно выше у больных сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с обследуемыми без сахарного диабета [30, 31]. В работах американских и испанских ученых получены аналогичные результаты, подтверждающие, что наличие *H. pylori* достоверно связано с развитием ишемической болезни сердца у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа [32, 33]. В другом исследовании показано, что инфицирование *H. pylori*, возможно, сопряжено с развитием атеросклероза и ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2-го типа, что ученые связывают с повышением уровня цитокинов [34]. Однако существует ряд исследований, в которых не выявлено достоверной связи между инфицированием *H. pylori* и сахарным диабетом [35–37]. В то же время появились работы, в которых установлено, что сахарный диабет можно рассматривать как фактор риска инфицирования *H. pylori* и уменьшения эффективности эрадикации микроорганизма [38, 39].

Схема патогенетических механизмов, определяющих роль инфекции *H. pylori* в развитии метаболического синдрома, представлена ниже.

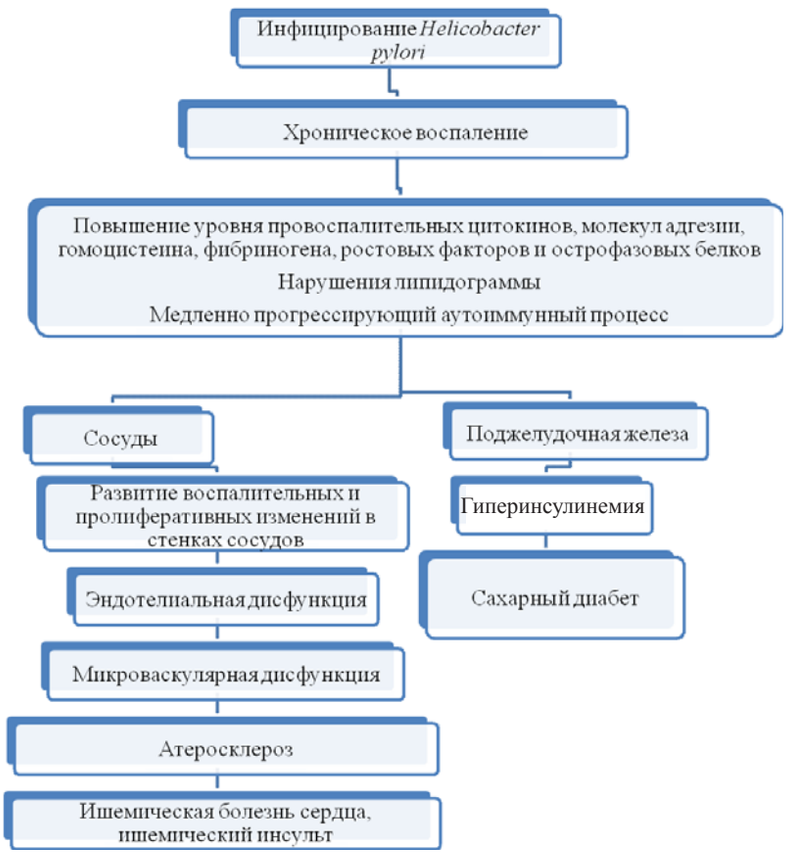


Схема. Патогенетические механизмы влияния инфекции *H. pylori* на развитие метаболических нарушений

Заключение. На основании вышеизложенного можно выдвинуть гипотезу об участии инфекции *H. pylori* в патогенезе метаболического синдрома. Однако необходимо проведение крупномасштабных работ, посвященных этой теме, для подтверждения инфекционной теории возникновения метаболических нарушений и уточнения патогенетических механизмов развития метаболического синдрома.

Литература

1. *Бельмер С. В.* Эпидемиология хеликобактериоза / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин // Детская гастроэнтерология на компакт-диске. – 2-е изд. / под ред. С. В. Бельмера и А. И. Хавкина.

2. Клинико-эпидемиологическое наблюдение при хроническом гастродуодените у детей, проживающих в условиях мегаполиса / Е. В. Климанская, Ф. С. Возжаева, А. В. Новикова, Г. В. Шевцова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1997. – Т. VII, № 5, приложение № 4. – С. 193.

3. Helicobacter pylori: распространенность, диагностика, лечение / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, П. Л. Щербаков и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 3-7.

4. Экологические аспекты формирования хронического гастрита у детей / Л. Д. Новикова, Г. А. Метальникова, П. Г. Мальков // Материалы V сессии Российской группы по изучению Helicobacter pylori. – Омск, 1997. – С. 44–45.

5. Эпидемиология Helicobacter pylori инфекции в Приморском крае / В. В. Подусенко, П. Л. Щербаков, Т. В. Горлачева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2001. – Т. XI, № 2, Приложение № 13. – С. 84.

6. *Решетник Л. А.* Распространенность H. pylori-инфекции у детей г. Иркутска / Л. А. Решетник, О. И. Птичкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2001. – Т. XI, № 2, приложение № 13. – С. 86.

7. Многолетний мониторинг распространенности Helicobacter pylori в Новосибирске / О. В. Решетников, С. А. Курилович, С. А. Кротов, В. А. Кротова //http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=113275

8. Частота выявления Helicobacter pylori по результатам цитологического исследования / И. Н. Юрченко, И. А. Зубова, И. В. Фомина-Рассадина, К. В. Угарова // ГастроэнтерологияСанкт-Петербурга. –2010. – № 2–3. – С. 101–102 (343): Материалы 12-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2010».

9. The association of metabolic syndrome and Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: the Persian Gulf Healthy Heart Study / I. Nabipour, K. Vahdat, S. M. Jafari et al. // Cardiovascular Diabetology. – 2006. – Vol. 5. – P. 25.

10. Helicobacter pylori infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population / T. Gunji, N. Matsuhashi, H. Sato et al. // The American Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 103 (12). – P. 3005–3010.

11. Does eradication of Helicobacter pylori infection help normalize serum lipid and CRP levels? / M.Kanbay, G. Gr, M. Ycel // Digestive Diseases and Sciences. – 2005. – Vol. 50 (7). – P. 1228–1231.

12. Acute myocardial infarction and Helicobacter pylori seropositivity / R. Pellicano, M. G. Mazzarello, S. Morelloni et al. // International Journal of Clinical and Laboratory Research. – 1999. – Vol. 29 (4). – P. 141–144.

13. Quantitative assessment of IgG antibodies to Helicobacter pylori and outcome of ischaemic heart disease / A. M. Alkout, E. J. Ramsay, D. A. Mackenzie et al. // FEMS Immunology and Medical Microbiology. – 2000. – Vol. 29 (4). – P. 271–274.

14. Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease / V. Pasceri, G. Cammarota, G. Patti et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 97 (17). – P. 1675–1679.

15.*M. Kowalski*. Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque / M. Kowalski // Journal of Physiology and Pharmacology.– 2001. – Vol. 1, Suppl. 1. – P. 3–31.

16. Helicobacter pylori infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study / N. J. Wald, M. R. Law, J. K. Morris, A. M. Bagnall // BMJ. – 1997. – Vol. 315 (7117). – P. 1199–1201.

17. The relation between Helicobacter pylori infection and cardiac syndrome X: a preliminary study / M. Assadi, M. Saghari, A. Ebrahimi et al. // International Journal of Cardiology – 2009. – Vol. 134 (3). – P. 124–125.

18. Association of Helicobacter pylori infection with cardiac syndrome X / R. Eskandarian,

M. Malek, S. H. Mousavi, M. Babaei // Singapore Medical Journal. – 2006. – Vol. 47 (8). – P. 704–706.

18. Possible pathogenetic role of Helicobacter pylori infection in cardiac syndrome X / T. Celik, A. Iyisoy, U. C. Yuksel // International Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 142 (2). – P. 193–194.

20. *Rasmi Y.* Possible role of Helicobacter pylori infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X / Y. Rasmi, S. Raeisi // Cardiology Journal. – 2009. – Vol. 6. – P. 585–587.

21. Ischemic cardiovascular disease and Helicobacter pylori. Where is the link? / R. Pellicano, E. Oliaro, N. Gandolfo et al. // Journal of Cardiovascular Surgery (Torino). – 2000. – Vol. 41 (6). – P. 829–833.

22. *Strachan D. P.* Non-gastrointestinal consequences of Helicobacter pylori infection / D. P. Strachan // British Medical Bulletin. – 1998. – Vol. 54 (1). – P. 87–93.

23. Cross-reactivity between anti-CagA antibodies and vascular antigens / F. Franceschi, A. R. Sepulveda, A. Gasbarrini et al. // European Helicobacter Study Group. Abstracts from Strasbourg Workshop. – 2001. – A13/05.

24. The effect of Helicobacter pylori on insulin resistance / S. Aydemir, T. Bayraktaroglu, M. Sert et al. // Digestive Diseases and Sciences. – 2005. – Vol. 50 (11). – P. 2090–2093.

25. Helicobacter pylori infection as a risk factor for insulin resistance / A. Eshraghian, S. A. Hashemi, A. J. Hamidian et al. // Digestive Diseases and Sciences. – 2009. – Vol. 54 (9). – P. 1966–1970.

26. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population / T. Gunji, N. Matsuhashi, H. Sato et al. // Helicobacter. – 2009. – Vol. 14 (5). – P. 144–150.

27. Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by Helicobacter pylori infection and treated by antibiotics / B. Longo-Mbenza, J. Nkondi Nsenga, D. Vangu Ngoma // International Journal of Cardiology. – 2007. – Vol. 121 (3). – P. 229–238.

28. *Pellicano R.* Helicobacter pylori and insulin resistance: time to do interventional studies / R. Pellicano, M. Rizzetto // Digestive Diseases and Sciences. – 2009. – Vol. 54 (12). – P. 2765–2766.

29. Effect of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation / R. Gen, M. Demir, H. Ataseven // Southern Medical Journal. – 2010. – Vol. 103 (3). – P. 190–196.

30. *Шишкин А. Н.* Диабетическая гастропатия. Проблемы и решения / А. Н. Шишкин, Д. В. Кирилюк // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2007. – № 1. – С. 54–58.

31. Association between type 2 diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection / A. Bener, R. Micallef, M. Afifi et al. // The Turkish Journal of Gastroenterology. – 2007. – Vol. 18 (4). – P. 225–229.

32. *Gillum R. F.* Infection with Helicobacter pylori, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R. F. Gillum // Journal of the National Medical Association. – 2004. – Vol. 96 (11). – P. 1470–1476.

33. Association of Helicobacter pylori infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients / D. A. de Luis, M. Lahera, R. Cant n et al. // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21 (7). – P. 1129–1132.

34. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of Helicobacter pylori infection / S. A. Hamed, N. F. Amine, G. M. Galal et al. // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2008. – Vol. 17 (2). – P. 86–94.

35. Diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection / M. P. Dore, M. Bilotta, H. M. Malaty et al. // Nutrition. – 2000. – Vol. 16 (6). – P. 407–410.

36. Helicobacter pylori associated gastric pathology in patients with type II diabetes mellitus and its relationship with gastric emptying: the Ankara study / N. G vener, Y. Akcan, I. Paksoy et al. // Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. – 1999. – Vol. 107 (3). – P. 172–176.

37. Helicobacter pylori infection in Chinese subjects with type 2 diabetes / G. T. Ko, F. K. Chan, W. B. Chan et al. // Endocrine Research. – 2001. – Vol. 27 (1–2). – P. 171–177.

38. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for Helicobacter pylori infection: A hospital based case-control study / B. R. Devrajani, S. Z. Shah, A. A. Soomro, T. Devrajani // International Journal of Diabetes in Developing Countries. – 2010. – Vol. 30 (1). – P. 22–26.

39. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori / M. Sarg n, O. Uygur-Bayramicli, H. Sarg n et al. // World Journal of Gastroenterology. – 2003. – Vol. 9 (5). – P. 1126–1128.

УДК 616-008.9:616.9
© Коллектив авторов, 2010

ЗНАЧЕНИЕ ОБСТРУКТИВНЫХ АПНОЭ СНА В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

THE IMPORTANCE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME

[1]Бертова О. Н., [1]Болдуева С. А., [1, 2]Горелов А. И., [1]Чижова О. Ю.

[1]Bertova O. N., [1]Boldueva S. A., [1, 2]Gorelov A. I., [1]Chizhova O. Yu.

[1]Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия;
[2]Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия
[1] St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia;
[2]Clinical Hospital № 122, St. Petersburg, Russia

Цель исследования: изучить роль синдрома обструктивного апноэ сна и возможности СиПАП терапии в формировании и лечении метаболического синдрома. Обследованы 360 пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, проанализированы взаимосвязи с нарушениями толерантности к глюкозе, проведена оценка результатов СиПАП-терапии для коррекции ночных нарушений дыхания. Выявлено достоверное сокращение числа лиц с нарушением толерантности к глюкозе (с 38 до 26 человек) при использовании СиПАП-терапии.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, метаболический синдром, СиПАП-терапия.

The aim of this study was to determine the role of obstructive sleep apnea (OSAS) in the development of metabolic syndrome (MS). 360 male OSAS patients and 160 control subjects were studied. Interactions with glucose intolerance, effects of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) were revealed. The effects of CPAP on glucose metabolism revealed new aspects of OSA pathogenesis.

Key words: obstructive sleep apnea, metabolic syndrome, CPAP-therapy.

Введение. Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – состояние, характеризующееся периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови; грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [1]. Принимая во внимание широкую распространенность данной патологии [2], ожидаемый высокий риск сердечно-сосудистых и метаболических осложнений за счет патологического каскада метаболических проявлений и хронической дыхательной недостаточности [3], можно предположить патогенетическую взаимосвязь двух синдромов – СОАС и метаболического (МС). Однако взаимосвязь между обструктивными нарушениями дыхания во время сна и метаболическим синдромом сложна и неоднозначна. Установлено, что нарушения дыхания во время сна могут развиваться в рамках метаболического синдрома и быть его осложнением, с одной стороны, а с другой – сам СОАС может приводить к метаболическим изменениям, таким как гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе, дислипидемия, и способствовать развитию МС [4].

Цель исследования: изучить роль синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и возможности СиПАП терапии в формировании и лечении метаболического синдрома.

Материалы и методы исследования. Обследованы 360 мужчин с верифицированным диагнозом СОАС по данным ночной полисомнографии (ПСГ), которые составили основную группу. Определялись следующие характеристики дыхания во время сна: количество и тип апноэ/гипопноэ – обструктивные, центральные; индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), при этом за апноэ принимались эпизоды полного отсутствия дыхательного потока, длительностью не менее 10 секунд, а за гипопноэ – уменьшение воздушного потока более чем на 50% от исходного, длительностью также не менее 10 секунд. Оценивалось насыщение крови кислородом (сатурация, SaO_2), отражающее степень выраженности гипоксических изменений во время сна. Вычислялись следующие показатели: индекс десатурации (ИД) – число эпизодов снижения SaO_2 более чем на 4% за час сна; величина десатурации (%) – средняя величина снижения SaO_2, максимальная сатурация (макс. SaO_2) – максимальное значение сатурации во время эпизодов дыхательных

расстройств за все время сна; минимальная сатурация (мин. SaO_2) – минимальное значение сатурации во время эпизодов дыхательных расстройств за все время сна; средняя сатурация (ср. SaO_2) – средний уровень насыщения гемоглобина крови кислородом в процентах за все время сна.

Контрольную группу составили 160 человек без признаков СОАС. Обследованные основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту (средний возраст 47,286±6,005 года) и индексу массы тела (средний ИМТ 34,41±6,67). Для лечения больных основной группы использовали методику СиПАП-терапии. В условиях сомнологического центра под контролем ПСГ проводился подбор индивидуального вентиляционного режима лечения для каждого пациента с определением оптимального уровня положительного давления воздуха, нормализующего ночной паттерн дыхания. В последующем СиПАП-терапия проводилась в домашних условиях в режиме установленных параметров вентиляции. Отдаленные эффекты СиПАП-терапии оценивались в сроки через 3 месяца, 6 месяцев и 1 год от начала лечения. Необходимым условием для оценки отдаленных результатов был высокий комплайенс лечения, не менее 70%.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ «Statistica 6 for Windows» с определением средних значений, стандартной ошибки, среднего квадратичного отклонения, вариационного размаха, максимальных и минимальных значений. Достоверность различий средних значений показателей оценивалась с помощью t-критерия по Стьюденту. Различия считались достоверными, если вероятность нулевой гипотезы была меньше 0,05. Из методов многомерного статистического анализа использовались корреляционный анализ, регрессионный анализ, кластерный анализ. Цифровые значения представлены как M±σ, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение.

Результаты исследования. Несмотря на то, что группы были сопоставимы по ИМТ и характеру ожирения, нарушения метаболизма глюкозы (НМГ) определялись достоверно чаще в основной группе, чем в контрольной (131 – 36,39% и 35 – 20% соответственно). При этом в основной группе у 131 (36,39%) человека выявлены нарушения метаболизма глюкозы (НМГ), в том числе верифицированный ранее сахарный диабет (СД) 2-го типа – у 44 (12,22%) человек и нарушение толерантности к глюкозе по результатам глюкозотолерантного теста – у 87 (24,17%) пациентов. Отмечено, что с увеличением тяжести СОАС доля больных с НТГ и СД 2-го типа достоверно увеличивалась (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение больных основной и контрольной групп по наличию нарушений метаболизма глюкозы

Признак	Основная группа	Контрольная группа	χ^2
ИМТ, кг/м^2	34,41±6,31	33,15±8,11	
НМГ, абс. (%)	131 (36,39)	35 (20)	10,74, p=0,0011
СД 2-го типа абс. (%)	44 (12,22)	11 (6,87)	3,35, p=0,067
НТГ, абс. (%)	87 (24,17)	24 (15)	5,54, p=0,0186
Избыточная масса тела, абс. (%)	77 (21,39)	31 (19,38)	0,27, p=0,60
Ожирение I, абс. (%)	97 (26,94)	47 (29,38)	0,33, p=0,57
Ожирение II, абс. (%)	108 (30)	41 (25,63)	1,04, p=0,31
Ожирение III, абс. (%)	64 (17,78)	26 (16,25)	0,18, p=0,67

Дальнейший анализ показателей пациентов основной группы, в зависимости от отсутствия или наличия у них нарушений метаболизма глюкозы, выявил, что группа с нарушениями МГ характеризовалась большей тяжестью СОАС, о чем свидетельствовали достоверно более высокие величины таких показателей ночного паттерна дыхания, как ИАГ, ИД, десатурация, длительность апноэ, а также более низкая ночная минимальная сатурация кислорода (табл. 2).

Проведенный корреляционный анализ показал наличие сильных достоверных связей между НМГ и ИАГ, ИД (табл. 3).

В последующем была проанализирована группа больных, состоящая из 70 человек, преимущественно с тяжелой степенью СОАС, которым в течение года проводилась СиПАП-терапия для коррекции ночных нарушений дыхания. Динамическое наблюдение за этими пациентами показало достоверное сокращение числа лиц с НТГ (с 38 до 26 человек) после 6 месяцев терапии (табл. 4).

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов основной группы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений метаболизма глюкозы

Показатель	Без нарушений МГ (n=229)	Нарушения МГ (n=131)	p
Возраст, годы	48,57±9,66	51,7±7,58	0,24
ИМТ, кг/м^2	33,66±5,01	36,2±5,03	0,096
ИТБ, ед.	0,93±0,01	0,97±0,01	0,086
ИАГ, соб./ч	31,64±8,30	46,67±3,19	0,021
ИД, соб./ч	38,6±9,36	68,41±6,39	0,0008
Ср. SaO_2, %	92,83±2,58	84,89±1,43	0,066
Мин. SaO_2, %	76,92±1,52	62,57±2,28	0,011
Десатурация, %	9,83±1,86	15,17±1,48	0,017
Длит. апноэ, с	36,5±4,05	56,17±5,56	0,021

Таблица 3

Корреляция (r) между НМГ и параметрами ночного паттерна дыхания

Показатель	Нарушение метаболизма глюкозы (r)
Длительность апноэ	0,60
ИАГ	0,59*
ИД	0,69*
Ср. SaO_2	–0,47
Мин. SaO_2	–0,05
Десатурация	0,52

* p<0,05.

Таблица 4

Результаты СиПАП-терапии

Показатель	До лечения	Продолжительность СиПАП-терапии			
		2 ночи	3 месяца	6 месяцев	1 год
ИМТ, кг/м^2	39,41±3,23	39,41±3,23	38,62±3,9	37,42±3,37	34,08±3,88***
ИАГ, соб./ч	44,52±8,22	8,71±1,33*	8,29±1,91*	8,34±1,26*	6,025±1,09*
ИД, соб./ч	47,53±10,29	11,15±3,07*	10,42±3,58	9,27±3,44*	5,68±1,93*
Ср. SaO_2, %	87,58±6,68	92,28±0,84*	92,42±1,06*	92,46±0,99*	91,85±1,03*
Мин. SaO_2, %	64,58±2,07	86,71±4,14*	84,58±4,99*	84,69±5,24*	85,62±4,38*
Десатурация, %	12,2±1,07	5,03±0,80*	4,158±0,65*	3,25±0,75*	3,30±0,64*
НТГ, абс. (%)	38 (54,29)	–	38 (54,29)	26 (37,14)*	25 (35,71)*

*Достоверные различия (p<0,05) с исходными показателями; **достоверные (p<0,05) различия с показателями после 2 ночей использования СиПАП-терапии.

Заключение. Проявления метаболического синдрома выявлены у 36% больных с СОАС. Несмотря на то, что полученные результаты доказывают ведущую роль ожирения в развитии как метаболических нарушений, так и СОАС, выявленный факт возрастания доли метаболических нарушений с увеличением тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне, а также результаты корреляционного анализа позволяют предположить и значение интермиттирующей ночной гипоксемии в генезе выявленных метаболических нарушений. Это подтверждает достоверная положительная динамика на фоне СиПАП-терапии. Интермиттирующая гипоксемия может рассматриваться как триггер каскада патофизиологических реакций, активирующих симпатическую активность путем стимуляции процессов глюкогенолиза и глюконеогенеза, а также за счет возможных других повреждений нейроэдокринной системы, с высвобождением промедиаторов воспаления, фактора некроза опухоли и интерлейкина-6, лежащих в основе инсулинорезистентности и метаболического синдрома.

Литература

1. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome / C. Guilleminault, F. Eldridge, W. C. Dement // Science. – 1973. – Vol. 181. – P. 856–858.

2. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults / T. Young, M. Palta, J. Dempsey et al. // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 1230–1235.

3. *Чазова И. Е.* Синдром обструктивного апноэ сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения / И. Е. Чазова, А. Ю. Литвин // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 86–92.

4. Рекомендации экспертов всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. – Второй пересмотр, 2009.

5. *Бабак С. Л.* Сонно-зависимые дыхательные расстройства (диагностические критерии, классификация, алгоритмы коррекции): дис. д-ра. мед. наук / С. Л. Бабак. – М., 2003. – 122 с.

6. Особенности углеводного и липидного обменов у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с обструктивным апноэ сна / Р. А. Галяви, П. В. Галицин, А. Ю. Литвин, И. Е. Чазова // Актуальные проблемы кардиологии. Конкурс молодых ученых. 1–2 июня 2005 г.: тез. докл. – М., 2005. – С. 46.

7. Поражение органов-мишеней у больных с артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне / О. П. Ротарь, Ю. В. Свиряев, Н. Э. Звартау и др. // Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии имени В. А. Алмазова. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 7.

8. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна и метаболический сердечно-сосудистый синдром – есть ли связь? / Ю. В. Свиряев, О. П. Ротарь, Н. Э. Звартау и др. // Ученые записки. – 2005. – Т.12, № 3. – С. 66–71.

9. Обструктивное апноэ сна и метаболический синдром / А. Ю. Литвин, И. Е. Чазова, Р. А. Галяви // Доктор.ру. – 2007. – Июль. – С. 3–5.

10. *Ancoli-Israel S.* Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly / S. Ancoli-Israel, D. F. Kripke // Sleep. – 1991. – Vol. 14. – P. 486–495.

11. Aortic stiffness as an independent predictor of all-cause mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar et al. // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – 1236–1241.

12. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial / J. C. Pepperell, S. Ramdassingh-Dow, N. Crosthwaite et al. // Lancet. – 2002. – Jan 19. – Vol. 359 (9302). – P. 204–210

13. Arterial Stiffness Increases During Obstructive Sleep Apneas / S. Jelic, M. Bartels, J.Mateika et al. // Sleep. – 2002. – Vol. 25 (8). – P. 15–20.

14. Arterial stiffness, wave reflections and risk of coronary artery disease / T. Weber, J. Auer, M. O. 'Rourke et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 109. – P. 184–189.

15. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study / J. Roman, B. Devereux, R. Kizer et al. // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – P. 197–203.

16. Diagnosis of obstructive sleep apnea using a portable transducer catheter / M. Tvinnereim, S. Mateika, P. Cole et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 152 (2). – P. 775–779

17. Endothelial Function and Arterial Stiffness in Minimally Symptomatic Obstructive Sleep Apnea / M. Kohler, S. Craig, D. Nicolli et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178. – P. 984–988.

18. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence / J. Wright, R. Johns, I. Watt et al. // BMJ. – 1997. – Vol. 314. – P. 851–860.

19. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7 year follow-up / Y. Pecker, J. Hedner, J. Norum et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 159–165.

20. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea / K. P. Strohl, R. D. Novak, W. Singer et al. // Sleep. – 1994. – Vol. 17. – P. 614–618.

21. *Jennum P.* Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in the Dannish population age 30–60 / P. Jennum, A. Soul // J. Sleep Res. – 1992. – Vol. 1 . – P. 240–244.

22. *Lavie P.* Sleep apnea in industrial workers / P. Lavie // Sleep. – 1983. – P. 127–135.

23. Prevalence and correlates of sleep disordered breathing in the Wisconsin sleep cohort study / T. Young, D. Zaccaro, R. Leder et al. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1991. – Vol. 143. – A380.

24. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension / P. Lavie, R. Ben-Yosef, A. E. Rubin // Am. Heart J. – 1984. – Vol. 108. – 373–376.

25. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Roseic et al. // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.

26. Snoring and sleep apnea: a population study / H. Beaperk, L. L. Eliott R. Grunstein et al. // Am. J. Resp. Crit. Care. Med. – 1995. – Vol. 151. – P. 1459–1465.

27. The Use of Auto-Titrating Continuous Positive Airway Pressure for Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea / B. B. Richard, J. M. Parish, K. M. Hartse // SLEEP. – 2002. – Vol. 25, № 2. – P. 148–173.

28. *Young T.* Menopause, hormone replacement therapy, and sleepdisordered breathing: are we ready for the heat // T. Young // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 597–598.

УДК 616.12-005.8-02

© Коллектив авторов, 2010

К ВОПРОСУ О ФАКТОРАХ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN MEN AND WOMEN WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Болдуева С. А., Леонова И. А., Тростянецкая Н. А., Третьякова Н. С., Гимгина А. А.

Boldueva S. A., Leonova I. A., Trostyanetskaya T. A., Tretiyakova N. S., Gimgina A. A.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия
St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia

Работа посвящена исследованию наиболее значимых факторов риска инфаркта миокарда у мужчин и женщин. Установлено, что у женщин независимо от возраста регистрируются ожирение, артериальная гипертензия, повышение уровня липидов. У молодых женщин важным фактором риска является курение, а у женщин более старшего возраста – сахарный диабет 2-го типа, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, уровень С-реактивного белка.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, метаболический синдром.

The work is devoted to the study of the most significant myocardial infarction risk factors in men and women. It is established that in women irrespective of their age obesity, arterial hypertension, hyperlipidemia are registered. In younger women the important risk factor is smoking, and in women of more advanced age diabetes type 2, stroke, increased C-reactive protein level are noted.

Key words: myocardial infarction, risk factors of cardiovascular diseases, metabolic syndrome

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания занимают сегодня ведущее место среди причин смерти взрослого населения во всем мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в особенности инфаркт миокарда (ИМ), является основной причиной смерти у женщин (по данным ВОЗ – 23%). Если в последние годы в мировой практике отмечается тенденция к снижению частоты острого ИМ среди мужчин, то среди женщин она неуклонно возрастает [1]. Многочисленные данные свидетельствуют, что больничная летальность при ИМ у женщин выше, чем у мужчин [2]. У женщин также хуже прогноз в отдаленном периоде после перенесенного ИМ. Так, по данным Американской ассоциации кардиологов, в течение года после перенесенного ИМ умирают 25% мужчин и 38% женщин [3]. Возникает закономерный вопрос, почему же у женщин ИМ имеет более осложненное течение и худший прогноз, какую роль в развитии данного заболевания играют как общепризнанные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и другие: С-реактивный белок (СРБ), анемия, нарушение функции почек, – прогностическое значение которых широко изучается в последние годы [4].

В настоящее время также широко обсуждается новая «пандемия XXI века» – метаболический синдром (МС). Считается, что МС в общей популяции чаще встречается у мужчин, однако у женщин в менопаузе его распространенность значительно возрастает. Менопауза сопровождается изменениями массы тела и распределения жировой ткани в организме с преобладанием андроидного типа ожирения. Повышение массы тела приводит к ухудшению резистентности к инсулину, нарушению уровней липидов в плазме крови, артериального давления и повышению симпатического тонуса. Именно в период менопаузы у женщин чаще развивается ИБС, нередко дебютируя инфарктом миокарда [5].

Исходя из вышеизложенного, **целью нашей работы** явился сравнительный анализ выявляемости факторов риска ССЗ в большой выборке мужчин и женщин, переносящих ИМ.

Материалы и методы исследования. В анализ включены 1010 историй болезни пациентов, госпитализированных с 2004 по 2009 г. включительно в кардиологическое отделение СПбГМА им. И. И. Мечникова, и результаты обследования 136 женщин, наблюдавшихся проспективно в 2008–2009 гг. Всем пациентам выполнялось общеклиническое обследование, включающее клинический и биохимический анализ крови, липидограмму, ЭКГ, ЭхоКГ. У 136 женщин про-

водилось дополнительное обследование, включающее анализ высокочувствительного СРБ, гликированного гемоглобина.

Результаты исследования. Из 1146 пациентов с ИМ большую часть – 787 (68,7%) составили мужчины, женщин было 359 (31,3%). Средний возраст всех обследованных 60,4±8,9 года, мужчины были достоверно (p<0,001) моложе – 55,5±11,1 года, средний возраст женщин 67±10,5 лет.

Как видно из табл. 1, артериальной гипертензией (АГ) до ИМ достоверно чаще страдали женщины – 95,8 и 78,6% соответственно. Такой фактор риска, как курение, ожидаемо чаще отмечался у мужчин – 68,8%. Однако следует заметить, что процент курящих женщин также был очень высок – 31,2%. По данным биохимического анализа крови, при поступлении средний уровень общего холестерина (ХС) был значимо выше у женщин – 6,02±1,3 против 5,37±0,98 ммоль/л у мужчин, так же как и его атерогенная фракция – ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП): 4,19±1,4 у женщин против 3,5±1,1 ммоль/л у мужчин. Уровни ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) не различались.

Таблица 1

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин с инфарктом миокарда

Фактор риска	Мужчины (n=787)	Женщины (n=359)	p
АГ, абс. (%)	616 (78,6)	344 (95,8)	<0,001
Курение, абс. (%)	541 (68,8)	112 (31,2)	<0,001
СД 2-го типа, абс. (%)	69 (8,8)	102 (28,4)	<0,001
Ожирение, абс. (%)	140 (17,8)	100 (27,9)	<0,005
Общий ХС (M±σ), ммоль/л	5,37±0,98	6,02±1,3	<0,001
ХС ЛПНП (M±σ), ммоль/л	3,5±1,1	4,19±1,4	<0,005
ХС ЛПВП (M±σ), ммоль/л	1,21±0,5	1,22±0,4	>0,05
Триглицериды (M±σ), ммоль/л	2,08±0,9	2,09±0,8	>0,05
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	56 (7,1)	37 (10,3)	0,05
Анемия, абс. (%)	64 (8,15)	123 (34,2)	<0,001

Ожирением – индекс массы тела (ИМТ) ⩾ 30 кг/м^2 – на момент развития инфаркта миокарда также чаще страдали женщины. Такой важный фактор риска ССЗ, как сахарный диабет 2-го типа (СД) достоверно чаще встречался у женщин, причем разницы по впервые выявленному СД не было: около 5% как у мужчин, так и у женщин. Обращает на себя внимание, что у женщин ИМ достоверно чаще протекал на фоне анемии. Женщины несколько чаще переносили до ИМ острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Среди всей выборки пациентов 136 женщин были подвергнуты более детальному обследованию, в частности, у них оценивался уровень глюкозы в первые сутки ИМ; на 10–14-е сутки ИМ исследовалось содержание высокочувствительного СРБ, гликированного гемоглобина. Средний возраст пациенток данной подгруппы составил 55,2±9,8 года, т. е. они были моложе основной выборки женщин, их средний возраст соответствовал возрасту мужской группы. По основным факторам риска (АГ, СД, уровень ХС, перенесенное ОНМК) эта подгруппа женщин более молодого возраста не отличалась от женщин общей выборки, но обращало на себя внимание, что пациентки данной подгруппы чаще курили (46,7% больных). Средний ИМТ у них был выше нормы и составил 30,14±5,4 кг/м^2, средний объем талии (ОТ) – 95,7±7,2 см, средний объем бедер (ОБ) – 109,8±10,9 см.

При анализе лабораторных данных оказалось, что средний уровень глюкозы в день поступления составил 8,1±2,1 ммоль/л, средний уровень СРБ (норма <5 мг/л) – 11,7±3,2 мг/л, средний уровень гликированного гемоглобина – 5,79%.

Для того чтобы оценить, зависит ли частота регистрации указанных факторов риска от возраста, все 136 пациенток были разделены на подгруппы – до 55 лет (71 женщина) и старше 55 лет (65 женщин) (табл. 2).

При анализе полученных данных оказалось, что женщины обеих возрастных подгрупп одинаково часто страдали АГ и ожирением, сахарный диабет и ОНМК в анамнезе чаще регистрировались у женщин старше 55 лет, в то время как

такой фактор риска, как курение, достоверно чаще встречался у пациенток до 55 лет.

Большинство лабораторных показателей (общий ХС, ЛПНП и ЛПВП, ТГ, уровень глюкозы и гликированного гемоглобина) не различались в обеих возрастных группах (см. табл. 2). Несколько выше у женщин старше 55 лет был уровень СРБ.

Таблица 2

Некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с инфарктом миокарда разных возрастных групп

Фактор риска	Возраст <55 лет (n=71)	Возраст >55 лет (n=65)	p
АГ, абс. (%)	57 (80)	59 (91,07)	>0,05
Курение, абс. (%)	39 (54,4)	28 (43,5)	<0,05
СД 2-го типа, абс. (%)	13 (18,03)	19 (29,7)	<0,05
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	2,8	7,9	<0,05
Общий ХС, ммоль/л	5,4±1,2	5,3±1,1	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,78±0,8	3,7±0,9	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,4	1,1±0,3	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,2±0,8	1,9±0,6	>0,05
Гемоглобин, ммоль/л	129,4±10,4	128,3±9,9	>0,05
Гликированный гемоглобин	5,6±1,7	5,8±1,4	>0,05
Глюкоза крови, ммоль/л	7,9±1,7	8,3±2,6	>0,05
С-реактивный белок, мг/л	8,9±3,8	14,7±4,1	0,05
ИМТ, кг/м^2	29,7±4,3	30,4±5,3	>0,05
ОТ, см	94,4±9,6	ОТ 97,5±8,4	>0,05
ОБ, см	109,5±10,2	110,2±10,4	>0,05
МС, абс. (%)	25 (35,2)	37 (56,9)	<0,05

Представляло интерес, как часто среди более молодых женщин выявлялся МС, который по последним рекомендациям определяется при наличии обязательного критерия – абдоминального ожирения (ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин) и любых двух дополнительных критериев: АГ, повышение уровня ТГ, снижение уровня ХС ЛПВП, повышение уровня ХС ЛПНП, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе. Оказалось, что МС выявлялся более чем у трети женщин (35,2%) в группе до 55 лет и более чем у половины (56,9%) пациенток старше 55 лет (p<0,05).

Итак, результаты данной работы показали, что среди лиц, переносящих ИМ, около 1/3 составляют женщины, возраст которых в среднем на 10 лет больше, чем мужчин, что соответствует данным литературы [6].

Существует представление о том, что повышенный уровень общего холестерина и ЛПНП вносят примерно одинаковый вклад в развитие ИБС у мужчин и женщин, а высокое содержание триглицеридов более значимо в отношении риска ССЗ у женщин, чем у мужчин [7]. Так, повышение уровня триглицеридов на каждые 89 мг/дл увеличивает риск ИБС на 30% у мужчин и на 69% у женщин. Среди наших больных уровень триглицеридов и С ЛПВП не различался у мужчин и у женщин, в то время как уровень атерогенной фракции ХС ЛПНП был даже выше у женщин, т. е. наши пациентки имели традиционные для мужчин «биохимические» факторы риска острого ИМ.

Считается, что у женщин ИМ развивается и неблагоприятно протекает в пожилом возрасте, когда накапливается «груз» фоновых заболеваний, что приводит к развитию осложнений и высокой смертности [7]. Действительно, по нашим данным, СД 2-го типа и ОНМК в анамнезе встречались чаще у женщин, причем старшей возрастной группы. Хотя женщины чаще, чем мужчины, страдали АГ, распространенность данного заболевания не зависела от возраста женщин.

Ожидаемо чаще мужчины курили, однако обращает на себя внимание высокий процент куря-

щих среди женщин моложе 55 лет. Данное обстоятельство является очень важным и тревожным. Известно, что в отличие от мужчин, у которых риск ИМ увеличивает выкуривание более 15 сигарет в сутки, у женщин риск ИМ возрастает даже при выкуривании 1–4 сигарет, кроме того, курение способствует раннему наступлению менопаузы.

По нашим данным, ожирением страдала каждая 3–4-я женщина, переносящая ИМ, независимо от возраста, и только каждый 5–6-й мужчина. Хотя считается, что МС в общей популяции чаще встречается у мужчин [3], а у женщин развивается только в менопаузе, по полученным данным, как ИМТ, так и ОТ и ОБ у женщин превышали нормальные значения во всех возрастных группах. Достоверно чаще у женщин с острым ИМ выявлялся сахарный диабет, особенно в старшей возрастной группе.

При анализе некоторых лабораторных показателей оказалось, что ИМ у женщин чаще протекал на фоне анемии независимо от возраста; обращает на себя внимание высокий уровень С-реактивного белка, уровень которого в 2 раза превышал норму, особенно у женщин старшей возрастной группы.

Выводы.

1. У женщин с острым инфарктом миокарда, независимо от возраста, встречались традиционные факторы риска ССЗ: высокий уровень ХЛПНП, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет.
2. У женщин с острым инфарктом миокарда по сравнению с мужчинами, в том числе и в более молодой возрастной группе (до 55 лет), достоверно чаще выявлялись ожирение и сахарный диабет.
3. В группе женщин в возрасте до 55 лет важным фактором риска ИМ было курение.
4. У женщин по сравнению с мужчинами чаще наблюдался такой прогностический фактор, как анемия, а у пациенток в возрасте после 55 лет – перенесенное ОНМК и повышенный уровень С-реактивного белка.

Таким образом, полученные данные еще раз подтверждают обсуждаемое мировой кардиологической общественностью мнение, что необходимо пересматривать большинство существующих шкал риска ССЗ, поскольку происходит недооценка вероятности серьезных кардиологических событий у женщин, причем молодого возраста. Данная работа показывает, что большое влияние на развитие инфаркта миокарда оказывают именно модифицируемые факторы риска, поэтому усилия как врачей, так и общества в целом должны быть направлены не только на вторичную, но и на первичную профилактику ИМ, в том числе часто встречающийся среди женщин метаболический синдром.

Литература

1. *Оганов Р. Г.* Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на нее факторы / Р. Г. Оганов // Кардиология. – 1994. – № 4. – С. 80–83.

2. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes / P. Y. Lee, K. P. Alexander, B. G. Hammill et al. // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 708–713.

3. Trends in case-fatality in 117718 patients admitted with acute myocardial infarction in Scotland / S. Capewell et al. // European Society of Cardiology. – 2000. – Vol. 21. – P. 1833–1840.

4. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U. S. Preventive Services Task Force / D. I. Buckley et al. // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 151, № 7. – P. 483–495.

5. Диагностика и лечение метаболического синдрома // Национальные клинические рекомендации. – 3-е издание / под ред. Р. Г. Оганова, М. Н. Мамедова. – М.: Силицея-полиграф, 2010. – С. 278–315.

6. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 775–782.

7. Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин // Проблемы женского здоровья. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 51–82.

УДК 616.441-008.64:613.25 © Коллектив авторов, 2010

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ КАК НОВЫЙ КОМПОНЕНТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

MILD THYROID FAILURE IS A NEW COMPONENT OF METHABOLIC SYNDROM

[1]Волкова А. Р., [1, 2]Красильникова Е. И., [1, 2]Беркович О. А., [1]Дора С. В., [1, 2]Шляхто Е. В.

[1]Volkova A. R., [1, 2]Krasilnikova E. I., [1, 2]Berkovich O. A., [1]Dora S. V., [1, 2]Shlyakhto E. V.

[1]Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Россия;
[2]ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия
[1]St. Petersburg Pavlov State Medical University, Russia;
[2]Federal state establishment «Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre of the Ministry of Health and Social Development», St. Petersburg, Russia

В последние годы установлено, что снижение функциональной активности щитовидной железы, которое часто выявляется у лиц старшего возраста, ассоциировано с туловищным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и инсулинорезистентностью. Доказана взаимосвязь между повышением уровня ТТГ в сыворотке крови и индексом инсулинорезистентности (HOMA-IR). Высказано предположение, что снижение функциональной активности щитовидной железы может способствовать нарушению периферической утилизации глюкозы у предрасположенных лиц.

Материалы и методы: обследованы 489 больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Наличие коронарного атеросклероза подтверждено ангиографическим исследованием. Рассчитывали ИМТ по формуле: Масса (кг)/Рост (м²). Концентрацию инсулина и ТТГ в сыворотке крови определяли методом ИФА, использовали наборы реагентов третьего поколения. Индекс HOMA-IR рассчитывали по формуле: Инсулин (мЕ/л) × Глюкоза (моль/л)/22,5.

Результаты. Субклинический гипотиреоз выявлен у 15,8% женщин и 6,3% мужчин. Повышение уровня ТТГ в сыворотке крови коррелировало с показателями ИМТ как в группе женщин, так и мужчин (p=0,02). У больных ожирением и СД 2-го типа уровень ТТГ был достоверно выше, чем у больных без ожирения (p=0,006). Показатель инсулинорезистентности был максимальным в группе больных ИБС с ожирением. Наибольшее повышение уровня ТТГ в сыворотке крови выявлено у больных с поражением основного ствола левой коронарной артерии и многососудистым поражением коронарных артерий.

Выводы: снижение функциональной активности щитовидной железы, вероятно, потенцирует процессы, лежащие в основе метаболического сердечно-сосудистого синдрома.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, ожирение, метаболический синдром.

During last years it was shown that mild thyroid failure with can be revealed in older persons is associated with truncal obesity, diabetes mellitus type 2 and insulin resistance. The connection between elevation of TSH level and index of insulin resistance (OMA-IR) has been proved demonstrated. It was suggested before that hypothyroidism can potentiate disturbance of peripheral glucose utilization in predisposed persons.

Methods: 489 patients with heart ischemic disease (HID) have been included into the study. HID was improved by coronarography. We calculated body mass index (BMI) according to the formula: weight (kg)/height (m²). Concentrations of insulin and TSH were measured by IFA method with the 3rd generation reagents. Index HOMA-IR was calculated by formula: Insulin (IU/l)×Glucosae (mmol/l)/22,5.

Results: Subclinical hypothyroidism was revealed in 15,8% of women and 6,3% of men. Elevation of TSH level correlated with elevation of BMI in both groups (p=0,02). In patients with obesity and DM type 2 TSH level was significantly higher, that in patients without obesity (p=0,006). Index HOMA-IR also was patients with truncal obesity. Elevation of TSH level correlated with damage of the left coronary artery trunk and multivessel damage. *Conclusion*: mild thyroid failure to some extent can potentiate development of metabolic syndrome in predisposed patients.

Key words: subclinical hypothyroidism, obesity, metabolic syndrome.

Введение. В последние годы получены данные, свидетельствующие, что повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови ассоциировано с более высоким индексом массы тела (ИМТ), сахарным диабетом (СД) 2-го типа и повышением концентрации инсулина в сыворотке крови [1–5].

Так, при обследовании группы больных ишемической болезнью сердца (ИБС) повышение уровня ТТГ в сыворотке крови выявлялось чаще у пациентов с метаболическим синдромом (МС) [3]. Было показано, что повышение уровня ТТГ встречается у каждого 5–6-го больного с МС. В последние годы проведены единичные иссле-

дования по изучению чувствительности ткани к инсулину у больных ИБС с учетом функционального состояния щитовидной железы. Установлено наличие взаимосвязи между уровнем ТТГ, концентрацией инсулина в плазме крови и показателем инсулинорезистентности.

Высказано предположение, что некоторое снижение функциональной активности щитовидной железы может способствовать нарушению периферической утилизации глюкозы и вносить определенный вклад в формирование синдрома инсулинорезистентности. В связи с этим изучение функционального состояния щитовидной железы у больных с МС и сопоставление различных концентраций ТТГ в сыворотке крови с показателями чувствительности тканей к инсулину представляется чрезвычайно важным.

Лечебная тактика у больных с манифестным гипотиреозом достаточно четко определена: такие пациенты должны пожизненно получать заместительную терапию тиреоидными гормонами [4, 6, 7]. Целесообразность терапии субклинических нарушений функции щитовидной железы до сих пор остается предметом дискуссий [3, 8]. Следует отметить, что частота выявления субклинического гипотиреоза среди больных старшего возраста составляет 12–20%. В связи с этим задача клинициста, прежде всего, состоит в том, чтобы разумно соотнести возможную пользу и риск терапии тиреоидными гормонами [9, 10].

В настоящее время представляется особенно важным оценить вклад так называемой минимальной тиреоидной дисфункции в развитие и прогрессирование процессов атерогенеза [11, 12]. Сопоставление показателей функции щитовидной железы с результатами коронарографии у больных ИБС видится наиболее целесообразным, так как данные ангиографических исследований надежно отражают характер поражения коронарного русла [13, 14]. Оценивая результаты коронарографии, обычно учитывают количество пораженных артерий и наличие гемодинамически значимых стенозов (или процент сужения сосуда). К тяжелым поражениям относят стеноз основного ствола левой коронарной артерии, трехсосудистое поражение венечных артерий и наличие в них стенозов более 50%.

Выраженные изменения сосудов коронарного русла обычно выявляются у больных с тяжелым течением ИБС и определяют плохой прогноз. Тяжесть атеросклеротических изменений, как правило, коррелирует с такими факторами риска ИБС, как гиперлипидемия, наследственность, курение, избыточная масса тела. Наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета усугубляет патологический процесс.

За последние несколько лет показано, что у пациентов с гипотиреозом достоверно чаще встречается многососудистое поражение коронарных артерий. Вероятно, снижение функциональной активности щитовидной железы способствует индукции и прогрессированию атеросклероза [13, 14].

Таким образом, изучение особенностей поражения коронарного русла у больных с различным функциональным состоянием щитовидной железы представляется актуальным, и результаты таких исследований представляют интерес для широкого круга специалистов.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 489 больных ИБС. Всем больным было проведено коронарографическое исследование по методике M. Judkins и соавт. (1993). Учитывали пол, возраст, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета. Изучали анамнез в отношении наследственности, курения, количества перенесенных инфарктов. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: Масса (кг)/Рост ($м^2$). Исходно всем больным производили забор крови натощак для определения концентрации ТТГ и инсулина в сыворотке крови, которые определяли методом ИФА с использованием наборов реагентов третьего поколения.

Показатель инсулинорезистентности (HOMA-IR) рассчитывали по формуле: Инсулин (МЕ/л)× × Глюкоза (ммоль/л)/22,5.

Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS. Достоверными считали различия при $p<0,05$.

В исследование не включены больные с известным диагнозом гипотиреоза или тиреотоксикоза и, соответственно, получающие заместительную терапию, пациенты после операций на щитовидной железе или после радиойодтерапии и пациенты, получающие кордарон или глюкокортикоиды, так как эти препараты могут влиять на показатели функциональной активности щитовидной железы.

По уровню ТТГ в сыворотке крови все больные были разделены на четыре группы: 1-я группа – ТТГ<0,5 мМЕ/л, что соответствует субклиническому тиреотоксикозу, 2-я группа – ТТГ 0,5–2,5 мМЕ/л, что соответствует нормальным значениям, 3-я группа – ТТГ 2,5–4,0 мМЕ/л, что соответствует пограничным значениям, 4-я группа – ТТГ>4,0 мМЕ/л, что соответствует субклиническому гипотиреозу.

Результаты и их обсуждение. Обследованы 489 больных ИБС, средний возраст которых составил 56,53±0,41 года, ИМТ от 18,5 до 40 кг/м (в среднем 27,23±0,17 кг/м). Уровень ТТГ колебался от очень низких (0,01 мМЕ/л) до высоких (30,0 мМЕ/л) значений. Все больные ИБС в зависимости от уровня ТТГ были распределены на четыре группы, как указывалось выше (рис. 1).

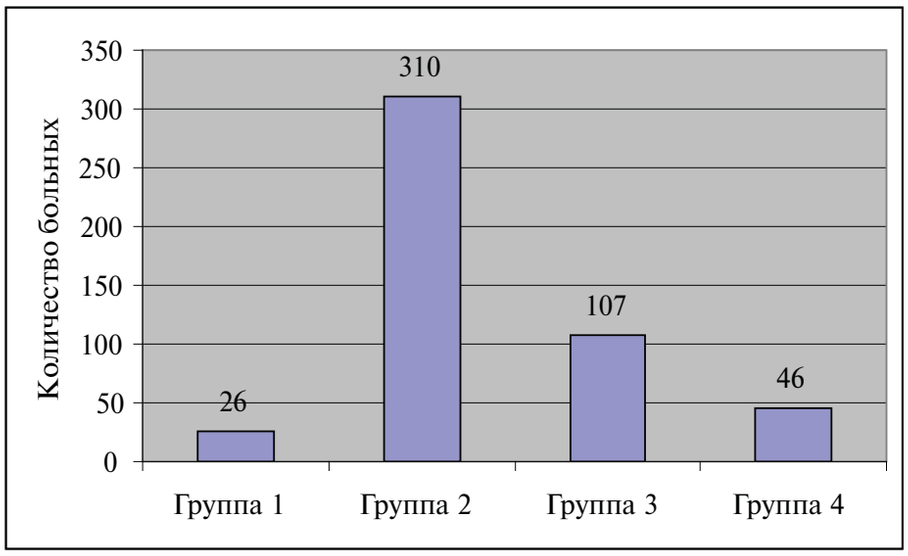


Рис. 1. Распределение больных ишемической болезнью сердца по группам в зависимости значения тиреотропного гормона в сыворотке крови.
По оси абсцисс – порядковый номер группы, по оси ординат – количество больных

Как видно из представленных данных, большинство больных (63,4%) имели нормальный уровень ТТГ (среднее значение 1,53±0,30 мМЕ/л). У 5,3% пациентов выявлен низкий уровень ТТГ, соответствующий субклиническому тиреотоксикозу. Вероятно, эти больные имели участки автономии в щитовидной железе или скрытую форму болезни Грейвса. У 9,4% пациентов, включенных в исследование, выявлен явный гипотиреоз. В табл. 1 представлены клиническая характеристика больных и средние значения уровня ТТГ в сыворотке крови.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца с различными уровнями тиреотропного гормона (M±s)

Признак	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=310)	3-я группа (n=107)	4-я группа (n=46)
ТТГ, мМЕ/л	0,20±0,02	1,53±0,30	3,12±0,04	7,10±0,69
Возраст, годы	53,15±1,45	56,80±0,53*	56,23±0,80	57,47±1,36**
ИМТ, кг/м^2	26,59±0,69	26,99±0,21***	27,64±0,35	28,88±0,69**

*Различия по возрасту между 1-й и 2-й группами достоверны (p=0,04);
**различия по возрасту и ИМТ между 1-й и 4-й группами достоверны (p=0,04 и 0,03);
***различия по ИМТ между 2-й и 4-й группами достоверны (p=0,001).

Как видно из представленных данных, больные с низким уровнем ТТГ в сыворотке крови были моложе пациентов с нормальными и повышенными показателями ТТГ. Также обращают на себя внимание выявленные различия по ИМТ. Этот показатель был достоверно больше у больных гипотиреозом по сравнению с таковым в группах с нормальными и низкими значениями ТТГ. Вероятно, снижение скорости обменных процессов, свойственное больным с гипотиреозом, потенцирует нарастание массы тела у предрасположенных людей. Следует отметить наличие четко выраженных различий уровней ТТГ у обследованных мужчин и женщин. Так, повышение концентрации ТТГ выявлено у 15,8% женщин и 6,3% мужчин (p<0,05).

В группе больных ИБС было 77,6% мужчин и 22,4% женщин. При анализе значений ТТГ отдельно у мужчин и женщин оказалось, что по мере повышения уровня ТТГ доля женщин в 3-й и 4-й группах увеличивается, в то время как доля мужчин уменьшается (рис. 2).

С учетом выявленных различий представлялось целесообразным проанализировать уровень ТТГ в сыворотке крови и показатель ИМТ в зависимости от пола больных (табл. 2).

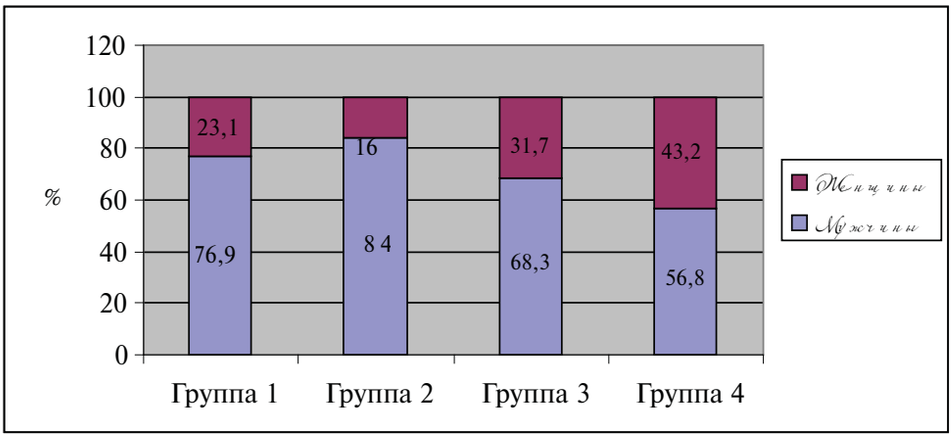


Рис. 2. Процентное содержание мужчин и женщин в подгруппах больных с различными концентрациями тиреотропного гормона в сыворотке крови. По оси абсцисс – порядковый номер группы, по оси ординат – процент обследованных

Таблица 2

Возраст, пол, индекс массы тела и уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца (M±s)

Показатель	Мужчины (n=380)	Женщины (n=109)	p
ТТГ, мМЕ/л	2,11±0,08	3,15±0,36	0,0001
Возраст, годы	56,60±0,47	56,30±0,80	0,76
ИМТ, кг/м^2	26,99±0,19	28,07±0,40	0,01

Как видно из представленных данных, у женщин уровень ТТГ достоверно выше, чем у мужчин, при том что по возрасту группы обследованных были сопоставимы. Следует отметить, что ИМТ у женщин был также достоверно выше, чем у мужчин. В группе женщин выявлено достоверное различие по возрасту между 3-й (пограничное значение ТТГ) и 4-й группами (гипотиреоз). Пациентки, у которых выявлен гипотиреоз, в среднем были на 5 лет старше имеющих пограничный уровень ТТГ (p=0,02). В группе больных с пограничным уровнем ТТГ средний возраст составил 54,68±0,71, а в группе больных гипотиреозом – 59,47±1,36 года.

При анализе полученных данных в группе мужчин выявлено, что у пациентов с нормальным значением ТТГ ИМТ составил 26,74±0,54 кг/м^2, в то время как у страдающих гипотиреозом достоверно больше – 28,45±0,86 кг/м^2 (p=0,02). Таким образом, у 15,3% обследованных с ИБС выявлено наличие дисфункции щитовидной железы, при этом нарастание уровня ТТГ в сыворотке крови было ассоциировано с женским полом, более старшим возрастом и повышенным ИМТ.

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная положительная связь между ИМТ и уровнем ТТГ (r=0,13; p<0,008), поэтому представлялось целесообразным проанализировать показатели функционального состояния щитовидной железы у больных ИБС в зависимости от показателей ИМТ. Для этого все больные были разделены на три группы: 1-я – ИМТ до 24,9 кг/м^2, что соответствует нормальной массе тела; 2-я – ИМТ 25–29,9 кг/м^2, что соответствует избыточной массе тела; 3-я – ИМТ>30 кг/м^2 – ожирение (табл. 3). Как видно из представленных данных, половина больных ИБС имели избыточную массу, а у четверти выявлено ожирение. Среди 16,1% пациентов имели СД 2-го типа, и им назначалось лечение диетой и сахароснижающими препаратами. Анализ полученных данных показал, что по мере увеличения ИМТ количество лиц, страдающих сахарным диабетом, возрастало.

Таблица 3

Индекс массы тела, наличие сахарного диабета 2-го типа и уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца (M±s)

Группа	Средний ИМТ, кг/м^2	Доля больных, %	Доля больных СД 2-го типа, %	Среднее значение ТТГ, мМЕ/л
1-я – нормальная масса тела (⩽24,9 кг/м^2)	22,88±1,44	25,0	7,1	1,98±0,11
2-я – избыточная масса тела (25–29,9 кг/м^2)	27,24±1,34	48,2	17,4	2,29±0,16
3-я – ожирение (⩾30 кг/м^2)	31,93±2,12	26,8	30,2	3,6±0,29

Среди больных ожирением (3-я группа) каждый третий пациент страдал СД 2-го типа. Установлено, что у больных СД и ожирением уровень ТТГ был достоверно выше (3,60±0,29 мМЕ/л, p=0,006), чем у пациентов 1-й и 2-й групп. Таким образом, суммируя вышеприведенные данные можно заключить, что уровень ТТГ в сыворотке крови обследованных с ИБС был тесно взаимосвязан с ИМТ и наличием у больных сахарного диабета 2-го типа, т. е. с основными компонентами метаболического синдрома.

В связи с этим представлялось актуальным изучить уровень инсулина и глюкозы плазмы крови, рассчитать показатель инсулинорезистентности (HOMA-IR) у больных с разной массой тела и сопоставить полученные данные с концентрацией ТТГ в сыворотке крови. В исследование включены 73 пациента. В эту часть исследования не включали больных сахарным диабетом, так как многие из них получали сахароснижающую терапию, которая может влиять на изучаемые параметры. Средний возраст больных составил 57,23±0,48 года, средний ИМТ 28,23±0,19 кг/м², средний уровень ТТГ 2,61±0,74 мМЕ/л. По ИМТ больные были разделены на три группы, как указывалось выше: 1-я – нормальная масса, 2-я – избыточная масса тела, 3-я – ожирение. У больных с избыточной массой и ожирением ТТГ был достоверно выше, чем у пациентов с нормальной массой тела (p=0,02 и p=0,01 соответственно) (табл. 4). По возрасту достоверных различий между группами не выявлено. Индекс HOMA-IR был наиболее высоким в группе больных с ожирением (3-я группа).

Таблица 4

Индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) и функциональное состояние щитовидной железы у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от индекса массы тела (M±s)

Показатель	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=19)	3-я группа (n=37)	p
ИМТ, кг/м²	22,88±1,44	27,2±1,34	31,93±2,12	0,01
Возраст, годы	59,20±2,13	56,3±1,43	57,0±1,36	0,09
ТТГ, мМЕ/л	1,52±0,34	2,73±0,26	3,05±1,14	0,01
HOMA-IR	1,30±0,26	1,52±0,74	4,67±1,12	0,02

Заключение. Проведенное исследование убедительно свидетельствует о наличии тесных взаимосвязей между полом, возрастом больных, массой тела, показателями углеводного гомеостаза и функциональным состоянием щитовидной железы. Наличие явного или субклинического гипотиреоза способствует развитию основополагающего компонента метаболического синдрома – туловищного ожирения. В связи с этим представляется целесообразным проведение оценки функционального состояния щитовидной железы у больных с метаболическим синдромом.

Литература

1. *Браверман Л. И.* Болезни щитовидной железы / Л. И. Браверман. – М.: Медицина, 2000.

2. *Kahaly G. J.* Thyroid hormone action in the heart / G. J. Kahaly, W. H. Dillmann // Endocr. Reviews. – 2005. – Vol. 26 (5). – P. 704–728.

3. The Beneficial Effect of L-Thyroxine on Cardiovascular Risk Factors, Endothelial Function, and Quality of Life in Subclinical Hypothyroidism: Randomized, Crossover Trial / S. Razvi, L. Ingoe, G. Keeka // J. of Clin. Endocr. & Metab. – 2007. – Vol. 92 (5). – P. 1715–1723.

4. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis / N. Rodondi, D. Aujesky, E. Vittinghoff et al. // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119 (7). – P. 541–551.

5. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey / W. M. Tunbridge, D. C. Evered, R. Hall et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1977. – Vol. 7. – P. 481–493.

6. *Helfand M.* Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U. S. preventive services task force / M. Helfand // Clinical Guidelines. – 2004. – Vol. 140 (2). – P. 128–141.

7. Subclinical hypothyroidism and risk of heart failure, other cardiovascular events, and death / N. Rodondi, A. B. Newman, E. Vittinghoff et al. // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165 (21). – P. 2460–2466.

8. Effect of Levo-Thyroxine Replacement on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypothyroid Patients / M. Ito, T. Arishima, T. Kudo et al. // J. of Clin. Endoc. & Metab. – 2007. – Vol. 92 (2). – P. 608–611.

9. *Фадеев В. В.* Гипотиреоз: руководство для врачей / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. – М., 2002.

10. Cubclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management / M. I. Surks, E. Ortiz, G. H. Daniels et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 291 (2). – P. 228–238.

11. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis / J. Auer, R. Berent, T. Weber et al. // Clin. Cardiol. – Vol. 26 (12). – P. 569–573.

12. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study / A. E. Hak, H. A. Pols, T. J. Visser // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 270–278.

13. ACC/AHA guidelines for coronary angiography / P. J. Scanlon, D. P. Faxon, A. M. Audet et al. // J. Am Coll Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 1756–1824.

14. *Weissman N. J.* Cardiac Imaging secrets / N. J. Weissman, G. A. Adelmann. – Philadelphia, Hanley and Belfus, 2003.

УДК 616.38-56.52-089:616.1

© Коллектив авторов, 2010

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ, СИСТЕМНУЮ И ЛЕГОЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ

INFLUENCE OF SURGICAL ABDOMINAL OBESITY CORRECTION ON THE COURSE OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY, SYSTEM AND PULMONARY HEMODYNAMICS

Волох М. А., Куренкова И. Г., Халимов Ю. Ш., Кадин С. В.

Volokh M. A., Kurenkova I.G., Khalimov Yu.Sh., Kadin S.V

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Представлены результаты лечения 181 больного с абдоминальным ожирением. Больные были разделены на две группы: 1-я группа состояла из 109 человек, которым была выполнена липоаспирация или абдоминопластика с последующей медикаментозной коррекцией; во 2-ю группу вошли 72 пациента с абдоминальным ожирением, которые получали только консервативное лечение. Хирургическая коррекция приводила к снижению гиперлипидемии, нормализации показателей углеводного обмена, уменьшению выраженности сердечно-сосудистых осложнений и существенному снижению риска появления острых и хронических форм ИБС, в то время как консервативное лечение оказалось неэффективным. В группе больных, подвергшихся оперативному лечению, уменьшилась частота среднетяжелой и тяжелой артериальной гипертензии, произошло снижение всех видов системного артериального давления, нормализовалось среднее давление в легочной артерии. У больных, получавших консервативную терапию, сохранялись высокие цифры артериального давления, прогрессировала легочная гипертензия.

Ключевые слова: липэктомия, артериальная гипертензия, липидный обмен.

The results of treatment of 181 patients with abdominal obesity were studied. There were two groups of patients. The first group consisted of 109 patients who underwent lipoaspiration or abdominoplasty with the subsequent medication. The second group of 72 patients with abdominal obesity was treated conservatively without surgery. Surgical correction resulted in the decrease of hyperlipidemia level, severity of cardio-vascular events, carbohydrate metabolism markers normalization and significant decrease in acute and chronic forms of coronary artery disease onset risks. Medication alone had no positive effect. In the surgical group of patients frequency of moderate and severe arterial hypertension and all types of systemic arterial pressure decreased, mean pulmonary pressure normalized, while in the second group arterial pressure remained increased and pulmonary hypertension progressed.

Key words: lipectomy, arterial hypertension.

Введение. Ожирение широко распространено в мире, в большинстве развитых стран ожирением страдают от 10 до 30% населения [1–5]. Среди женщин избыточная масса тела отмечается почти у 50%, а среди мужчин – у 30% [6]. В Российской Федерации около 25% лиц трудоспособного возраста имеют избыточную массу тела и 30% страдают ожирением [6]. Во многих индустриально развитых странах число больных за последние десятилетия увеличилось в 2 раза. Предполагается, что к 2025 году в мире от ожирения будут страдать 40% мужчин и 50% женщин [7].

Ожирение тесно связано с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). Избыточная масса тела сопровождается увеличением уровня общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) в крови. Ожирение способствует развитию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Абдоминальный тип ожирения признан независимым от степени ожирения фактором риска развития сахарного диабета (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 4, 7–10]. Ожирение рассматривается как одна из причин развития легочного сердца [10, 11]. Кроме того, тучные больные предрасположены к опухолевым заболеваниям.

В клинической практике часто недооценивается отрицательное влияние избыточной массы тела на возникновение и течение ассоциированных с ожирением тяжелых соматических заболеваний, которые приводят к ухудшению качества жизни, ранней потере трудоспособности и преждевременной смерти [7, 12]. Степень увеличения массы

тела прямо коррелирует с риском инвалидизации и смерти.

Терапия ожирения сложна, и эффективность консервативного лечения остается довольно низкой. За последние годы отмечается рост хирургических вмешательств по поводу ожирения. Широко известно высказывание H. Buchwald (1997): «...ожирение является злокачественной болезнью, оно приводит к развитию фатальных заболеваний, для лечения которого мы, хирурги, предлагаем 85% частоту излечения против 1% частоты при консервативном лечении». В настоящее время предложено более 40 видов хирургических операций по поводу ожирения [13].

Накопленный за последние годы опыт свидетельствует о том, что эффект хирургического удаления жировой ткани не ограничивается эстетическим результатом, а может оказывать системное воздействие на эндокринно-метаболические процессы [1, 4, 6, 7, 14]. Отмечено снижение уровня маркеров воспаления и цитокинов, фактора некроза опухолей, а также гормонов жировой ткани – лептина и адипонектина [15, 16]. После абдоминопластики и липоаспирации в ближайшем послеоперационном периоде отмечена тенденция к нормализации показателей углеводного и жирового обмена, а в отдаленные сроки – снижение частоты развития сахарного диабета 2-го типа [16].

Мы имеем 5-летний опыт наблюдения за больными с абдоминальным ожирением после хирургического удаления подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки. У обследованных пациентов применяли две методики удаления избыточных жировых отложений передней стенки живота: классическую вакуумную липоаспирацию и абдоминопластику.

Цель исследования: оценить влияние липэктомии передней стенки живота у больных с абдоминальным ожирением на течение сердечно-сосудистой патологии, системную и легочную гемодинамику.

Материалы и методы исследования. Обследован 181 больной с абдоминальным ожирением. Больные разделены на две группы: 1-я группа (основная) включала 109 человек, которым была выполнена липоаспирация или абдоминопластика с последующей медикаментозной коррекцией заболевания; во 2-ю группу (сравнения) вошли 72 пациента с абдоминальным ожирением, лечившиеся консервативно. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела и длительности заболевания. Обследованы также здоровые лица (25 человек) того же возраста и пола (контрольная группа).

Подробная характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных (M±σ)

Показатель	Основная группа (оперированные) (n=109)	Группа сравнения (консервативное лечение) (n=72)	Всего (n=181)
Пол (м/ж)	35/74	27/45	62/119
Возраст, лет	48,9±3,5	50,3± 4,7	49,6±4,0
ИМТ, кг/м²	35,9±5,9	34,1±5,1	35,0±5,3
ОТ/ОБ	1,28±0,09	1,26±0,06	1,27±0,07
Ожирение I–II ст. (кол-во больных)	80	56	136
Ожирение III ст. (кол-во больных)	29	16	45
Продолжительность заболевания, годы	5,1±1,2	5,6±1,2	5,3±1,1
Длительность СД 2-го типа, годы	5,1±1,9	5,6±1,2	5,35±1,5

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – соотношение объема талии к объему бедер.

При поступлении в клинику всем больным выполняли комплексное обследование, включавшее оценку клинических данных, лабораторные и инструментальные исследования. Показатели сердечного выброса, минутного объема циркуляции, среднее давление в аорте и легочной артерии, общее периферическое и легочное сосудистое сопротивление определяли расчетными методами [8, 12, 14]. Среднее давление в легочной артерии, ударный и минутный объемы определялись по формулам:

$$Рсрла = \frac{5 \times (АДсист + АДдиаст) \times RR^2}{(АДсист - АДдиаст)} + (RR - 1) \times 25,$$

$$УО = \frac{(АДсист + АДдиаст)^2 \times 2,5}{Рсрла \times (АДсист - АДдиаст)},$$

$$МО = УО \times ЧСС,$$

где: Рсрла – среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.;

АДсист – систолическое давление в аорте, мм рт. ст.;

АДдиаст – диастолическое давление в аорте, мм рт. ст.;

RR – интервал R–R электрокардиограммы, с;

УО – ударный объем, мл;

МО – минутный объем, л;

ЧСС – частота сердечных сокращений, уд/мин.

Для определения общего периферического сопротивления сосудов в большом круге кровообращения использовалась формула:

$$ОПС = \frac{60 \times Рсрао \times 1332}{МО},$$

где: ОПС – общее периферическое сопротивление сосудов, дин·с·см$^{-5}$;

Рсрао – среднее давление в аорте, мм рт. ст.; вычисляемое по формуле:

Рсрао = АДдиаст + 1/3(Адсист – АДдиаст);

МО – минутный объем кровообращения, л;

1332 – фактор перевода мм рт. ст. в дины.

Общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛС) рассчитывали по формуле:

$$ОЛС = \frac{(Рсрла - 5) \times 80}{МО},$$

где: ОЛС – общее легочное сосудистое сопротивление, дин·с·см$^{-5}$;

Рсрла – среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.;

МО – минутный объем, л.

Степень ожирения устанавливалась в соответствии с общепринятой классификацией ВОЗ (1997), согласно которой при значении ИМТ 30–34,9 кг/м^2 диагностировалась I степень, 35–39,9 кг/м^2 – II степень, 40 кг/м^2 и более – III степень ожирения.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel-2003. Рассчитывали средние значения, стандартную ошибку, среднее квадратичное отклонение. Достоверность различий показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считались различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Из общего количества пациентов (181) 89 человек основной группы и 57 – группы сравнения, имели повышение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) в крови. Изв естно, что нарушения липидного обмена, а также часто возникающие у больных ожирением артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа способствуют раннему развитию общего и коронарного атеросклероза с последующим наиболее частым возникновением стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [6].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 106 (59%) больных: 51 (50,4%) оперированного пациента и 55 (76%) пациентов, получавших медикаментозную терапию. Гипертоническая болезнь (ГБ) диагностирована у 167 (92%) больных: 99 (91%) пациентов основной группы и 68 (94%) пациентов группы сравнения. Среди 106 больных с ИБС 13 (7%) перенесли инфаркт миокарда (ИМ): 2 (2%) пациента в основной группе, 11 (15%) – в группе сравнения.

Анализ заболеваемости сердечно-сосудистой патологией показал, что за 5-летний период наблюдения в группе прооперированных больных не зарегистрировано ни одного нового случая ишемической болезни сердца (ИБС) в целом и инфаркта миокарда в частности, в то время как среди пациентов, получавших консервативное лечение, к концу периода наблюдения диагностировано 12 новых случаев заболевания ИБС и 9 новых случаев инфаркта миокарда.

В группе пациентов, перенесших оперативное лечение абдоминального ожирения, безболевая ишемия миокарда (БИМ), стенокардия напряжения I и II функциональных классов (ФК) через 5 лет после операции встречались достоверно реже, чем до операции ($p<0,05$). Пациенты, получавшие только консервативное лечение, страдали БИМ и стенокардией I ФК по окончании периода наблюдения примерно с той же частотой, а число больных со стенокардией напряжения II ФК существенно увеличилось ($p<0,05$).

При анализе структуры артериальной гипертензии (АГ) у обследуемых установлено, что в группе пациентов, перенесших оперативное лечение абдоминального ожирения, АГ II и III степени через 5 лет после операции стала встречаться достоверно ($p<0,05$) реже, чем до операции. Среди больных, получавших только консервативное лечение, по окончании периода наблюдения частота АГ III степени достоверно ($p<0,05$) увеличилась, а АГ I степени – значимо уменьшилась.

У пациентов основной группы после операции наблюдалось снижение концентрации триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина сыворотки крови ($p<0,05$), которое сохранялось в течение последующих 5 лет наблюдения. В группе сравнения существенной динамики показателей липидограммы не выявлено.

Изучение углеводного обмена показало, что в группе оперированных больных происходило быстрое и стойкое улучшение показателей компенсации углеводного обмена, заключавшееся в снижении уровней глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина. Более успешная коррекция гликемических показателей не сопровождалась увеличением секреторной активности клеток островков поджелудочной железы, оцениваемой по уровням иммунореактивного инсулина и С-пептида, но происходила на фоне значимо снизившейся инсулинорезистентности. На эффективность компенсации углеводного обмена оказывала значимое влияние исходная выраженность абдоминального ожирения. Так, при тяжелом морбидном ожирении

показатели инсулинорезистентности снижались в меньшей степени, а позитивные сдвиги уровней гликемии и гликированного гемоглобина были менее выражены. Как и при изучении липидного обмена, в группе консервативно лечившихся больных существенной динамики показателей углеводного обмена не выявлено.

Таким образом, хирургическая коррекция абдоминального ожирения сопровождалась быстрым и стойким улучшением показателей липидного и углеводного обмена, снижением артериального давления, уменьшением заболеваемости как острыми, так и хроническими формами ИБС. Позитивное изменение структуры коронарной болезни сердца и артериальной гипертензии может быть объяснено происходящими изменениями обменных процессов после оперативного лечения ожирения. Помимо снижения массы тела, на течение ИБС способно оказать влияние уменьшение действия таких факторов риска коронарного атеросклероза, как дислипидемия и сахарный диабет, а улучшение профиля артериального давления может достигаться в том числе и за счет снижения инсулинорезистентности.

Показатели системной и легочной гемодинамики до начала лечения (оперативного или консервативного) представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели системной и легочной гемодинамики у больных ожирением до начала лечения

Показатель	Здоровые лица	Больные ожирением до начала лечения		Достоверность
		до операции (основная группа)	консервативное лечение (группа сравнения)	
	1	2	3	
АДсист, мм рт. ст.	128,7±3,8	164,1±11,4	161,5±10,9	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$
АДдиаст, мм рт. ст.	78,3±2,4	98,3±9,6	100,8±9,8	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
АДср ао, мм рт. ст.	86,2±3,6	119,6±9,6	120,1±9,9	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$
ЧСС в 1 мин	69,4±2,3	78,7±3,1	77,2±2,2	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
УО, мл	87,74±3,1	91,67±4,8	94,70±4,6	
УИ, мл/м^2	49,02±2,3	43,65±3,4	45,10±3,2	
МО, л	6,12±0,2	7,24±0,4	7,29±0,5	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
МИ, л/м^2	3,42±0,1	3,45±0,3	3,47±0,3	
Рср ла, мм рт. ст.	23,94±2,1	28,36±2,2	29,9±1,7	$p_{1-3}<0,05$
ОПС, дин·с·см$^{-5}$	1241±48,6	1326±70,0	1332±74,4	
ОЛС, дин·с·см$^{-5}$	247,5±15,6	258,3±21,2	273,8±14,8	

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: ЧСС – частота сердечных сокращений; УО – ударный объем; УИ – ударный индекс; МО – минутный объем; МИ – минутный индекс; Рср ла – среднее давление в легочной артерии; ОПС – общее периферическое сопротивление; ОЛС – общее легочное сосудистое сопротивление.
Отмечены только достоверные различия.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в обеих группах больных ожирением не выходила за пределы нормальных колебаний, но превышала значения ЧСС здоровых лиц ($p<0,05$). Существенно повышенными оказались все параметры артериального давления большого круга кровообращения: систолического, среднего, диастолического ($p<0,05$). Средние значения этих показателей были практически одинаковыми в обеих группах больных и соответствовали артериальной гипертензии II–III степени. Увеличение ударного объема (УО) сердца и минутного объема (МО) циркуляции сочеталось с некоторым повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПС), но статистически значимые различия в сравнении с группой здоровых касались лишь минутного объема ($p<0,05$). Следует заметить, что приведение МО и УО к единице поверхности тела, т. е. расчет минутного и ударного индексов (МИ и УИ), не выявило существенного их увеличения. Отмечено умеренное повышение среднего давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления.

Таким образом, выявленные нарушения гемодинамики, изученные до начала лечения, сводились к следующему: повышению всех видов системного артериального давления и среднего давления в легочной артерии, увеличению показателей сердечного выброса (УО и МО) при уменьшении этих параметров по отношению к единице поверхности тела (УИ и МИ), тенденции к повышению общего периферического и легочного сосудистого сопротивления (ОПС и ОЛС). Различий между группами больных, подвергшихся в дальнейшем оперативному или консервативному лечению, не найдено.

Наши данные в целом согласуются с результатами других авторов, изучавших гемодинамику

при ожирении [5, 8, 11]. Связь между ожирением и артериальной гипертензией (АГ) доказана многочисленными исследованиями [4, 6, 7]. Распространенность АГ прогрессивно увеличивается с нарастанием индекса массы тела (ИМТ). Уменьшение массы тела существенно снижает риск развития высокого артериального давления. Патофизиологические механизмы развития АГ у больных с ожирением изучены недостаточно. Основными считаются задержка натрия, повышение внутрисосудистого объема, повышение периферического сосудистого сопротивления, активности симпатической нервной системы, гиперинсулинизм, активизация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Основная доля увеличенного минутного объема приходится на усиленный кровоток в жировой ткани. Считают, что одной из причин повышения АД у тучных людей является несоответствие между увеличенным минутным объемом, объемом циркулирующей крови и обычным, не изменяющимся при нарастании массы тела, объемом сосудистого русла, а также механическое затруднение тока крови при накоплении жира в организме [6]. Обнаруженное в наших исследованиях увеличение сердечного выброса и объема циркуляции создает дополнительную нагрузку на сердечную мышцу. Сердцу приходится «перекачивать» увеличенную массу крови, которая, однако, не может обеспечить адекватного кровоснабжения тканей. По-видимому, этот фактор наряду с нарушениями вентиляции и газообмена является одним из ведущих механизмов возникновения гипоксемии и тканевой гипоксии у данной категории больных. Повышение системного артериального давления происходило также и из-за отсутствия соответствующей реакции периферического сопротивления на увеличение показателей сердечного выброса. В свою очередь, повышение ударного и минутного объемов нельзя рассматривать вне связи с нарушениями внешнего дыхания и газов крови. Выявляемая у больных ожирением артериальная гипоксемия могла быть причиной компенсаторного увеличения показателей сердечного выброса.

Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о значительных изменениях респираторной системы при ожирении [5–7, 10, 11]. Ожирение рассматривается как одна из причин развития легочного сердца (ЛС). Суждения о причинах нарушения функции легких и сердца при ожирении весьма противоречивы. У тучных людей чаще находят гиповентиляцию. Считается, что ожирение обязательно сопровождается понижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), однако не всегда отмечается зависимость между степенью снижения легочных объемов и величиной избыточной массы тела. Основной причиной, вызывающей снижение ЖЕЛ, считается повышение внутрибрюшного давления. Под влиянием этого фактора у тучных людей заметно поднимается диафрагма, повышается внутриплевральное давление, уменьшается поверхность газообмена. К механическим факторам относят и значительное уменьшение эластичности самой легочной ткани. Гиповентиляция легких способствует развитию в них воспалительных процессов [6, 10, 11].

Недостаточное насыщение артериальной крови кислородом и повышение парциального давления углекислого газа у тучных людей объясняют не только гиповентиляцией, но и увеличенной примесью венозной крови, поступающей через физиологические шунты легких. Установлено, что при ожирении почти 12% минутного объема циркуляции проходит через анастомозы легких (у здоровых лиц около 4%). Роль физиологического шунта могут выполнять и перфузируемые, но не вентилируемые (например, ателектазированные) участки легочной ткани [11].

Многие авторы находят у больных ожирением легочную гипертензию. Основной причиной ее возникновения считается альвеолярная гипоксия. Поддерживает и усиливает легочную гипертензию увеличение минутного объема, возникающее вследствие артериальной гипоксемии и гипоксии тканей [10, 11].

Можно представить такую последовательность легочно-сердечных расстройств при ожирении. По мере нарастания массы тела происходит снижение легочных объемов, появляются гиповентилируемые участки, нарушается диффузионная способность легких. Наличие кровотока в плохо вентилируемых зонах приводит к неравномерному соотношению вентиляции и кровотока с развитием артериальной гипоксемии и гиперкапнии. Альвеолярная гипоксия, нарушения газового состава крови вызывают легочную вазоконстрикцию и повышение давления в малом круге кровообращения. Вследствие легочной гипертензии возможен сброс крови из венозной системы в артериальную по внутрилегочным шунтам, что усугубляет нарушения газового состава крови. Увеличение объема циркуляции в ответ на гипоксемию и гипоксию тканей способствует повышению легочного сосудистого сопротивления и прогрессированию легочной гипертензии.

Выраженные изменения кардиореспираторной системы при ожирении описаны в литературе под названием синдрома Пиквика. Он характеризуется наличием одышки, цианоза, полицитемии и сердечной недостаточности.

Как упоминалось выше, обе группы больных ожирением подверглись длительному (в течение 5 лет) динамическому наблюдению. В группе сравнения (табл. 3) системное артериальное давление продолжало оставаться высоким, имело статистически не значимую тенденцию к нарастанию. Существенно не менялись показатели ударного выброса и минутного объема циркуляции. Значительно повысилось среднее давление в легочной артерии (до 35,75 мм рт. ст.) и легочное сосудистое сопротивление.

Таблица 3

Изменения системной и легочной гемодинамики в течение 5 лет наблюдения у больных с ожирением, лечившихся консервативно

Показатель	До начала лечения	В период наблюдения						
		1 мес	6 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
АДсист, мм рт. ст.	161,5±10,9	162,9±10,3	152,2±8,3	164,1±7,6	165,6±9,7	168,1±9,6	167,8±8,1	165,9±9,1
АДдиаст, мм рт. ст.	100,8±9,8	99,3±7,9	94,2±8,1	98,3±9,9	99,4±8,4	100,6±9,0	102,1±8,3	106,5±9,7
АДср ао, мм рт. ст.	120,1±9,9	121,6±8,6	123,3±6,4	119,4±8,3	122,0±9,8	123,6±6,9	124,8±6,8	125,3±8,9
ЧСС в 1 мин	77,2±2,2	76,4±3,1	78,4±2,4	77,8±3,5	75,9±4,6	78,4±1,8	78,8±2,5	81,2±2,3
УО, мл	94,70±4,6	97,34±5,7	86,90±8,1	93,78±8,6	99,11±5,3	96,06±7,1	93,88±4,9	88,34±7,8
МО, л	7,29±0,5	7,39±0,3	6,77±0,2	7,31±0,2	7,53±0,4	7,49±0,3	7,41±0,5	7,16±0,4
Рср ла, мм рт. ст.	29,9±1,7	27,55±1,4	30,02±2,1	27,73±2,4	26,44±1,8	28,11±2,6	29,41±2,4	35,75±2,4*
ОПС, дин·с·см$^{-5}$	1332±74,4	1301,8±42,9	1338,7±48,3	1313,4±68,4	1289,1±66,2	1317,9±70,4	1338,1±66,8	1414, 4±50,6
ОЛС, дин·с·см$^{-5}$	273,8±14,8	244,0±17,6	295,6±24,5	248,8±27,8	227,8±15,8*	247,0±22,3	263,5±20,2	343,4±25,6*

*Достоверные различия ($p<0,05$) по сравнению с началом лечения.

В группе оперированных больных (табл. 4) в течение 5 лет наблюдения выявлена следующая динамика основных показателей системного и легочного кровообращения: постепенное снижение всех видов артериального давления в аорте (систолического, среднего, диастолического), среднего давления в легочной артерии, уменьшение частоты сердечных сокращений. Последние два показателя через 5 лет после операции достоверно отличались от соответствующих параметров, определяемых до вмешательства. Отмечена тенденция к снижению общего периферического и легочного сосудистого сопротивления.

Таблица 4

Изменения системной и легочной гемодинамики в течение 5 лет наблюдения у больных, подвергшихся оперативному вмешательству по поводу абдоминального ожирения

Показатель	До операции	В период наблюдения						
		1 мес	6 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
АДсист, мм рт. ст.	164,1±11,4	157,6±9,3	149,2±9,6	144,4±8,1	148,8±9,7	148,3±9,1	146,8±10,9	146,1±8,3
АДдиаст, мм рт. ст.	98,3±9,6	91,0±7,2	91,2±8,1	88,1±6,9	89,4±6,7	88,9±8,2	89,1±7,7	86,5±8,0
АД ср ао, мм рт. ст.	119,6±9,6	109,4±7,8	111,3±11,4	106,8±8,8	108,1±7,8	107,6±6,9	107,8±6,8	105,1±7,9
ЧСС в 1 мин	78,7±3,1	76,6±2,8	74,6±2,6	73,2±2,1	74,5±1,9	73,6±1,8	72,1±1,2 *	70,0±3,0*
УО, мл	91,67±4,8	92,38±5,0	90,85±6,4	91,34±7,0	92,63±5,4	93,81±6,6	95,03±6,4	99,16±3,2
МО, л	7,24±0,4	7,11±0,5	6,81±0,3	6,68±0,3	6,86±0,4	6,86±0,4	6,87±0,5	6,92±0,3
Рср ла, мм рт. ст.	28,36±2,2	25,04±3,6	27,33±4,8	26,31±3,2	25,48±4,5	25,37±2,8	25,28±3,3	23,20±1,4*
ОПС, дин·с·см$^{-5}$	1326 ±70,1	1275,5±66,5	1295,1±60,8	1276,5±64,5	1270,5±70,4	1266,0±68,4	1262,3±48,4	1233,0±50,2
ОЛС, дин·с·см$^{-5}$	258,3±21,2	225,6±15,6	262,1±18,8	255,0±16,6	238,8±15,4	277,4±20,2	236,4±21,5	210,4±16,9

*Достоверные различия ($p<0,05$) по сравнению с периодом до операции.

К концу 5-летнего периода наблюдения группы оперированных больных и больных, подвергшихся консервативному лечению, различались по большинству гемодинамических показателей (табл. 5). В основной группе (оперированные больные) произошло снижение всех видов системного артериального давления (систолического, среднего, диастолического), нормализовалось среднее давление в легочной артерии, были близки к показателям группы здоровых общее периферическое и легочное сосудистое сопротивление.

Таблица 5

Показатели системной и легочной гемодинамики у больных ожирением в конце 5-летнего периода наблюдения

Показатель	Здоровые лица	Больные ожирением в конце 5-летнего периода наблюдения		Достоверность
		оперированные (основная группа)	консервативное лечение (группа сравнения)	
	1	2	3	
АД сист, мм рт. ст.	128,7±3,8	146,1±8,3	165,9±9,1	$p_{1-3}<0,001$
АД диаст, мм рт. ст.	78,3±2,4	86,5±8,0	106,5±9,7	$p_{1-3}<0,01$
АД ср ао, мм рт. ст.	86,2±3,6	105,1±7,9	125,3±8,9	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$
ЧСС в 1 мин	69,4±2,3	70,0±3,0	81,2±2,3	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$
УО, мл	87,74±3,1	99,16±3,2	88,34±7,8	$p_{1-2}<0,01$
УИ, мл/м^2	49,02±2,3	47,22±2,6	42,02±4,1	
МО, л	6,12±0,2	6,92±0,3	7,16±0,4	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
МИ, л/м^2	3,42±0,1	3,30±0,2	3,41±0,2	
Р ср ла, мм рт. ст.	23,94±2,1	23,20±1,4	35,75±2,4	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОПС, дин·с·см$^{-5}$	1241±48,6	1233±50,2	1414, 4±50,6	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ОЛС, дин·с·см$^{-5}$	247,5±15,6	210,4±16,9	343,4±25,6	$p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,001$

Характеризуя гемодинамические показатели больных, лечившихся медикаментозно (группа сравнения), следует констатировать:

– сохранение легочной гипертензии;
– тенденцию к тахикардии;
– сохранение высоких цифр артериального давления в большом круге кровообращения;
– повышение общего и легочного сосудистого сопротивления.

Выводы.

1. Хирургическая коррекция абдоминального ожирения сопровождается улучшением показателей липидного профиля: снижением концентрации триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, общего холестерина сыворотки крови.

2. Оперативное лечение абдоминального ожирения способствует успешной компенсации углеводного обмена за счет снижения инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

3. Липэктомия передней стенки живота, в отличие от консервативного лечения ожирения, сопровождается более благоприятным течением гипертонической болезни, ишемической болезни сердца.

4. Оперативное лечение по поводу абдоминального ожирения способствовало позитивным изменениям гемодинамики малого круга кровообращения: нормализации среднего давления в легочной артерии, снижению легочного сосудистого сопротивления.

Литература

1. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / В. А. Алмазов, Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто и др. – СПб.: СПБГМУ, 1999. – 208 с.

2. *Барановский Ю. А.* Ожирение: клинические очерки / Ю. А. Барановский, Н. В. Ворохобина. – М.: Диалект, 2007. – 205 с.

3. *Бассесен Д.* Избыточный вес и ожирение / Д. Бассесен, Р. Кушнер. – М.: Медицина, 2004. – 240 с.

4. *Бутрова С. А.* Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / С. А. Бутрова;под ред. И. И. Дедова. – М.: Медицина, 2000.

5. Ожирение / Д. Я. Шурыгин, П. О. Вязицкий, К. А. Сидоров. – Л.: Медицина, 1980. – 260 с.

6. Ожирение. Руководство для врачей / под ред. Н. А. Белякова и В. И. Мазурова. – СПб.: изд-во СПбМАПО, 2003. – 520 с.

7. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 456 с.

8. *Гинзбург М.* Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение / М. Гинзбург. – М., 2002. – 128 с.

9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. – М., 2008. – 389 с.

10. *Татонь Я.* Ожирение. Патофизиология, диагностика, лечение / Я. Татонь. – М.: Медицина, 1993. – 687 с.

11. *Яковлев В. А.* Легочное сердце / В. А. Яковлев, И. Г. Куренкова. – СПб.: Мед. информ. агентство, 1996. – 350 с.

12. The effects of obesity on quality of life in patients with diabetes and coronary artery disease/ M. A. Hlatky, S. C. Chung, J. Escobedo et al. // Am. Heart J. – 2010. – Vol. 159 (2). – P. 292–300.

13. *Белоусов А. Б.* Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия / А. Б. Белоусов. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 744 с.

14. *Bjorntorp P.* Neuroendocrine factors of obesity / P. Bjorntorp // J. Endocrinol. – 1997. – Vol. 155. – P. 193–195.

15. Importance of TNF-alfa and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise / M. Halle, A. Berg., H. Northoff et al. // Exp. Immunol. Rev. – 1998. – Vol. 4. – P. 77–94.

16. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects / M. K. Sihna, J. P. Ohannesian, M. L. Heiman et al // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 97. – P. 1344–1347.

17. *Загрядский В. П.* Методы исследования в физиологии труда / В. П. Загрядский, З. К. Сулимо-Самойло. – Л., 1991. – 110 с.

18. *Шишмарев Ю. Н.* О взаимосвязи показателей гемодинамики большого и малого круга кровообращения / Ю. Н. Шишмарев. – М., 1981. – Депонирована во ВНИИМИ МЗ СССР, № 4568-81.

19. *Kaplan N. M.* The deadly quartet. Upper body obesity,glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension / N. M. Kaplan //Arch. intern. Med. – 1989. – Vol. 149. – P. 1514–1520.

УДК 618.3-07:616-056.5

© Коллектив авторов, 2010

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН НА ПОЗДНИХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ

METABOLIC SYNDROME INFLUENCE ON OBSTETRIC PATHOLOGY RATE DEVELOPMENT IN WOMEN WITH LATE GESTATION

Гордиенко А. В., Негруша Н. А., Шмидт А. А., Куралех Н. С., Смирнова Т. В., Зенин Д. Ю.

Gordienko A. V., Hegrusha N. A., Shmidt A. A., Kuraleh N. S., Smirnove T. V., Zenin D. Y.

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия
Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Частота развития акушерской патологии в антенатальном периоде, а также антропометрические параметры новорожденных изучены у 12 беременных с экзогенным ожирением I степени, 29 беременных с ожирением II степени и 39 практически здоровых женщин. У беременных с избыточной массой тела выявлено увеличение частоты развития таких осложнений, как гестоз, отеки беременных, а также рождения ребенка с массой тела более 4000 г. На основании полученных данных сделан вывод, что экзогенное ожирение как компонент метаболического синдрома является одним из существенных факторов развития различного рода акушерской патологии. Полученные данные могут применяться в практической работе акушеров-гинекологов, а также врачей терапевтического профиля, практикующих в сфере экстрагенитальной патологии у беременных.

Ключевые слова: беременные, метаболический синдром, экзогенное ожирение, артериальная гипертензия, осложнения беременности, крупный плод.

Periodicity development of a maieutics's pathology in antenatal life, anthropometric measurements of newborn infant were studied in 12 gravids with exogenous obesity I extent, 29 gravids with exogenous obesity II extent and 39 apparently healthy woman. By gravids with exogenous obesity was detected increase of development

gestosis, gravid's edema and delivery of a child with body weight more than 4000 gr. Our data indicated that exogenous obesity as a component of metabolic syndrome is one of appreciable factors development of different maieutics's pathology. These data can be apply in work of an obstetrician-gynecologists and a therapeutists, which work with gravid's extragenital pathology.

Key words: gravids, metabolic syndrome, exogenous obesity, arterial hypertension, pregnancy complications, big fetus.

Введение. С учетом прогрессивного увеличения частоты хронических заболеваний среди молодого населения беременность в современном мире является неким детектором уровня здоровья у женщин детородного возраста [1, 2]. В настоящее время, по данным литературы, физиологическое течение беременности встречается только в 20% случаев [1]. На долю экстрагенитальной патологии, существенно усугубляющей течение беременности и приводящей к осложнениям во время родов, приходится 30–40% [3, 4].

Хорошо известно, что в практической медицине крайне редко встречается изолированная патология. Зачастую заболевания носят коморбидный характер, потенцируя и усугубляя течение друг друга [1, 5]. Характерным примером коморбидности различных нозологических форм в терапевтической практике является метаболический синдром. Согласно статистике, в Российской Федерации на 1000 беременных в женской консультации экзогенное ожирение диагностируется в 16,8% случаев [1]. При ожирении во время беременности метаболический синдром развивается в 89,2% случаев, инсулинорезистентность у беременных с ожирением I степени – в 18,4%, II степени – в 29,3%, III степени – в 70% случаев [5].

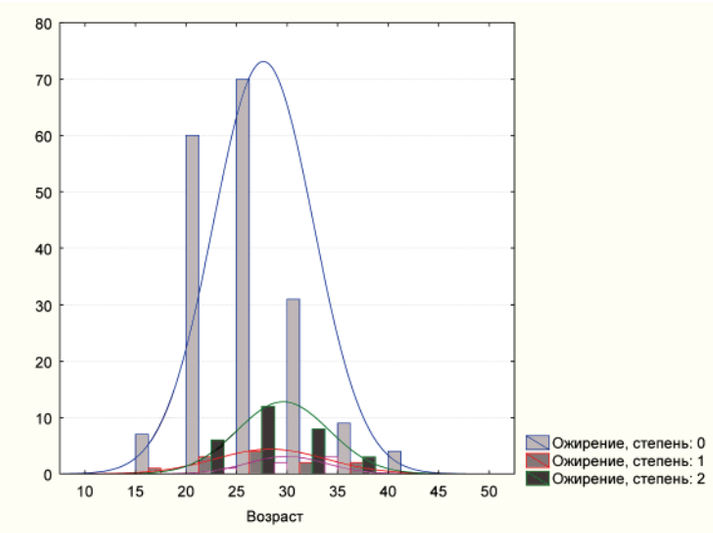


Рисунок. Распределение случаев ожирения I и II степени относительно возраста у беременных средней возрастной группы в III триместре. По оси абсцисс – возраст беременных, включенных в настоящее исследование. По оси ординат – группы беременных: ожирение, степень 0 – беременные с нормальной массой тела (n=39), беременные с ожирением I степени (n=12), беременные с ожирением II степени (n=29)

В связи с этим крайне актуальным становится изучение влияния совокупности различных заболеваний экстрагенитального профиля на течение беременности, а также взаимосвязей между заболеваниями акушерского и терапевтического профиля [6].

Цель исследования: изучить особенности течения беременности у женщин с метаболическим синдромом, а также оценить возможность влияния избыточной массы тела матери на антропометрические параметры плода.

Материалы и методы исследования. Отобраны и проанализированы 80 историй родов женщин, находившихся на госпитализации в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в период с 2006 по 2009 г., с диагнозом «ожирение I степени» (n=12), «ожирение II степени» (n=29), а также 39 историй родов практически здоровых женщин репрезентативного возраста.

Критериями выборки стали избыточная масса тела матери, соответствующая ожирению I или II степени, на сроке беременности с 28-й по 41-ю неделю. Возраст обследованных от 21 до 35 лет.

При анализе оценивались возраст матери, ее антропометрические показатели, наличие сопутствующей патологии экстрагенитального профиля, в частности ожирения, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, а также осложнения беременности, развившиеся в III триместре и в периоде родов; масса, рост, окружность головы и груди новорожденного.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0 for Windows».

Результаты исследования. По результатам проведенного анализа установлено, что у беременных в средней возрастной группе (21–35 лет), страдающих ожирением I–II степени, наибольшее число случаев избыточной массы тела приходится на возраст от 25 до 30 лет (средний возраст беременных с ожирением I степени 28,3±5,5 лет, с ожирением II степени 29,5±4,5 лет). Ожирение II степени встречалось в 2,5 раза чаще, чем I степени (рисунок).

При анализе встречаемости экстрагенитальной патологии у беременных с алиментарно-конституциональным ожирением выявлено, что у этих пациенток наиболее часто верифицировались эссенциальная артериальная гипертензия (9,7% от общего числа случаев) и нейроциркуляторная дистония по гипертензивному типу (12,9% от общего числа случаев). У беременных с гипертонической болезнью уровень как систолического, так и диастолического АД был прямо пропорционален массе тела ($r=0,32$, $p<0,001$ и $r=0,26$, $p<0,001$). Взаимосвязь между массой тела и уровнем АД у беременных с нейроциркуляторной дистонией по гипертензивному типу носила исключительно характер тенденции.

У 28% беременных с ожирением I, II степени в III триместре выявлена гипотензия на уровне 100/50 мм рт. ст. Однако по результатам корреляционного анализа влияния низких значений АД на течение беременности и развитие плода выявлено не было, что, по всей видимости, обусловлено адаптацией материнского организма и организма плода к гипотензии, являющейся физиологической в период гестации.

Из общего числа обследуемых у 3 (7,3%) женщин выявлен гестационный сахарный диабет, компенсированный диетотерапией, причем все случаи нарушения углеводного обмена развились в группе беременных с экзогенным ожирением II степени.

Интересно отметить, что у женщин с избыточной массой тела крайне редко развивалась анемия беременных. Так, в группе беременных с ожирением II степени выявлено всего 5 пациенток с анемией легкой степени, что составило 14,7% от общего числа диагностированных случаев ($n=34$). В то же время в группе беременных с ожирением I степени случаи верификации анемии отсутствовали. Кроме того, в группе беременных с экзогенным ожирением II степени отмечалась отрицательная корреляционная связь между уровнем диастолического АД и гемоглобина, эритроцитов и гематокрита ($r=-0,43$, $p<0,02$, $r=-0,58$, $p<0,001$ и $r=-0,41$, $p<0,03$ соответственно). Интерпретация полученных данных на настоящий момент представляется достаточно затруднительной и требует дальнейшего углубленного изучения данного вопроса.

При изучении взаимосвязей между экстрагенитальной патологией терапевтического профиля и патологией, развившейся у обследованных в антенатальном периоде, было установлено, что избыточная масса тела и повышение АД часто сочетались с развитием гестоза независимо от того, было ли повышение АД обусловлено гипертонической болезнью ($r=0,17$, $p<0,001$) или носило функциональный характер в виде нейроциркуляторной дистонии по гипертензивному типу ($r=0,18$, $p<0,05$). В группе беременных с ожирением II степени гестоз легкой степени развился более чем в половине случаев (51,7%), что существенно выше по сравнению с группой беременных, страдавших ожирением I степени (33,3%, $p<0,05$). По тяжести течения гестоза достоверных различий между группами не выявлено.

Установлена достоверная положительная корреляционная связь массы тела с появлением отеков беременных на позднем сроке гестации ($r=0,18$, $p<0,001$). В группе женщин с ожирением II степени частота развития отеков беременных в период настоящей беременности коррелировала с наличием отягощенного акушерского анамнеза в виде выкидышей, замершей беременности, «привычного» невынашивания ($r=0,41$, $p<0,03$).

При изучении патологии, развившейся в периоде родов, в группе беременных с ожирением II степени выявлена положительная корреляция между массой тела женщин и преждевременным излитием околоплодных вод ($r=0,37$, $p<0,05$).

Анализ антропометрических показателей плода показал, что у женщин с ожирением достоверно чаще развивался крупный плод. При этом масса, рост и окружность груди новорожденного зависели от массы тела матери ($r=0,24$, $p<0,001$, $r=0,24$, $p<0,001$ и $r=0,15$, $p<0,04$ соответственно). Достоверной корреляции между массой тела матери и окружностью головы новорожденного не выявлено. Однако крайне интересным представляется тот факт, что по результатам статистического анализа выявлена отрицательная корреляция окружности головы новорожденного и возраста матери ($r=-0,17$, $p<0,03$).

Обсуждение результатов. Наибольшее число случаев алиментарно-конституционального ожирения у молодых женщин приходится на активную фазу репродуктивного возраста от 25 до 30 лет. При этом в подавляющем большинстве ожирение ассоциируется с синдромом артериальной гипертензии, в частности с гипертонической болезнью и нейроциркуляторной дистонией по гипертензивному типу, что дает возможность рассматривать беременность как один из пусковых механизмов развития метаболического синдрома в дальнейшем.

Выявленная коморбидность избыточной массы тела и артериальной гипертензии органического или функционального характера, наряду с другими факторами, может являться одним из ведущих патогенетических звеньев развития осложнений течения беременности и периода родов, таких как гестоз (отмечался более чем в 50% случаев у беременных с ожирением II степени), отеки беременных или преждевременное излитие околоплодных вод.

Кроме того, в ходе исследования установлено, что изолированное экзогенное ожирение без нарушения углеводного обмена у беременных уже является предиктором развития крупного плода. При этом частота рождения плода с массой тела более 4000 г напрямую зависит от степени ожирения.

Обращает на себя внимание редкое развитие у пациенток с экзогенным ожирением анемии

беременных, что, несомненно, улучшает прогноз течения беременности и является благоприятным фактором для рождения у данного контингента женщин здорового потомства.

Выводы.

1. Наибольшее число случаев алиментарно-конституционального ожирения у молодых женщин приходится на активную фазу репродуктивного возраста от 25 до 30 лет.
2. Сочетание избыточной массы тела и артериальной гипертензии у матери является одним из важнейших факторов развития гестоза, отеков беременных.
3. Изолированное экзогенное ожирение (без нарушения углеводного обмена) у беременных является предиктором рождения ребенка с массой тела более 4000 г.
4. У женщин с экзогенным ожирением редко развивается анемия беременных, что улучшает прогноз течения беременности.

Литература

1. Федеральная Служба Государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России: стат. сб. – М., 2009. – 365 с.

2. World Health Organization: WHO Statistical Information Systems (WHOSIS) // World health statistics. – 2010. – P. 175.

3. *Апресян С. В.* Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях: учебное пособие студентов медицинских вузов / С. В. Апресян. – М.: РУДН, 2008. – 302 с.

4. The association of maternal chronic hypertension with perinatal death in male and female offspring: A record linkage study of 866188 women / K. Zetterstrom, S. N. Lindeberg, H. Baglund, U. B. Hanson // Int. J. Obstet. And Gynaecol. – 2008. – Vol. 115, № 11. – P. 1436 1442.

5. *Бойко В. И.* Влияние метаболического синдрома на перинатальные исходы родоразрешения / В. И. Бойко, Д. В. Кравцов. – Украина, РУМО, 2009. – 49 с.

6. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных / М. М. Шехтман, Т. М. Варламова, Г. М. Бурдули. – М.: Триада-Х, 2001. – С. 106–114.

7. *Парцерняк С. А.* Интегративная медицина: путь от идеологии к методологии здравоохранения / С. А. Парцерняк. – СПб.: Нордмедиздат, 2007. – 424 с.

8. Hipertension arterial sistemica en el embarazo / M. Rosas, C. Lomeli, C. Mendoza-Gonzalez et al. // Arch. cardio. Mex. – 2008. – Vol. 78, № 2. – P. 104–108.

УДК 616.33-002.2:612.015.39-053.5

© Коллектив авторов, 2010

ПРЕДИКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНИТАХ У ПОДРОСТКОВ

PREDICTORS OF METABOLIC SYNDROME IN TEENAGERS WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

[1]Гурова М. М., [2]Новикова В. П., [3]Успенский Ю. П., [2]Комиссарова М. Ю., [3]Алешина Е. И.

[1]Gurova M. M., [2]Novikova V. P., [3]UspenskyY. P., [2]Komissarova M. M., [2]Aleshina E. I.

[1]Курский государственный медицинский университет, Россия;
[2]Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия;
[3]Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия
[1] Kursk State Medical University, Russia;
[2]St. Petersburg Pediatric State Medical Academy, Russia;
[3]St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia

К предикторам метаболического синдрома на основании проведения анкетирования и комплексного обследования детей подросткового возраста с хроническими гастродуоденитами и повышенной массой тела относятся отягощенный семейный анамнез по метаболическим нарушениям и заболеваниям пищеварительной системы; факторы раннего анамнеза (большая масса тела при рождении, раннее искусственное вскармливание и введение в рацион коровьего молока); нарушения питания в последующие возрастные периоды в виде несбалансированного и дефицитного питания; ухудшение социально-экономического статуса и нарушения липидного обмена.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, гастродуоденит, дислипидемии, факторы риска.

Positive on metabolic disorders and gastrointestinal diseases family history, anamnestic factors of early childhood (excessive birth weight, early formula and cow's milk feeding), nutritional disorders as unbalanced and deficient diet in older years, worsening of socio-economical status and lipid metabolism disorders were shown to be predictors of metabolic syndrome on basis of questioning and complex observation of teenagers with chronic gastroduodenitis and overweight.

Key words: metabolic syndrome, children, gastroduodenitis, dyslipidemia, risk factors.

Введение. Нарушения липидного обмена детей в настоящее время занимают одно из ведущих мест среди болезней обмена веществ и играют существенную патогенетическую роль в генезе таких заболеваний, как атеросклероз артерий, желчнокаменная болезнь, полипы желчного пузыря, дискинезии желчевыводящих путей и желчного пузыря, хронический панкреатит, жировой гепатоз и др. [1]. Дислипидемии с увеличением уровня триглицеридов и уменьшением липопротеидов высокой плотности (атерогенная дислипидемия) относятся к проявлениям метаболического синдрома (МС) наряду с ожирением, артериальной гипертензией, гиперурикемией и неалкогольной жировой болезнью печени, в основе которых лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [1–3]. Ожирение, как облигатное проявление данного симптомокомплекса, характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, о чем свидетельствуют многочисленные эпидемиологические данные [1, 3, 4]. Так, в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела (МТ), а 15% страдают ожирением [5, 6]. В Российской Федерации эти показатели колеблются на уровне 8–10% с явной тенденцией к росту, с прогнозируемым удвоением числа пациентов каждые три десятилетия [7, 8]. По данным И. И. Дедова, каждый девятый подросток с ожирением потенциально входит в группу риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД). Социальная актуальность проблемы подкрепляется данными о том, что у 60% взрослых больных ожирение дебютировало в детском возрасте [2, 4].

Многообразие изменений при нарушении метаболизма жиров вызвано особенностями регуляции гомеостатических параметров липидного обмена в результате сигнальных взаимодействий между гипоталамусом, жировой тканью и желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) с его энтериновой гормональной системой [1]. При этом ЖКТ является как непосредственным участником патогенетических изменений при дислипидемиях, так и мишенью при прогрессировании метаболических нарушений [2, 9]. Установлена связь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с язвенной болезнью, хроническим гастродуоденитом, панкреатитом, жировым гепатозом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника [8]. Участие пищеварительной системы в регуляции липидного обмена осуществляется за счет следующих воздействий:

1) высвобождения ряда регуляторных пептидов, таких как холецистокинин, инсулин, эндостатин, бомбезин, нейротензин и гастринингибирующий пептид, пептид YY3-36, грелин, вырабатывающихся в ответ на механическое растяжение желудка [3, 10];
2) нарушения энтеральной регуляции за счет патологических изменений двенадцатиперстной кишки (ДПК) [1];
3) изменения качественного состава питания вследствие применения ограничительных диет, усугубляющих дефицит витаминов, минеральных веществ, пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот [5, 6, 11, 12],
4) нарушения микробного биоценоза кишечника, негативно влияющего на нормальную энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот [2].

Получены данные, подтверждающие взаимосвязь нарушений липидного обмена и воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны у пациентов различных возрастных групп с отчетливым усилением воспалительных и атрофических изменений слизистых оболочек желудка и ДПК по мере увеличения коэффициента атерогенности [9, 13].

Доказано, что значение факторов, влияющих на равновесное состояние между гипоталамусом, жировой тканью и ЖКТ, может меняться с возрастом ребенка [1, 4, 7]. Так, по мнению Ю. В. Вельтищева (1997), среди факторов риска развития метаболического синдрома наиболее значимыми являются генетические, возрастные факторы, отражающие наличие критических периодов в развитии жировой ткани, экзогенные факторы риска (питание и двигательная активность) и психосоциальные факторы. Влияние генетических факторов подтверждается данными о том, что при избыточной массе тела у одного из родителей частота тучности у детей достигает 40%, при ожирении у обоих родителей – 80% [8, 9]. Значение питания прослеживается на протяжении всего периода детства, тогда как влияние психосоциальных факторов усиливается с возрастом [6]. Среди особенностей питания в раннем возрасте наибольшее воздействие оказывают питание матери во время беременности, продолжительность грудного вскармливания и ранний переход на смешанное и искусственное вскармливание [7, 9, 11]. В последующие возрастные периоды увеличивается роль качественных (избыточное потребление энергетических субстратов) и количественных изменений рациона питания с преобладанием рафинированных жиров, простых сахаров, уменьшением количества клетчатки и микронутриентов по сравнению со здоровыми сверстниками [1, 3, 5, 10–12]. Среди психосоциальных факторов получены данные о роли низкого социально-экономического уровня и большей частоты выявления неблагополучных семей (смерть родителей, развод и т. п.) у детей с ожирением [1, 4]. Принимая во внимание медицинскую и социальную значимость проблемы, мы считаем важным оценить вклад различных экзогенных и эндогенных факторов в возникновение метаболических нарушений, для предупреждения формирования хронической гастродуоденальной патологии и обменных нарушений у детей.

В связи с этим **целью исследования** было изучить предикторы метаболического синдрома у детей подросткового возраста с хроническими гастродуоденитами.

Материалы и методы исследования. Проведено исследование «случай-контроль», в которое вошли 67 подростков в возрасте от 11 до 15 лет с морфологически доказанным хроническим гастродуоденитом (ХГД), находившиеся на обследовании в ОДКБ г. Курска. Средний возраст детей составил 13,25±1,2 года, соотношение девочек и мальчиков 1,3 :1. Критерии исключения из исследования: наличие тяжелых органических заболеваний органов пищеварения или их осложнений, выраженная сопутствующая патология, системные заболевания соединительной ткани, заболевания, требующие лечения стероидными гормонами, сахарный диабет 1-го или 2-го типа.

На основании антропометрического обследования и определения ИМТ дети с ХГД распределены на две группы: 1-я группа – дети с нормальными антропометрическими показателями (ИМТ 19,11±1,85) – 46 пациентов (26 девочек и 20 мальчиков); 2-я группа – дети с ожирением (ИМТ 23,51±4,21) – 21 пациент (13 девочек и 8 мальчиков). Различия по ИМТ между двумя группами были статистически значимыми ($p<0,01$). Обе группы были сопоставимы по давности заболевания и по количеству обострений. Группу сравнения (3-ю) составили 22 школьника, сопоставимые по возрасту и полу с 1-й и 2-й группами исследования, не имевшие жалоб со стороны органов пищеварения, с нормальными антропометрическими показателями и индексом массы тела (ИМТ).

Помимо общего осмотра, для 1-й и 2-й групп применялся традиционный для ХГД набор лабораторно-инструментальных методов исследования, дополнительно включавших липидограмму, бактериологическое исследование кала, паразитологическое обследование. Кроме того, у всех детей проводилось изучение анамнестических сведений на основании оригинальной анкеты, заполнявшейся родителями в присутствии врача. Анкета включала следующие пункты: 1) общие сведения о ребенке, в том числе состав семьи, социальный статус родителей, 2) сведения об особенностях антенатального периода и течения родов, 3) особенности раннего развития ребенка, 4) спектр перенесенных заболеваний, характерологические особенности ребенка. Учитывались особенности питания: в раннем возрасте – продолжительность грудного вскармливания, сроки введения в рацион коровьего молока, наличие пищевой непереносимости и ее характер. Учитывались также представления подростка о правильном питании, состав привычного меню, режим питания пациента и его пищевые предпочтения, кратность питания.

Математико-статистическая обработка данных проведена с использованием программы Stat Soft Statistica 6.0. и Microsoft Exel 7.0 для Windows-XP.

Результаты исследования. Анализ жалоб и данные объективного обследования не выявили значимых различий у детей с ХГД с нормальным ИМТ и с ожирением. Эндоскопическая картина хронического гастродуоденита также была одинакова в 1-й и 2-й группах. Липидограмма показала значимые различия между двумя группами по уровню холестерина (4,02±0,78 против 4,88±±0,95 ммоль/л, $p=0,002$), β-липопротеидов (24,74±±1,25 против 35,02±2,03 ммоль/л, $p=0,001$) и коэффициенту атерогенности (1,89±0,95 против 3,7±1,9, $p=0,001$), что позволило документировать нарушения липидного обмена у детей с ХГД и ожирением. Анализ данных анкеты позволил выявить ряд различий между детьми с ХГД и нормальным ИМТ, детьми с ХГД и ожирением и здоровыми детьми.

Так, при оценке семейного анамнеза получены следующие результаты: у детей с ХГД, независимо от ИМТ, статистически чаще выявлялась отягощенность семейного анамнеза по заболеваниям ЖКТ, чем у здоровых детей из группы сравнения (табл. 1). У детей с ХГД и ожирением семейный анамнез статистически значимо чаще был отягощен по метаболическим нарушениям (ожирение) и эндокринной и аутоиммунной патологии (аутоиммунный тиреоидит). В то же время частота обменной и эндокринной патологии в семьях детей с ХГД с нормальным ИМТ и в семьях здоровых детей практически не различалась.

Таблица 1

Особенности семейного анамнеза у детей с ХГД с разным индексом массы тела и у здоровых школьников

Особенности семейного анамнеза	1-я группа (ХГД, ИМТ норма) (n=46), абс. (%)	2-й группа (ХГД, ожирение) (n=21), абс. (%)	3-я группа (здоровые дети) (n=22), абс. (%)	p
Наследственность не отягощена	9 (19,56)	4 (19,05)	18 (81,8)*	0,001
Заболевания желудка в семье	33 (71,7)	13 (61,9)	5 (22,7)*	0,003
Панкреатобилиарная патология в семье	10 (21,7)	3 (14,28)	0	0,498
Заболевания кишечника в семье	5 (10,9)	3 (14,28)	0	0,726
Ожирение в семье	2 (4,34)	7 (33,3)**	3 (13,6)	0,017
Сахарный диабет в семье	3 (6,52)	4 (19,04)	3 (13,6)	0,303
Заболевания щитовидной железы в семье	5 (10,86)	6 (28,57)	3 (13,6)	0,064
Аутоиммунный тиреоидит в семье	2 (4,34)	4 (19,04)**	1 (4,54)	0,047

* Между 1-й, 2-й и группой сравнения; ** между 1-й и 2-й группой, между 2-й группой и группой сравнения.

Особенности течения антенатального и перинатального периодов у обследованных детей представлены в табл. 2. Анализ этих данных свидетельствует, что у матерей детей с ХГД в отличие от матерей детей группы сравнения беременность достоверно чаще имела осложненное течение (70% против 28%, p=0,017). Указанная тенденция касалась всех трех триместров, при этом наиболее частым неблагоприятным осложнением на протяжении всей беременности являлась угроза невынашивания, вероятнее всего, за счет часто встречающейся анемии и инфекционных заболеваний. Во всех случаях роды были срочными, но в 54% случаев у матерей детей с ХГД (1-я и 2-я группы) отмечалась необходимость стимуляции родовой деятельности, что было значимо чаще, чем в группе сравнения (14,2%) (p=0,016).

Таблица 2

Особенности течения беременности и родов у матерей обследованных детей

Особенность течения	1-я группа (ХГД, ИМТ норма) (n=46), абс. (%)	2-я группа (ХГД, ожирение) (n=21), абс. (%)	3-я группа (здоровые дети) (n=22), абс. (%)	p
Течение беременности гладкое	6 (13,04)	8 (38)	16 (72,7)	$p_{1,2}$=0,0225 $p_{1,3}$=0,001 $p_{2,3}$=0,001
Осложненное течение I триместра	24 (52,1)	10 (47,6)	6 (27,2)	$p_{1,2}$=0,705 $p_{1,3}$=0,056 $p_{2,3}$=0,18
Осложненное течение I триместра	15 (32,6)	9 (42,8)	1 (4,5)	$p_{1,2}$=0,234 $p_{1,3}$=0,014 $p_{2,3}$=0,0048
Осложненное течение III триместра	10 (21,7)	10 (47,6)	5 (22,7)	$p_{1,2}$=0,04 $p_{1,3}$= 0,92 $p_{2,3}$=0,09
Угроза прерывания беременности	15 (32,6)	10 (47,6)	0	$p_{1,2}$=0,23
Анемия	22 (47,8)	5 (23,8)	2 (9)	$p_{1,2}$=0,06 $p_{1,3}$= 0,003 $p_{2,3}$=0,21
Инфекции во время беременности	9 (19,6)	10 (47,6)	3 (13,6)	$p_{1,2}$=0,0206 $p_{1,3}$= 0,54 $p_{2,3}$=0,019
Течение родов нормальное	22 (47,8)	9 (42,8)	18 (81,8)	$p_{1,2}$=0,74 $p_{1,3}$= 0,019 $p_{2,3}$=0,011
Слабость родовой деятельности	11 (23,9)	10 (47,6)	3 (13,6)	$p_{1,2}$=0,05 $p_{1,3}$= 0,33 $p_{2,3}$=0,019
Обвитие пуповины в родах	9 (19,6)	6 (28,5)	0	$p_{1,2}$=0,41
Родовые травмы	7 (15,2)	4 (10,04)	0	$p_{1,2}$=0,579

У матерей детей 2-й группы, в сравнении с матерями детей 1-й группы, чаще выявлялось патологическое течение беременности, особенно в III триместре, была выше встречаемость инфекционных заболеваний, перенесенных во время беременности, чаще отмечалась слабость родовой деятельности и реже выявлялась анемия во время беременности. Масса тела ребенка при рождении более 4000 г во 2-й группе встречалась значимо чаще, чем в 1-й и 3-й группах. Особенности вскармливания детей на первом году жизни представлены в табл. 3.

Для большинства детей 1-й и 2-й групп с ХГД оказалось характерным раннее начало искусственного вскармливания и введение в рацион коровьего молока. Кроме того, у детей с ХГД и ожирением коровье молоко вводилось в питание значимо раньше, чем у детей с ХГД с нормальным ИМТ.

Несоответствие характера питания возможностям незрелого пищеварительного тракта может проявляться функциональными нарушениями ЖКТ, аллергическими реакциями (пищевой аллергией), способствовать большей распространенности инфекций в раннем возрасте. В табл. 4 представлена структура патологии на первом году жизни у обследуемых детей.

Таблица 3

Особенности вскармливания детей на первом году жизни

Особенности вскармливания	1-я группа (ХГД, ИМТ норма) (n=46), абс. (%)	2-я группа (ХГД, ожирение) (n=21), абс. (%)	3-я группа (здоровые дети) (n=22), абс. (%)	p
Длительность грудного вскармливания, мес	5,7±3,3	4,2± 2,8	9,07±7,6	$p_{1,2}$=0,075 $p_{1,3}$=0,024 $p_{2,3}$=0,022
Начало применения коровьего молока, мес	5,9±3,6	4,05±3,2	9,33±6,68	$p_{1,2}$=0,048 $p_{1,3}$=0,0075 $p_{2,3}$=0,0021
Реакции на прикорм, n (%)	17 (36,9)	9 (42,8)	4 (6,6)	$p_{1,2}$=0,64 $p_{1,3}$=0,01 $p_{2,3}$=0,008

Таблица 4

Структура патологии на первом году жизни у обследуемых детей

Патология	1-я группа (ХГД, ИМТ норма) (n=46), абс. (%)	2-я группа (ХГД, ожирение) (n=21), абс. (%)	3 группа (здоровые дети) (n=22), абс. (%)	p
Паратрофия	2 (4,34)	5 (23,8)	1 (4,54)	$p_{1,2}$=0,018 $p_{1,3}$=1,0 $p_{2,3}$=0,073
Запоры	10 (21,7)	7 (33,3)	2 (9,1)	$p_{1,2}$=0,295 $p_{1,3}$=0,22 $p_{2,3}$=0,05
Синдром рвоты и срыгиваний	6 (13,04)	5 (23,8)	2 (9,1)	$p_{1,2}$=0,305 $p_{1,3}$=0,63 $p_{2,3}$=0,19
Аллергический дерматит	11 (23,9)	6 (28,6)	3 (13,6)	$p_{1,2}$=0,6 $p_{1,3}$=0,33 $p_{2,3}$=0,228
Рахит	10 (21,7)	13 (61,9)	3 (13,6)	$p_{1,2}$=0,001 $p_{1,3}$=0,38 $p_{2,3}$=0,001
Анемия	14 (30,4)	4 (19,04)	2 (9,1)	$p_{1,2}$=0,347 $p_{1,3}$=0,05 $p_{2,3}$=0,348
Частота ОРВИ, в год	3,36±1,4	4,8±1,56	2,2±0,86	$p_{1,2}$=0,04 $p_{1,3}$=0,007 $p_{2,3}$=0,001

У детей с ХГД, независимо от ИМТ, чаще, чем у здоровых, в анамнезе встречались алиментарно-зависимые состояния (паратрофия, рахит, анемия), снижение защитных сил организма (частые респираторные инфекции) и функциональные нарушения со стороны ЖКТ (запоры). В то же время у детей с ХГД и ожирением, по сравнению с детьми с ХГД и нормальным ИМТ, чаще документировались алиментарно-зависимые состояния (паратрофии и рахит) и была выше частота респираторных заболеваний в течение первых лет жизни.

Можно предположить, что сохраняющиеся изменения регуляции метаболических путей могут приводить к сходным проблемам и в более старшем возрасте, так как у детей с повышенной массой тела значимо чаще, чем при ХГД и нормальном ИМТ, диагностировалась хеликобактерная инфекция (85,7% против 60,8%, p=0,037).

Оценка характера питания в последующие возрастные периоды выявила ряд изменений, которые могут оказывать негативное влияние на течение гастропатологии и усугублять обменные нарушения. Так, 84% респондентов с ХГД, несмотря на осведомленность о существовании у них заболевания, требующего соблюдения диеты, признавались в ее регулярном нарушении. При этом большинство как больных, так и здоровых детей отдавали предпочтение избыточному потреблению углеводов (высококалорийных,

рафинированных продуктов), «фаст-фуда», газированных напитков. Анализ фактических рационов питания проводился индивидуально относительно возраста и пола согласно нормам физиологических потребностей детей в основных пищевых веществах и энергии, витаминах и минеральных веществах. Поскольку значимых возрастно-половых различий в изучаемых группах не было, мы сочли возможным сравнить состав рационов в изучаемых группах. Основной компонентный состав рационов детей изучаемых групп представлен в табл. 5.

Таблица 5

Состав рационов обследованных детей

Составляющая рациона	1-я группа (ХГД, ИМТ норма) (n=46), абс. (%)	2-я группа (ХГД, ожирение) (n=21), абс. (%)	3-я группа (здоровые дети) (n=22), абс. (%)	p
Белки, г	118,11±37,15	132,32±44,46	120,41±37,47	$p_{1,2}<0,01$ $p_{1,3}<0,01$ $p_{2,3}$ – н. д.
в том числе животные, г	80,78±27,6	78,33±27,35	66,39±24,65	$p_{1,2}$ – н. д. $p_{1,3}<0,01$ $p_{2,3}<0,01$
Жиры, г	126,56±49,32	129,3±44,68	108,91±38,38	$p_{1,2}$ – н. д. $p_{1,3}<0,01$ $p_{2,3}<0,01$
в том числе животные, г	91,91±42,67	89,68±32,40	78,55±26,16	$p_{1,2}<0,01$ $p_{2,3}$ – н. д. $p_{1,3}<0,01$
Углеводы, г	327,96±134,36	450,35±189,02	349,27±167,1	$p_{1,2}<0,01$ $p_{1,3}$ – н. д. $p_{2,3}<0,01$
в том числе клетчатка, г	11,35±2,43	11,4±3,77	10,22±7,22	Н. д.
Энергетическая ценность, ккал	2975,43±1107,7	3534,1±986,59	3298,69±1107,9	$p_{1,2}<0,01$ $p_{2,3}<0,01$ $p_{1,3}<0,01$

Н. д. – недостоверные данные.

У детей с ХГД и нормальным ИМТ встречался как дефицит, так и избыток некоторых макронутриентов. Так, 42% детей испытывали дефицит энергии и белка, в то время как 58% имели избыток белка в рационе. 50% респондентов потребляли избыточное количество жиров, 37,5% – недостаточное их количество. У 18,5% опрошенных наблюдался избыток углеводов в рационе. 100% детей с ХГД и ожирением превышали среднесуточные потребности в энергии, жирах и углеводах и получали избыток белка как на фактическую, так и на идеальную массу тела. Рационы здоровых подростков также не соответствовали нормам: отмечались дефицит белка как на фактическую, так и на идеальную массу тела (25% респондентов) и избыток жиров в питании (53% детей).

Обсуждение результатов. У детей с ХГД и ожирением были документированы нарушения липидного обмена за счет более высоких показателей холестерина, β-липопротеидов и коэффициента атерогенности. На основании полученных данных можно заключить, что у детей с хроническими гастродуоденитами выявляются факторы риска развития как патологии верхних отделов пищеварительной системы, так и обменных нарушений в виде дислипидемий, включающие:

1) отягощенный семейный анамнез по заболеваниям органов пищеварения (преимущественно по ХГД, панкреатитам и ЖКБ), обменным нарушениям (ожирение) и эндокринным и аутоиммунным заболеваниям (аутоиммунный тиреоидит);
2) неблагоприятное течение перинатального периода (осложненное течение беременности, родов и послеродового периода), приводящее к развитию морфофункциональных изменений в центральной нервной и вегетативной нервной системе. Закономерным итогом этих изменений является функциональная несостоятельность регулирующих механизмов;
3) более высокая масса тела при рождении (более 4000 г), что отражает имеющиеся нарушения в регуляции гомеостатических параметров организма;
4) особенности питания на первом году жизни. Раннее начало искусственного вскармливания и введение коровьего молока

приводит к развитию экстренных адаптирующих механизмов в органах пищеварительной системы, нарушает колонизацию кишечника с последующими изменениями в местной регулирующей системе: микрофлора–эпителий слизистой оболочки–энтеральная нервная система, приводя к нарушению метаболической, защитной, барьерной функций и формирования местного иммунитета. Перечисленные изменения служат основой развития алиментарно-зависимых состояний (паратрофий, рахита), функциональных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта и иммунологических нарушений (пищевая аллергия, атопические дерматиты, частые простудные заболевания);

5) несбалансированное питание в последующие периоды жизни со сниженным потреблением жиров растительного происхождения, белков животного происхождения, как важный экзогенный фактор развития дефицита аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, витаминов и микроэлементов, приводит к нарушению образования биологически активных веществ, регулирующих метаболические и адаптивные процессы в организме.

Выводы. Совокупность факторов в виде отягощенного семейного анамнеза по метаболическим нарушениям и заболеваниям пищеварительной системы; большая масса тела при рождении, раннее искусственное вскармливание с введением в рацион коровьего молока; несбалансированное и дефицитное питание в последующие возрастные периоды изменяют функциональную активность регуляторных и компенсаторных механизмов организма, способствуют формированию хронического воспалительного процесса верхних отделов пищеварительного тракта и развитию метаболических нарушений в виде дислипидемий. Все перечисленные изменения больше выражены у детей с хроническими гастродуоденитами и ожирением, что в сочетании с нарушениями липидного обмена (повышенным уровнем холестерина, триглицеридов и индекса атерогенности) можно считать ранними проявлениями метаболического синдрома.

Литература

1. Ожирение у подростков / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов, Л. А. Чернова, А. Ю. Бельгов. – 2-е изд. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 216 с.

2. *Лазебник Л. Б.* Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.

3. Insulin resistance (metabolic) syndrome in children / B. Rosenberg, A. Moran, A. R. Sinaiko // Panminerva Med. – 2005. – Vol. 47, № 4. – P. 229–244.

4. *Вельтищев Ю. В.* Ожирение у детей – перспективы профилактики и лечения / Ю. В. Вельтищев, Р. М. Харькова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – № 3. – С. 4–13.

5. Relationships between dietary fat, body fat, and serum lipid profile in prepubertal children / M. Garemo, R. A. Lenner, B. Strandvik // Acta Paediatr. – 2007. – Vol. 96, № 2. – P. 266–272.

6. Lipid profile from low socioeconomic level preschool children / L. Solano, E. Velisquez, G. Naddaf // Acta Cient. Venez. – 2003. – Vol. 54 (4). – P. 254–262.

7. *Нетребенко О. К.* Отдаленные последствия характера вскармливания детей на ранних этапах развития / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 29–32.

8. Пищевое поведение подростков с начальными проявлениями метаболического синдрома / Ю. П. Успенский, С. В. Богушевич, В. П. Новикова, М. В. Власова // Ученые записки. – 2008. – Приложение к т. XV, № 1. – С. 187–188.

9. *Комиссарова М. Ю.* Влияние факторов раннего анамнеза на состояние липидного обмена и морфологическое состояние слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей и подростков, страдающих хроническим гастродуоденитом / М. Ю. Комиссарова, В. П. Новикова // Областная детская клиническая больница: клинико-диагностические и организационные проблемы: сб. научных трудов. – СПб., 2008 – Т. 4. – С. 179–188.

10. Serum Ghrelin Concentration and Weight Gain in Healthy Term Infants in the First Year of Life / F. Savino, S. A. Liguori, M. F. Fissore // JPGN. – 2005. – Vol. 41. – P. 653–659.

11. *Комиссарова М. Ю.* Питание и трофологический статус школьников, страдающих хроническим гастродуоденитом / М. Ю. Комиссарова, В. П. Новикова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. – № 1–2. – С. 55.

12. Особенности питания подростков с различным трофологическим статусом, страдающих хроническим гастродуоденитом / М. Ю. Комиссарова, В. П. Новикова, В. В. Юрьев // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2007. – № 3. – С. 45–47.

13. Дислипидемии у детей и подростков с хроническим гастродуоденитом / В. П. Новикова, М. Ю. Комиссарова, Е. Ю. Калинина // Terra Medica nova. – 2007. – № 2. – С. 36–39.

14. The effect of breast-feeding with and without formula use on the risk of obesity at 4 years of age / D. L. Bogen, B. H. Hanusa, R. C. Whitaker // Obes. Res. – 2004. – Vol. 12, № 9. – P. 1527–1535.

УДК 616.379-008.64-092:615.35:577.15 © Коллектив авторов, 2010

ХАРАКТЕР И МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

THE CHARACTER AND MECHANISMS OF THE SYSTEMIC ENZYME THERAPY PROTECTIVE ACTION UNDER EXPERIMENTALLY INDUCED INSULIN RESISTANCE SYNDROME

[1]Коваленко В.Н., [2]Мазуров В. И., [2]Стернин Ю. И., [1]Талаева Т. В., [1]Терзов А. И., [1]Братусь В. В.

[1]Kovalenko V. N., [2]Mazurov V. I., [2]Sternin Yu. I., [1]Talaieva T. V., [1]Terzov A. I., [1]Bratus V. V.

[1]Институт кардиологии им. Н. Д. Стражеско, Киев, Украина;
[2]Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия
[1]N. D. Strashesko Institute of Cardiology of the Ukraine Academy of Medical Sciences, Kiev, Ukraine;
[2]St. Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, Russia

В экспериментальном исследовании показано, что хроническая липидная нагрузка приводит к развитию системного воспаления и инсулинорезистентности с сопутствующими метаболическими нарушениями, проатерогенной и иммуногенной модификацией липопротеинов крови. Проведение системной энзимотерапии с использованием Вобэнзима позволило существенно снизить выраженность воспаления и других проявлений синдрома инсулинорезистентности, уменьшить риск развития атеросклероза. Выраженное защитное действие Вобэнзима отмечено при его применении как в режиме профилактики с первых дней содержания животных на высоколипидной диете, так и в режиме лечения на фоне уже отчетливых проявлений синдрома и системних проатерогенных сдвигов. Полученные данные позволяют рассматривать системную энзимотерапию с применением Вобэнзима как высоко специфичный и эффективный метод профилактики и лечения синдрома инсулинорезистентности.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, системная энзимотерапия, Вобэнзим.

The results of the performed experimental investigation revealed that chronic lipid overloading led to the development of systemic inflammation followed by insulin resistance together with metabolic disturbances, proatherogenic and immunogenic modification of blood lipoproteins. The application of systemic enzyme therapy with wobenzym significantly reduced the extent of inflammation and other manifestations of insulin resistance syndrome and lowered the risk of atherosclerosis development. The significant protective action of wobenzym was observed with its administration not only in prophylactic regime from the first days of lipid overloading but also in the treating regime when its administration was begun on the background of the distinct manifestation of the syndrome and systemic proatherogenic and immunogenic disturbances. The obtained data allow to consider the systemic enzyme therapy with wobenzym as highly specific and effective method of insulin resistance syndrome prophylaxis and treatment.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, systemic enzymatic therapy, wobenzym.

Введение. Неуклонный рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к тяжелым последствиям вплоть до летального исхода, свидетельствует о недостаточной эффективности применяемых в настоящее время профилактических методов. Современные представления о патогенезе и механизмах развития сердечно-сосудистой патологии дают основание считать метаболический синдром (МС) ведущим фактором риска и наиболее перспективной мишенью для профилактики таких заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др. [1–3].

Исследованиями последних лет установлено, что ведущей причиной развития инсулинорезистентности является воспаление, которое приводит к накоплению в крови С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [4]. На клеточном уровне показано, что ФНО-α прямо угнетает передачу в клетку инсулинового сигнала, а также активирует липогенез в жировой ткани с возрастанием содержания свободных жирных кислот (СЖК) как в крови, так и внутриклеточно с реализацией их цитотоксического эффекта и способности вызывать инсулинорезистентность [5]. Следовательно, угне-

тение системного воспаления дает возможность воздействовать на весь комплекс проявлений метаболического синдрома.

В лечении заболеваний, сопряженных с активацией воспаления, широкое применение находит метод системной энзимотерапии (СЭТ). Препарат СЭТ Вобэнзим содержит протеолитические ферменты растительного и животного происхождения, которые эффективны в уменьшении отека и воспаления, угнетении агрегации тромбоцитов, содействии расслаблению сосудистых гладкомышечных клеток, усилении абсорбции антибиотиков, способны связывать цитокины, ускорять репаративные процессы [6]. Наличие у препаратов системной энзимотерапии выраженного противовоспалительного действия и способности нормализовывать липидный спектр крови послужило основанием для проведения экспериментального исследования, в котором на модели синдрома инсулинорезистентности исследовалась эффективность Вобэнзима в предупреждении развития ведущих метаболических нарушений и определялись механизмы этого эффекта.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в хроническом эксперименте на 90 кроликах, находящихся в течение 8 недель на диете, обогащенной липидами (к стандартной пище добавляли сухие молочные сливки, содержащие 80% насыщенных жирных кислот, из расчета 0,75 г на 1 кг массы тела). Контрольную группу составили 30 кроликов (1-я группа), 30 животных получали Вобэнзим из расчета 1 таблетка на 6 кг массы с 1-го дня высокожировой диеты (2-я группа), 30 других – в той же дозе с начала 5-й недели (3-я группа). Вобэнзим измельчали и вводили в желудок с помощью зонда. У всех животных забирали кровь из краевой вены уха до начала исследования, через 2, 4, 6 и 8 недель. Показатели активности системного воспаления определяли по концентрации в крови СРБ, активность моноцитов – по внутриклеточному содержанию малонового диальдегида (МДА) [3]. Исследовали активность свободнорадикального окисления липидов по содержанию в плазме крови продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой [3]. Определяли активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [7], активность каталазы, спектр липопротеинов (ЛП) крови, содержание в ней общего ХС и триглицеридов (ТГ), свободных жирных кислот (СЖК), рассчитывали индекс атерогенности (ИА) по соотношению ТГ и ХС ЛПОНП. Чувствительность к инсулину определяли с помощью подкожного инсулинового теста (ПИТ). По изменениям содержания глюкозы в крови через 60 мин после введения инсулина (0,2 МЕ на 1 кг массы) оценивали системную чувствительность к инсулину (СЧИ), по содержанию триглицеридов – чувствительность гепатоцитов (ГЧИ), содержание СЖК в крови натощак являлось косвенным критерием чувствительности к инсулину адипоцитов. О характере метаболизма углеводов судили по изменениям содержания в крови глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Методом биотестирования с использованием культуры перитонеальных мышиных макрофагов определяли содержание в крови модифицированных ЛПНП (мЛПНП) и ЛПОНП (мЛПОНП) [8]. Содержание липидов, ЛП, глюкозы, HbA1c, СРБ определяли на биохимическом анализаторе «BTS-330» с использованием стандартных наборов «BioSystems» (Испания). Концентрацию в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли с помощью полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 дальтон. Содержание ХС и ТГ, включенных в состав ЦИК в качестве антигенов, рассматривали как показатель иммуногенности модифицированных ЛП. Агрегацию тромбоцитов определяли фотометрическим методом при действии аденозиндифосфата как индуктора агрегации (Reanal) [9]. Количество циркулирующих тромбоцитарных агрегатов определяли методом K.Wu и J. Hoak [10].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием аналитического пакета программ Microsoft Excel и Statistica 5.5. Различие показателей оценивалось определением парного критерия Вилкоксона при непараметрическом анализе и парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Связь между показателями и ее мощность анализировалась с помощью коэффициента Пирсона. Достоверность различий определяли доверительным интервалом более 95%.

Результаты исследования. Содержание кроликов 1-й группы на диете, обогащенной липидами, приводило к развитию комплекса биохимических и функциональных изменений, соответствующих синдрому инсулинорезистентности. Содержание в крови СРБ в конце 2-й недели возросло практически в 4 раза (с 1,75±0,11 до 6,93±0,53 мг/л, $p<0,001$). Интенсивность воспаления нарастала в динамике наблюдения, и в конце 8-й недели содержание СРБ превышало исходные значения в 18 раз ($p<0,001$). Значительно возрос показатель активности моноцитов крови – внутриклеточное содержание малонового диальдегида: в конце 2-й недели увеличилось в 3,7 раза (0,98±0,06 и 3,63±0,19 мкмоль/мг белка, $p<0,001$), а в конце 8-й недели превышало исходное значение в 5 раз ($p<0,001$). Параллельно отмечалась выраженная активация свободнорадикального окисления: содержание в плазме крови его конечного продукта МДА увеличилось к концу 2-й недели в 2,5 раза (0,45±0,03 и 1,14±0,06 ммоль/л, $p<0,001$), в конце 8-й недели – в 7,5 раза ($p<0,001$). Одним из важнейших факторов, определявших как развитие воспаления, так и возрастание интенсивности свободнорадикального окисления, было увели-

чение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которая достигала 16% в конце 2-й недели ($p<0,05$) и 250% ($p<0,001$) в конце 8-й недели. Следствием этого было снижение активности каталазы – одного из важнейших антиоксидантных ферментов плазмы – соответственно на 20% ($p<0,05$) и 50% ($p<0,01$).

Возникновение и прогрессирование воспаления сопровождалось развитием инсулинорезистентности и характерных для нее метаболических нарушений. Снижалась системная чувствительность к инсулину: в конце 2-й недели на 26% ($p<0,05$), в конце 8-й – на 85% ($p<0,001$). Чувствительность к инсулину гепатоцитов уменьшилась на 71% и практически на 100% ($p<0,001$) соответственно. О развитии инсулинорезистентности адипоцитов свидетельствовало возрастание содержания СЖК в крови более чем в 3 раза (от 0,11±0,01 до 0,37±0,02 ммоль/л, $p<0,001$) в конце 2-й недели и в 5 раз – на последнем этапе исследования ($p<0,001$). Содержание в плазме HbA1c возросло на 50% (от 2,83±0,2 до 4,28±0,2 мкмоль фруктозы/1 г Hb, $p<0,01$) в конце 2-й недели, в 3,7 раза ($p<0,001$) – в конце 8-й недели. Уровень глюкозы в начале эксперимента менялся на уровне тенденции и увеличился на 88% (7,3±0,6 и 13,8±0,8 ммоль/л, $p<0,001$) к концу.

Эти изменения у кроликов 1-й группы сочетались с развитием проатерогенной дислипидемии, важнейшим показателем которой были гипертриглицеридемия и возрастание содержания в крови ЛПОНП. Уровень ТГ и ХС ЛПОНП в плазме крови повысился через 2 недели практически вдвое (0,74±0,05 и 1,45±0,08 ммоль/л, $p<0,001$), на последнем – в 3,4 раза ($p<0,001$) в сочетании с уменьшением содержания ХС ЛПВП соответственно на 30% (0,49±0,03 и 0,35±0,02 ммоль/л, $p<0,01$) и на 41% ($p<0,001$). В результате индекс атерогенности увеличился в конце 2-й недели в 2,5 раза ($p<0,001$), в конце 8-й – в 5,7 раза ($p<0,001$). Содержание в крови общего ХС увеличилось на 70% (0,98±0,06 и 1,68±0,08, $p<0,01$) на начальном этапе и почти в 2,5 раза ($p<0,001$) – на заключительном (рис. 1).

Отмечалась модификация ЛП крови с возрастанием содержания в крови проатерогенных мЛПНП на 245% ($p<0,001$) через 2 недели и более чем на 430% ($p<0,001$) – через 8 недель. Содержание мЛПОНП возросло на этих этапах в 9,3 и в 22,3 раза ($p<0,001$). Модифицированные ЛП приобретали антигенные свойства и вызывали развитие аутоиммунной реакции, в результате чего содержание ЦИК в плазме крови возросло в 2,5 раза в конце 2-й недели и более чем в 5,7 раза – в конце исследования ($p<0,001$). Значительно увеличилось содержание в ЦИК ХС (в 2,0 и в 4,5 раза, $p<0,001$), а также ТГ (в 2,0 и 5,6 раза, $p<0,001$) в конце соответственно 2-й и 8-й недели. Эти данные свидетельствовали о включении

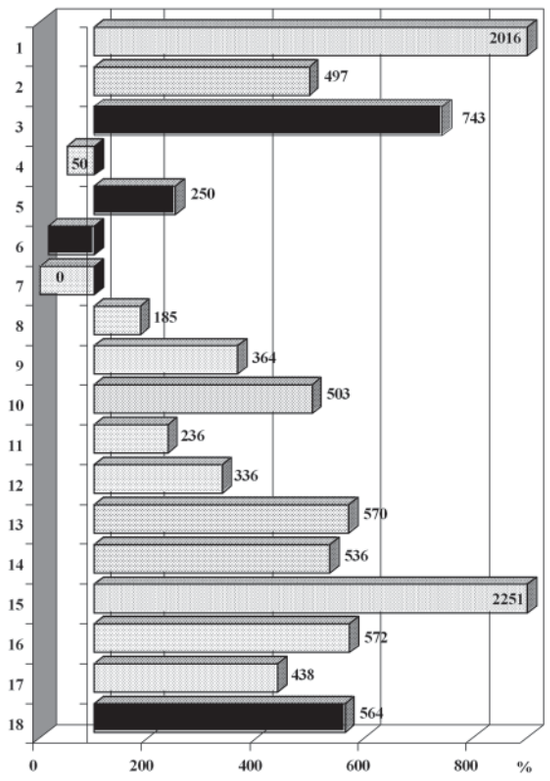


Рис. 1. Изменения исследованных показателей (в процентах к исходному значению) в конце 8-й недели содержания на липидной диете: 1 – СРП; 2 – МДА в МЦ; 3 – МДА в плазме; 4 – активность каталазы; 5 – активность АПФ; 6 – системная чувствительность к инсулину; 7 – чувствительность гепатоцитов к инсулину; 8 – глюкоза; 9 – HbA1c; 10 – СЖК; 11 – ХС; 12 – ТГ; 13 – ИА; 14 – ЛПНП мод.; 15 – ЛПОНП мод.; 16 – ЦИК; 17 – ХС в ЦИК; 18 – ТГ в ЦИК.

Все представленные изменения статистически значимы

мЛПНП и мЛПОНП в состав ЦИК в качества аутоантигенов.

Результаты парного корреляционного анализа продемонстрировали наличие прямой связи между воспалением и проявлениями инсулинорезистентности. Установлена сильная прямая зависимость между содержанием в плазме крови СРБ, количеством мЛПНП и мЛПОНП, содержанием ТГ в ЦИК с коэффициентом корреляции, превышающим 0,9. Прямая сильная корреляционная связь установлена также между уровнем СРБ и активностью моноцитов ($r=0,86$) содержанием в крови HbA1c ($r=0,7$), глюкозы ($r=0,6$), СЖК ($r=0,4$), ИА ($r=0,52$).

Полученные данные указывали на доминирующую роль воспаления в развитии синдрома инсулинорезистентности, что позволило рассматривать системную энзимотерапию как потенциальный путь для коррекции метаболических и функциональных нарушений, которые возникают как следствие инсулинорезистентности и являются важнейшими факторами атерогенеза и

ИБС. Для проверки этого предположения синдром инсулинорезистентности воспроизводился на фоне применения Вобэнзима как в режиме профилактики с 1-го дня перевода животных на высокожировую диету (2-я группа), так и в режиме лечения с начала 5-й недели на фоне уже развившихся проявлений синдрома (3-я группа).

При применении Вобэнзима у животных 2-й группы действие препарата имело отсроченный характер: начальные его проявления отмечались через 2 недели. В динамике исследования протективный эффект прогрессивно возрастал. Прирост содержания в крови СРБ в конце 4-й недели был недостоверно меньше, но в конце 8-й недели был снижен в сравнении с контрольным более чем в 4 раза ($p<0,001$). Прирост активности моноцитов уменьшился на 48% через 4 и на 57% – через 8 недель ($p<0,01$), ослаблялась активация свободнорадикального окисления, прирост содержания МДА в плазме был в 2 раза меньшим через 2 недели. ($p<0,001$) и на 77% ($p<0,01$) – через 8 недель. Этому способствовало предупреждение активации АПФ более чем на 40% ($p<0,02$) в конце 8-й недели исследования (рис. 2).

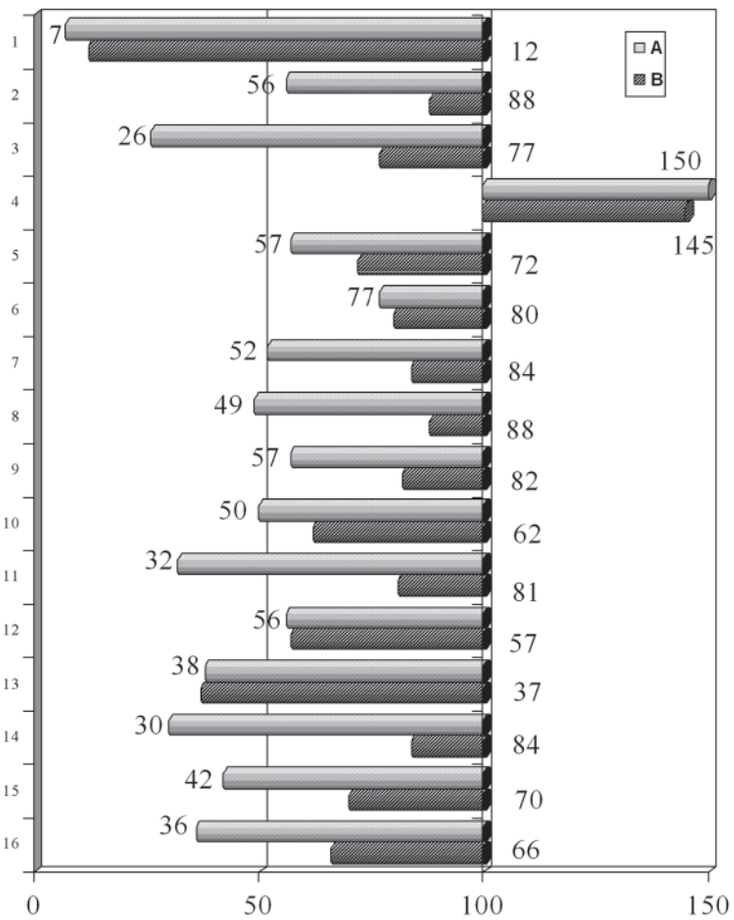


Рис. 2. Влияние Вобэнзима в режиме профилактики (А) и лечения (В) на изменения исследованных показателей (в процентах к их максимальным значениям в контроле): 1 – СРП; 2 – МДА в МЦ; 3 – МДА в плазме; 4 – активность каталазы; 5 – активность АПФ; 6 – глюкоза; 7 – HbA1c; 8 – СЖК; 9 – ХС; 10 – ТГ; 11 – ИА; 12 – ЛПНП мод.; 13 – ПОНП мод.; 14 – ЦИК; 15 – ХС в ЦИК; 16 – ТГ в ЦИК.

Представленные изменения статистически значимы

Описанные эффекты Вобэнзима сочетались с выраженным защитным действием в отношении инсулинорезистентности. СЧИ в конце 8-й недели снизилась в 2,5 раза меньше, чем в контроле ($p<0,001$); уровень глюкозы в крови был почти на 20% ($p<0,05$), а уровень HbA1c – на 48% ниже контрольного ($p<0,01$). ГЧИ в конце 8-й недели сохранялась на уровне 42% от нормальной, тогда как в контроле она полностью отсутствовала. Чувствительность адипоцитов к инсулину была в 2 раза больше, чем в контроле; в 2 раза меньшим был рост содержания СЖК в крови ($p<0,001$) (рис. 3).

Отмечено также выраженное антиатерогенное действие Вобэнзима. ИА увеличился в конце 4-й и 8-й недели соответственно на 30 и 65% менее выражено ($p<0,01$), чем в контроле; на 30 и 50% меньше возросло содержание в крови общего ХС, ТГ и ХС ЛПОНП ($p<0,01$), содержание в крови мЛПНП было меньше на 25% ($p<0,02$) и 43% ($p<0,01$), мЛПОНП – на 25% ($p<0,02$) и 62% ($p<0,001$). На 57 и 73% меньше возросла концентрация в крови ЦИК ($p<0,001$), на 36 и 62% – содержание в них ХС ($p<0,001$), на 40 и 64% – ТГ ($p<0,001$).

При применении Вобэнзима у животных 3-й группы в течение первых 2 недель также не выявлено существенных различий с контролем по показателям метаболизма и атерогенеза. Однако через 4 недели применения препарата наблюдался выраженный противовоспалительный эффект. По сравнению с контролем отмечен меньший рост всех показателей: содержания СРБ в плазме – в 3 раза ($p<0,001$), возрастание активности моноцитов – на 40% ($p<0,01$), рост активности ангиотензинпревращающего фермента – на 30% ($p<0,02$), на 20% – интенсивность окисления липидов и содержания в крови МДА ($p<0,05$). В результате системная чувствительность к инсулину снизилась на 60% меньше ($p<0,01$), чем в контроле, чувствительность гепатоцитов сохранялась на уровне 30% от нормальной, рост содержания в крови СЖК был на 40% меньше ($p<0,01$). На 27% угнетался прирост содержания в крови глюкозы, на 26% – HbA1c ($p<0,02$), на 20% меньше увеличился индекс атерогенности ($p<0,05$), на 40% меньше возросло содержание в крови ТГ и ЛПОНП, на 28% – обще-

го ХС (p<0,02). Содержание в крови мЛПНП возросло на 43% (p<0,01), мЛПОНП – на 63% меньше (p<0,001), чем в контроле, прирост количества ЦИК был меньшим на 16% (p<0,05), содержание в них ХС – на 36%, ТГ – на 34% (p<0,02) (рис. 2).

Положение о противовоспалительных свойствах Вобэнзима как основе его защитного действия при синдроме инсулинорезистентности подтверждено результатами парного корреляционного анализа данных, полученных в начале и в конце 8-й недели исследования. Коэффициент корреляции между содержанием в крови СРБ, с одной стороны, и мЛПНП, мЛПОНП, содержанием ХС в ЦИК – с другой, превышал 0,9. Связь между противовоспалительным эффектом Вобэнзима и его способностью ослаблять метаболические проявления инсулинорезистентности подтверждалась высокой степенью корреляционной зависимости между изменениями содержания в крови СРБ и HbA1c (r=0,73), глюкозы (r=0,6), ИА (r=0,6), СЖК (r=0,47). Полученные данные свидетельствовали также об антитромбоцитарном действии Вобэнзима. Динамика изменения интенсивности агрегации тромбоцитов в 1-й (контрольной), 2-й и 3-й группах к концу 8-й недели по сравнению с показателями до начала эксперимента отражена на рис. 4.

Обсуждение результатов. Полученные данные свидетельствуют о том, что хроническая липидная нагрузка приводит к развитию системного воспаления, к появлению инсулинорезистентности и всего комплекса сопутствующих проатерогенных метаболических нарушений. Ранее показано, что гиперлипидемия, возникающая после алиментарной липидной нагрузки, сочетается с возрастанием содержания в крови маркеров и медиаторов воспаления (ФНО- , ИЛ-6, СРБ). Провоспалительное действие жирных кислот объясняется их прямым активирующим действием на циркулирующие моноциты. При хронической перегрузке липидами и развитии ожирения системное воспаление связано с миграцией моноцитов в жировую ткань, их активацией и секрецией цитокинов с последующим снижением чувствительности к инсулину и развитием гиперинсулинемии [11]. Влияние хронической липидной нагрузки на спектр ЛП крови связано с резкой активацией липолиза в жировой ткани, возрастанием синтеза в печени жирных кислот, угнетением их окисления. В результате усиливается секреция ЛПОНП, увеличивается содержание липидов в плазме, усиливается продукция ХС в печени и угнетается клиренс ЛПНП, приводя к гиперхолестеринемии, инсулинорезистентности, нарушению метаболизма липидов, ЛП и углеводов.

Предполагают, что нарушения метаболизма в начальной фазе воспаления имеют адаптивный характер, так как возрастание содержания ЛП в крови способствует нейтрализации токсического действия бактериальных липополисахаридов и продуктов пероксидации липидов, тогда как

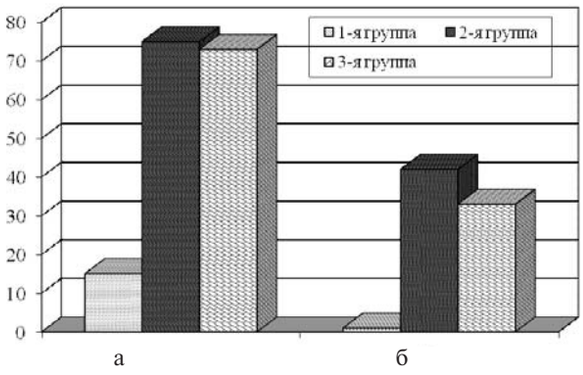


Рис. 3. Уменьшение чувствительности к инсулину при содержании на липидной диете (1-я группа), предупреждение Вобэнзимом во 2-й и 3-й группах: а – системная чувствительность к инсулину; б – чувствительность гепатоцитов к инсулину

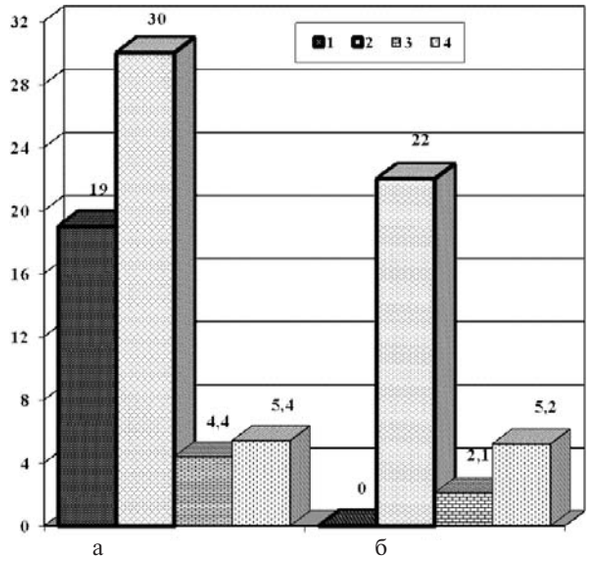


Рис. 4. Интенсивность агрегации тромбоцитов (а) и количество тромбоцитарных агрегатов в исходном состоянии (1) и в конце 8-й недели в 1-й (2), 2-й (3) и 3-й (4) группах

возрастание концентрации в крови субстратов окисления – глюкозы и ТГ – обеспечивает повышенный энергетический запрос организма. Однако в хроническом состоянии эти изменения приобретают патологический характер, способствуя оксидации ЛПНП и ЛПОНП с появлением их модифицированных форм, ЛПВП утрачивают противовоспалительные и приобретают провоспалительные свойства [12]. Эти изменения усиливаются в условиях хронической гипергликемии, гиперинсулинемии и оксидантного стресса, определяя развитие СД, ожирения, МС, гипертензии, сердечной и почечной недостаточности [6].

Проведенное исследование продемонстрировало наличие четкой корреляционной зависи-

мости между активностью системного воспаления, выраженностью инсулинорезистентности и сопутствующих ей проатерогенных нарушений метаболизма липидов, ЛП и углеводов. Применение Вобэнзима во время содержания животных на высокожировой диете сопровождалось значительным угнетением воспалительного ответа, снижением интенсивности оксидантного стресса и активности ренин-ангиотензиновой системы, ослаблением проявлений синдрома инсулинорезистентности, иммунной реактивности, проатерогенной и иммуногенной модификацией ЛП, уменьшением содержания в крови ЦИК, предупреждением снижения чувствительности к инсулину, нормализацией липидного и липопротеинового состава крови.

Известно, что основой терапевтического эффекта СЭТ является многостороннее действие комплекса протеолитических ферментов, входящих в состав Вобэнзима и Флогэнзима, их способность связывать и инактивировать иммунные комплексы и провоспалительные белковые медиаторы, способствовать их фагоцитозу в печении и селезенке, клиренсу из крови. Противовоспалительный эффект СЭТ проявляется уменьшением содержания в крови медиаторов воспаления, молекул адгезии и выраженности отека. Противовоспалительное действие и фибринолитическая активность Вобэнзима обусловливают также его способность нормализовать микроциркуляцию и реологические свойства крови, ее липидный спектр, предупреждать модификацию ЛП [6]. Отмечено улучшение циркуляции крови в результате внутрисосудистого расщепления тромбоцитарных агрегатов. Все эти данные подтверждаются результатами проведенного исследования. Кроме того, в работе была показана способность Вобэнзима предупреждать активацию АПФ. Данный эффект, по мнению авторов, следует рассматривать как один из важнейших механизмов противовоспалительного и антиатерогенного действия СЭТ.

Заключение. Полученные данные убедительно доказали способность препаратов системной энзимотерапии оптимизировать течение воспалительного процесса и иммунных реакций, нормализовать реологические свойства крови, ее липопротеиновый спектр, чувствительность к инсулину и устранять метаболические нарушения, связанные с инсулинорезистентностью. Все это позволяет рекомендовать применение Вобэнзима для лечения больных с метаболическим синдромом, особенно сопровождающимся выраженной активацией системного воспаления.

Существенное практическое значение имеет установленная авторами тесная взаимосвязь между активностью воспаления и проявлениями синдрома инсулинорезистентности, что позволяет оценивать действие Вобэнзима на весь комплекс компонентов синдрома по изменениям показателей только воспалительного процесса без труднодоступного в клинической практике определения выраженности влияния на отдельные компоненты.

Литература

1. The pathogenesis of atherosclerosis. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism mechanisms and consequences to the host / W. Khovidhunkit, M. S. Kim, R. A. Memon et al. // J. Lipid Res. – 2004. – Vol. 45. – P. 1169–1196.

2. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes. The Framingham Offspring Study / J. B. Meigs, M. G. Larson, C. S. Fox et al. // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 2529–2535.

3. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: The CAMELOT Study. A randomized controlled trial / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Libby et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2217–2225.

4. *Hotamisligil G. S.* Inflammation and metabolic disorders / G. S. Hotamisligil // Nature. – 2006. – Vol. 444. – P. 860–867.

5. The role of TNF-a in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk / C. Popa, M. G. Netea, P. L. van Riel et al. // J. Lipid Res. – 2007. – Vol. 48. – P. 751–762.

6. Применение препаратов вобэнзим и флогэнзим в комплексном лечении ишемической болезни сердца: Информ. письмо / В. И. Мазуров, С. В. Столов, А. М. Лила, Н. Э. Линецкая. – СПб., 2000. – 8 с.

7. *Голиков П. П.* Экспресс-метод определения активности ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке / П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева // Клин. лаб. диагн. – 1998. – № 1. – С. 11–13.

8. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как последствия острого воспалительного процесса / Т. В. Талаева, О. В. Корниенко, В. В. Братусь и др. // Журн. АМН Украины. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 463–471.

9. *Born G. V. R.* Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets // J. Physiol. – 1962. – Vol. 162. – P. 67–68.

10. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency / K. K. Wu, J. C. Hoak // The Lancet. – 1974. – Vol. 19. – P. 924–926.

11. Postprandial variations of plasma inflammatory markers in abdominally obese men / P. Blackburn, J.-P. Després, B. Lamarche et al. // Obesity. – 2006. – Vol. 14. – P. 1747–1754.

12. *Osakava T.* Coloring conditions of thyobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides / T. Osakava, S. Matsushita // Lipids. – 1980. – Vol. 15. – P. 137–140.

13. Apolipoproteins modulate the inflammatory response to lipopolysaccharide / J. F. Berbee, L. M. Havekes, P. C. Rensen // J. Endotoxin Res. – 2005. – Vol. 11. – P. 97–103.

14. Role of the toll-like receptor 4/NF-kB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages / T. Suganami, K. Tanimoto-Koyama, J. Nishida et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 84–93.

УДК 616.13-004.6

© Коллектив авторов, 2010

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ ТИПА ГАММА В АТЕРОГЕНЕЗЕ

CLINICAL AND PATHOLOGICAL CONTRIBUTION OF PEROXISOME-PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR-γ IN ATHEROGENESIS

[1, 2]Красильникова Е. И., [1]Сергеева Е. Г., [1]Антонова Т. В., [1]Саха С., [1]Романова М. А., [1]Ионова Ж. И., [1, 2]Быстрова А. А.

[1, 2]Krasilnikova E. I., [1]Sergeeva E. G., [1]Antonova T. V., [1]Sacha S., [1]Romanova M. A., [1]Ionova J. I., [1, 2]Bystrova A. A.

[1]Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Россия;
[2]ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия
[1]St. Petersburg Pavlov State Medical University, Russia;
[2]Federal state establishment «Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre of the Ministry of Health and Social Development», St. Petersburg, Russia

Идентификация рецептора пролиферации пероксисом типа гамма (PPAR-) как ядерного рецептора с плеотропным влиянием на процессы воспаления, роста и дифференцировки клеток, апоптоза, метаболизма жиров и углеводов открыла новые возможности в исследовании и воздействии на ключевые механизмы атерогенеза. PPAR-γ относятся к семейству рецепторов «сирот» и соединяются с физиологическими лигандами. Они обнаруживаются в печени, белой и бурой жировой ткани и сосудистой стенке. PPAR-γ регулируют деятельность генов, ответственных за метаболизм и депонирование жирных кислот, воспаление и гомеостаз углеводов. Наиболее известные искусственные лиганды-активаторы PPAR-γ – это тиазолидиндионы. Серия экспериментальных и клинических данных подтвердила положительные эффекты лигандов PPARγ в профилактике и лечении различных форм метаболического синдрома и сердечно-сосудистой патологии. Определенные полиморфизмы гена PPARγ влияют на прогрессию ИБС и дебют острого коронарного синдрома. В данном обзоре обсуждается общая и специфическая роль PPARγ в атерогенезе, инсулинорезистентности, иммунорегуляции, дислипидемии и ремоделировании сосудистой стенки.

Ключевые слова: атерогенез, инсулинорезистентность, PPARγ-рецепторы, дислипидемия, иммунорегуляция.

The identification of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) as a nuclear receptor which has pleotropic function in inflammation, cell growth and differentiation, apoptosis, carbohydrate and fat metabolism has offered new opportunities to understand and manipulate several key mechanisms of atherogenesis. They are the members of orphan receptors and can bind to physiological ligands. PPAR γ are found predominantly in liver, adipose tissue and vessel wall. PPAR γ regulates genes involved in fatty acid uptake and storage, inflammation and glucose homeostasis. Synthetic ligands e.g. thiazolidinediones (TZDs) and are now the most known activators of PPARγ. Several experimental and clinical evidences elucidated the beneficial effects of PPAR ligands in prevention and treatment of various forms of metabolic syndrome and CVD. Certain PPARγ gene polymorphisms can influince on the progression of CAD and the onset of acute coronary syndrome. In this review, the general and specific roles of PPAR-γ in atherogenesis, insulin-resistance, immunoregulation, dyslipidemia and vascular remodeling are discussed.

Key words: atherogenesis, insulin-resistance, PPARγ-receptors, dyslipidemia, immunoregulation.

Введение. В связи с тем, что сердечно-сосудистая патология и ее осложнения в последние годы все чаще ассоциируются с метаболическими и иммунорегуляторными нарушениями, особую актуальность приобретают вопросы изучения молекулярных основ ожирения, атерогенеза и иммунного воспаления. Идентификация рецептора пролиферации пероксисом типа гамма (PPAR-γ) как ядерного рецептора с плеотропным влиянием на процессы воспаления, роста и дифференцировки клеток, апоптоза, метаболизма жиров и углеводов открыло новые возможности в исследовании и воздействии на ключевые механизмы атерогенеза [1–4]. Регуляция PPARγ-зависимых путей метаболизма и иммунного воспаления имеет большое значение в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета, онкологической патологии, а также при хронических неспецифических заболеваниях кишечника [5], ревматоидном артрите [6], рассеянном склерозе [7] и псориазе [8]. Для

лучшего понимания роли PPARγ в патологии актуально провести короткий обзор физиологии пероксисом и ядерных рецепторов.

Физиология пероксисом. Пероксисомы присутствуют в микросомальной фракции клеточной цитоплазмы. Это клеточные органеллы размером 0,5 мкм, окруженные однослойной мембраной. В матриксе пероксисом содержится более 40 различных энзимов. Они выполняют разнообразные анаболические и катаболические функции. В мембране пероксисом содержится определенное количество белков, функция которых состоит в транспорте различных субстанций внутрь и в наружную среду. Репликация пероксисом происходит путем их увеличения в размере и последующего деления. Кроме того, они могут отщепляться от эндоплазматического ретикулума [9]. Энзимы, которые содержатся в пероксисомах, помогают клетке нейтрализовать токсичные перекиси. К ним относятся такие энзимы, как каталаза, оксидаза Д-аминокислот, оксидаза мочевой кислоты. Оксидаза мочевой кислоты отсутствует у человека, поэтому мочевая кислота не может нейтрализоваться с помощью оксидирования и при повышенной концентрации в плазме вызывает симптомы подагры [10]. В последние годы гиперурикемию и оксидантный стресс относят к факторам риска атеросклероза.

Краткое описание ядерных рецепторов. Ядерные рецепторы относятся к классу активируемых лигандами факторов клеточной транскрипции. Их функция – прямое взаимодействие с ДНК и контроль транскрипции. Плеотропное действие ядерных рецепторов на клеточную физиологию и метаболизм реализуется через механизмы активации различных генов. Ядерные рецепторы активизируются при контакте с соответствующим лигандом в клеточном окружении. Большинство этих рецепторов локализовано в клеточном ядре. После контакта с лигандом происходит внутриядерное распределение рецепторов между нуклеоплазмой и хроматином. Рецепторы связываются с ДНК и регулируют транскрипцию гормонов, различных цитокинов и других биологически активных веществ, таких как некоторые витамины.

Суперсемейство ядерных рецепторов включает рецепторы для тиреоидных и стероидных гормонов, ретиноидов и витамина D. К 2000 году было описано около 70 различных ядерных рецепторов, но естественные лиганды к ним были идентифицированы только в половине случаев. Остальные принято называть рецепторами-«сиротами». Естественные лиганды таких рецепторов остаются неизвестными [11]. Впоследствии лиганды некоторых рецепторов-«сирот» были идентифицированы. Установлено, что ими являются такие продукты метаболизма липидов, как жирные кислоты, простагландины, дериваты холестерина [12]. Именно поэтому нарушения метаболизма липидов могут оказывать влияние на транскрипцию ряда биологически активных факторов, имеющих отношение к атерогенезу. Присоединение лиганда к ядерному рецептору может вызывать конформационные изменения последнего. Это приводит к активации рецептора. Определенные классы рецепторов различаются по своей способности контролировать экспрессию ДНК.

Ядерный рецептор имеет доменную структуру и состоит из следующих частей: N-концевой фрагмент, ДНК-связывающий домен, лиганд-связывающий домен, вариабельный домен, С-концевой фрагмент [13].

Рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом. Рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом, был исторически обнаружен как компонент ядра, который способствует повышению числа и размеров пероксисом в печени лягушек и грызунов [14]. Он относится к рецепторам-«сиротам» и связывается с физиологическими лигандами. Активация PPAR приводит к формированию гетеродимера с ретиноидным Х-рецептором. Эти гетеродимеры присоединяются к специфическим участкам ДНК и инициируют или стимулируют транскрипцию генов трансгенных животных.

Семейство PPAR состоит из трех видов рецепторов: PPAR-α, PPAR-β/δ и PPAR-γ. PPAR-α преобладают в печени, почках, сердце и скелетной мускулатуре. PPARβ/δ выявляются во многих тканях и, согласно последним данным, регулируют транспорт холестерина в макрофагах. PPAR-γ обнаруживаются в печени, белой и бурой жировой ткани и сосудистой стенке. PPAR-γ регулируют деятельность генов, ответственных за метаболизм и депонирование жирных кислот, воспаление и гомеостаз углеводов.

Полиморфизм гена PPAR-γ. Ген PPAR-γ располагается на коротком плече хромосомы 3 (3p25) [15]. Он был впервые клонирован в 1993 году [16]. Имеются три изоформы матричной РНК, поэтому выделяют рецепторы γ-1, γ-2 и γ-3. Рецепторы γ-2 специфичны для жировой ткани и содержат 28 дополнительных аминокислотных остатков в N-концевом фрагменте. Ген состоит из 11 экзонов, у которых описаны 9 вариантов транскрипции. Регуляция функции PPAR-γ зависит от окружающей внеклеточной среды и является достаточно сложным процессом. Это объясняет плеотропные функции данных рецепторов. Белок PPAR-γ2 имеет дополнительный NH2 терминальный фрагмент, состоящий из 30 аминокислот. Структуры PPAR-γ1 и PPAR-γ3 идентичны. PPAR-γ2 экспрессируется преимущественно в жировой ткани, в то время

как PPAR-γ1 широко представлен в различных тканях [17].

U. Liu и соавт. предположили, что C161T полиморфизм гена PPAR-γ ассоциируется с развитием ишемической болезни сердца (ИБС). Т-аллель гена PPAR-γ имеет защитный эффект в плане дебюта ИБС и уменьшает риск возникновения острого коронарного синдрома. Механизм такого эффекта ассоциируется с уменьшением экспрессии у больных ИБС матриксной металлопротеиназы 9-го типа и фактора некроза опухоли-α.

Лиганды PPAR-γ. Пострансляционная модификация с помощью лиганд регулирует функцию PPAR-γ. Однако спектр эндогенных лиганд PPAR-γ остается неизвестным. Поэтому они относятся к классу рецепторов-«сирот». Имеются несколько естественных соединений, которые могут активировать эти рецепторы в физиологических концентрациях. К ним относятся различные полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая) и дериваты простагландина J2 [18]. Участники циклооксигеназного и простагландинового путей метаболизма или эйкозаноиды также являются естественными лигандами Синтетические лиганды – тиазолидиндионы и агонисты тирозина – наиболее известные активаторы PPAR-γ [19]. Имеются отдельные сообщения о дифференцированной активности тиазолидиндионов. Пиоглитазон имеет кардиопротективный эффект, в то время как розиглитазон повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. В плане коррекции липидного профиля пиоглитазон также превосходит розиглитазон [20]. В настоящее время на стадии разработки находятся двойные агонисты PPAR-α/γ. Они представляются весьма перспективными в лечении сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома и предоставляют широкое терапевтическое поле деятельности в профилактике и лечении многофакторных метаболических и провоспалительных компонентов сердечно-сосудистой патологии [21]. Серия экспериментальных и клинических данных подтвердила положительные эффекты лигандов PPARγ в профилактике и лечении различных форм метаболического синдрома и сердечно-сосудистой патологии.

Распределение в тканях. PPAR-γ1 широко распространен в организме, но присутствует в низких концентрациях. Эти рецепторы идентифицируются в сердце, мышцах, селезенке, толстом кишечнике, почках и поджелудочной железе. PPAR-γ2 и PPAR-γ3 в большом количестве экспрессируются в белой и бурой жировой ткани, а также в сосудистом эндотелии и гладкомышечных клетках. Кроме того, PPAR-γ3 выявляются в толстом кишечнике и в макрофагах.

PPAR-γ широко представлены в клетках иммунной системы человека, а именно в моноцитах/макрофагах, гранулоцитах (нейтрофилах, эозинофилах, базофилах), тучных клетках, дендритических клетках, Т- и В-лимфоцитах, тромбоцитах.

PPAR-γ и их роль в атерогенезе. PPAR-γ имеют патогенетическое значение в развитии таких заболеваний, как атеросклероз, сахарный диабет и ожирение. Известно, что PPAR-γ регулирует экспрессию CD36 и потребление перекисно-модифицированных липопротеинов низкой плотности макрофагами с их последующим превращением в пенистые клетки [22]. Перекисно-модифицированный холестерин метаболизирует в 9-гидроксиоктадекадиеновую кислоту (HODE) и 13-HODE. Эти еноевые кислоты активируют скавенджер рецептор макрофагов и запускают новый цикл захвата перекисно-модифицированных липопротеинов. В ряде работ показано, что наряду с регуляцией захвата перекисно-модифицированных липопротеинов, PPAR-γ контролируют удаление избыточного количества холестерина из макрофагов.

Матриксные металлопротеиназы (MMP) играют роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки. У больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа повышен уровень MMP-9. В одном из исследований было показано, что терапия с помощью лиганда PPAR-γ розиглитазона способствовала снижению уровня MMP-9 и фактора некроза опухоли-α у этих больных. Таким образом, активация PPAR-γ оказывала антиатерогенный и антидиабетический эффект при ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом [23].

У больных ИБС без сахарного диабета модификация PPAR-γ в сосудистой стенке с помощью розиглитазона сопровождалась снижением уровня маркеров активации эндотелиоцитов и острого воспаления. Лечение этих пациентов с помощью розиглитазона способствовало снижению содержания Е-селектина, фактора Виллебранда, С-реактивного белка и фибриногена [24]. Установлено, что лечение агонистами PPAR-γ снижало прогрессирование утолщения интимы сонных артерий у больных ИБС как с сахарным диабетом, так и без него. В последние годы показано, что комбинированная терапия лигандами PPAR-γ и PPAR-α пиоглитазоном и фенофибратом улучшает функциональное состояние сосудов и снижает инсулинорезистентность, воспаление и оксидантный стресс у пациентов с метаболическим синдромом.

Уровень CD40L в плазме повышен при остром коронарном синдроме и ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистой патологии. Взаимодействие растворимой формы CD40L с рецептором CD40 отражает активность

воспаления при атеросклерозе. Агонист PPAR-γ розиглитазон уменьшает уровень CD40L плазмы у пациентов с ИБС и сахарным диабетом, что подтверждает роль PPAR-γ в процессе иммунного воспаления при атеросклерозе.

Клинико-генетические сопоставления также подчеркивают роль PPAR-γ в атерогенезе. Установлено, что при генотипе PPAR-γ C161-T снижается риск развития ИБС, что касается генотипа PPAR-γP12A, то было показано, что аллель A12 ассоциируется с повышением чувствительности тканей к инсулину и снижением риска развития сахарного диабета 2-го типа, однако данные о его влиянии на риск развития ИБС весьма противоречивы. В ряде работ изучали влияние на риск раннего дебюта ИБС одновременно четырех генетических полиморфизмов – PPAR-γ2P12, эндотелиальной NO-синтазы T-786-C, BChE, APOE. Установлено, что риск раннего развития ИБС повышался в 2,7 раза при комбинации всех четырех мутаций. Таким образом, ранний дебют ИБС имеет мультифакториальную и полигенную природу [25].

В экспериментальном исследовании на мышах показано, что активация PPAR-γ с помощью розиглитазона улучшает коронарную артериолярную вазодилатацию за счет снижения оксидантного стресса независимо от уровня гипергликемии и гиперинсулинемии. Этот эффект реализовался посредством уменьшения продукции супероксида в сосудистой стенке и улучшения каталазной активности. Таким образом, антиоксидантное действие розиглитазона может улучшать коронарую артериодилатацию при сахарном диабете 2-го типа [26].

Известно, что агонисты PPAR-γ уменьшают пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, а также улучшают эндотелиальную функцию. Кроме того, обнаружено, что агонисты PPAR-γ модулируют продукцию костным мозгом ангиогенных клеток-предшественниц с линией дифференцировки в эндотелиоциты и раннюю реэндотелизацию после внутрисосудистого вмешательства. В экспериментах на мышах, которые прошли процедуру феморальной ангиопластики, лечение с помощью агониста PPAR-γ розиглитазона ускоряло дифференцировку ангиогенных клеток-предшественниц в эндотелиоциты. В целом ряде проведенных исследований показано, что в костном мозге и периферической крови взрослых людей имеются бипотенциальные клетки-предшественницы, которые могут дифференцироваться в эндотелиоциты и гладкомышечные клетки. Агонист PPAR-γ розиглитазон ускоряет дифференцировку ангиогенных клеток-предшественниц в эндотелий и ингибирует их дифференцировку в гладкомышечные клетки, что способствует уменьшению рестеноза после ангиопластики [27, 28]. Подобные результаты были получены и при использовании пиоглитазона. В рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании показано, что 6-месячная терапия пиоглитазоном существенно уменьшала объем неоинтимы после коронарного стентирования у больных ИБС без диабета [29–31].

Роль провоспалительных цитокинов в механизмах развития атеросклероза хорошо изучена, в последние годы были получены данные о способности толл-подобного рецептора 4-го типа (TLR-4) активировать экспрессию провоспалительных цитокинов. Установлено, что агонист PPAR-γ-розиглитазон ингибирует ангиотензин II-индуцированный провоспалительный ответ гладкомышечных клеток именно через TLR-4-зависимый сигнальный путь. При этом розиглитазон снижает уровень таких ангиотензин-II индуцированных провоспалительных медиаторов, как матриксная металлопротеиназа 9-го типа, фактор некроза опухоли-α, и повышает продукцию противовоспалительного медиатора простагландина $F_{2\alpha}$.

PPAR-γ и инсулинорезистентность. Стимуляция PPAR-γ (лиганд-троглитазон) приводит к дифференцировке адипоцитов в малые формы [32]. Установлено, что у взрослых людей на фоне диеты с высоким содержанием жиров размер адипоцитов во многом зависит от количества PPAR-γ [33]. Установлено, что PPAR-γ играют ключевую роль в дифференцировке адипоцитов, включая экспрессию адипоцит-специфичных генов и депонирование жиров [34]. По данным экспериментальных исследований, эти рецепторы контролируют развитие как белых, так и бурых адипоцитов [33]. В частности, установлено, что некоторые полиморфизмы гена PPAR-γ ассоциируются с липодистрофией [8, 35]. У мышей линии A-ZIP/Fp1, у которых отсутствует белая жировая ткань, розиглитазон не способствовал уменьшению уровня глюкозы и инсулина. Этот экспериментальный фенотип напоминает проявления тяжелого липоатрофического диабета с отсутствием жировой ткани, гиперлипидемией, жировой дистрофией печени, выраженной инсулинорезистетностью и гипергликемией. Полученные данные свидетельствуют о том, что белая жировая ткань необходима для антидиабетического эффекта лигандов PPAR-γ [23, 36].

В клинических работах при изучении пациентов с мутациями гена PPAR-γ получены аналогичные данные. В дополнение к адипогенезу PPAR-γ также регулируют гены липопротеинлипазы, ацетил-коэнзим-А-синтетазы, глюкозотранспортера 4-го типа, фосфоенолпируват карбоксилазы [37].

В настоящее время известно, что такие адипоцитокины, как резистин и фактор некроза опухоли-α, вызывают инсулинорезистентность.

Установлено, что PPAR-γ способствуют уменьшению экспрессии этих цитокинов. Полученные данные свидетельствуют, что инсулин-чувствительный эффект лигандов PPAR-γ имеет отношение и к их противовоспалительным свойствам [38]. Кроме того показано, что как *in vivo*, так и *in vitro* агонисты PPAR-γ увеличивают экспрессию и секрецию адипонектина, которые продуцируется исключительно адипоцитами [39].

В ряде исследований установлено, что терапия розиглитазоном, по сравнению с терапией глибутидом, уменьшала проявления инсулинорезистентности, включая такие компоненты метаболического синдрома, как дислипидемия и гипертензия [40].

Модуляция рецепторов с помощью специфических лигандов имеет большое значение при лечении сахарного диабета. Тиазолидиндионы являются высокоаффинными лигандами PPAR-γ и используются как сенситайзеры инсулина в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа. Дальнейшие исследования полиморфизма рецептора PPAR-γ позволит улучшить понимание роли PPAR-γ в гомеостазе глюкозы, метаболизма липидов и регуляции количества жира в организме.

Кроме того, сопоставление выявленных генетических особенностей с различными клиническими фенотипами имеет большое значение для проведения первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

PPAR-γ и функция иммунной системы. Еще в ранних работах S. Greene и соавт. показано, что в лимфоцитах периферической крови экспрессируются PPAR-γ [41]. Более подробно роль PPAR-γ в воспалении изучена в исследованиях D. Gilroy и соавт. В этих же исследованиях впервые выявлен противовоспалительный эффект простагландинов D2 и 150dJ2 на экспериментальной модели у крыс с воспалением плевры [42].

Экспрессия PPAR-γ широко представлена в различных клетках иммунной системы. Лиганды PPAR-γ ингибируют активацию макрофагов и продукцию таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1α, интерлейкин-6, а также синтазу оксида азота. Активация PPAR-γ способствует дифференцировке макрофагов в менее провоспалительный фенотип.

PPAR-γ также влияет на функцию Т-лимфоцитов. Активация PPAR-γ ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов и уменьшает продукцию интерферона-γ, фактор некроза опухоли-α и интерлейкина-2 [2, 3]. Этот эффект осуществляется через взаимодействие PPAR-γ с фактором активации Т-лимфоцитов. Кроме того, PPAR-γ экспрессируются на В-лимфоцитах. Определенные лиганды PPAR-γ могут ингибировать пролиферацию В-лимфоцитов и индуцировать апоптоз [43].

PPAR-γ и дислипидемия. В экспериментальных моделях на животных агонисты PPAR-γ способствуют снижению уровня триглицеридов, холестерина, неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови. Аналогичные данные представлены и в целом ряде проведенных клинических исследований. Установлено, что агонисты PPAR-γ модулируют метаболизм липидов через регуляцию генов липопротеинлипазы, CD36 и ABCA1. В клинических исследованиях продемонстрировано, что тиазолидиндионы уменьшают уровень холестерина ЛПНП, триглицеридов и повышают концентрацию ЛПВП в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2-го типа [44].

В последние годы появились отдельные сообщения о различиях в липидмодифицирующих эффектах у препаратов агонистов PPAR-γ. Показано, что розиглитазон снижает уровень жирных кислот и триглицеридов, но существенно не влияет на уровень ЛПНП, относительно его воздействия на уровень ЛПВП данные весьма противоречивы [19]. Пиоглитазон снижает уровень не только триглицеридов, но и ЛПНП, а также повышает уровень ЛПВП в сыворотке крови.

Большое значение в развитии метаболического синдрома, инсулинорезистентности, гипертензии, дисфункции эндотелия и В-клеток поджелудочной железы играет дисрегуляция сигнального пути АМФ-зависимой протеинкиназы (AMPK), приводящая к нарушению внутриклеточного обмена жирных кислот, эктопической аккумуляции липидов, клеточной дисфункции и воспалению [45]. Активация AMPK индуцировала окисление свободных жирных кислот и усиливала инсулинорезистентность [46]. Многие положительные эффекты тиазолидиндионов реализуются через вышеуказанный сигнальный путь. AMPK активируется через различные стрессовые воздействия, которые ведут к увеличению внутриклеточного соотношения АМФ/АТФ. Инкубация гладкомышечных клеток с розоглитазоном значительно повышала это соотношение с соответствующей активацией AMPK [47]. В других исследованиях также было показано, что тиазолидиндионы активируют AMPK в условиях *in vivo* и *in vitro*. Авторы приходят к выводу, что AMPK может быть медиатором инсулин-сенситизирующих эффектов тиазолидиндионов [48].

PPAR-γ и ремоделирование сосудистой стенки. Ремоделирование сосудистой стенки – ключевой факто сердечно-сосудистого континиума и его осложнений. В экспериментальных исследованиях показано, что активация PPAR-γ тиазолидиндионами подавляет пролиферацию, гипертрофию и миграцию гладкомышечных

клеток [49]. В ходе клинических исследований установлено, что агонисты PPAR-γ в значительной мере подавляют утолщение интимы, характерное для больных сахарным диабетом 2-го типа и атеросклерозом. В последние годы все большее внимание стали уделять вторичной профилактике каротидного атеросклероза с помощью агонистов PPAR-γ у больных ИБС без диабета [50]. Этот ремоделирующий эффект PPAR-γ связан с сигнальным путем митоген-активируемой протеинкиназы. L. Zhang и соавт. пришли к заключению, что PPAR-γ ингибируют фенотипическую модуляцию гладкомышечных клеток через сигнальный путь протеинкиназы B [51, 52]. Было установлено, что гладкомышечные клетки аорты крыс со спонтанной гипертензией имели нарушения в экспрессии PPAR-γ. В них уменьшалось количество контрактильных белков и увеличивалась миграционная способность. Активация PPAR-γ с помощью розиглитазона уменьшала ремоделирование аорты у крыс со спонтанной гипертензией.

Заключение. Таким образом, PPAR-γ играют существенную роль в атерогенезе, развитии инсулинорезистентности и иммунного воспаления и являются перспективной мишенью при проведении первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

Литература

1. Peroxisome proliferator-activated receptors and the cardiovascular system / Y. E. Chen, M. Fu, J. Zhang et al. // Vitam. Horm. – 2003. – Vol. 66. – P. 157–188.

2. *Clark R. B.* The role of PPARs in inflammation and immunity / R. B. Clark // J Leukocyte Biol. – 2002. – Vol. 71, № 3. – P. 388–400.

3. The nuclear receptor PPAR and immunoregulation: PPAR mediates inhibition of helper T cell responses / R. B. Clark, D. Bishop-Bailey, T. Estrada-Hernandez et al. // J. Immunol. – 2000. – Vol. 164, № 3. – P. 1364–1371.

4. *Spiegelman B. M.* Adipogenesis and Obesity: Rounding Out the Big Picture / B. M. Spiegelman // Cell. – 1996. – Vol. 87. – P. 337–389.

5. Attenuation of colon inflammation through activators of the retinoid X receptor (RXR)/peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) heterodimer: a basis for new therapeutic strategies / P. Desreumaux, L. Dubuquoy, S. Nutten et al. // J. Exp. Med. – 2001. – Vol. 193, № 7. – P. 827–838.

6. Peroxisome proliferator-activated receptor-haploinsufficiency enhances B cell proliferative responses and exacerbates experimentally induced arthritis / K. Setoguchi, Y. Misaki, Y. Terauchi et al. // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108, № 11. – P. 1667–1675.

7. Peroxisome proliferator-activated receptor-agonists prevent experimental autoimmune encephalomyelitis / D. L. Feinstein, E. Galea, V. Gavrilyuk et al. // Ann. Neurology. – 2002. – Vol. 51, № 6. – P. 694–702.

8. *Garg A.* Acquired and inherited lipodystrophies / A. Garg // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1220–1234.

9. Contribution of the endoplasmic reticulum to peroxisome formation / D. Hoepfner, D. Schildknegt, I. Braakman et al. // Cell. – 2005. – Vol. 122, № 1. – P. 85–95.

10. Metabolism of oxygen radicals in peroxisomes and cellular implications / A. Luis, M. Luisa, M. Jos et al. // Free Radical Biol. Med. – 1992. – Vol. 13, № 5. – P. 557–580.

11. *Aranda A.* Nuclear Hormone Receptors and Gene Expression / A. Aranda, A. Pascual // Physiol. Rev. – 2001. – Vol. 81, № 3. – P. 1269–1304.

12. *Wortham M.* Expression of constitutive androstane receptor, hepatic nuclear factor 4 alpha, and P450 oxidoreductase genes determines interindividual variability in basal expression and activity of a broad scope of xenobiotic metabolism genes in the human liver / M. Wortham, M. Czerwinski // Drug Metabol. Dispos. – 2007 – Vol. 35, № 9. – P. 1700–1710.

13. *Novac N.* Nuclear receptors: overview and classification / N. Novac, T. Heinzel // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. – 2004. – Vol. 3, № 4. – P. 335–346.

14. *Issemann B.* Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators / B. Issemann, D. Green // Nature. – 1990. – Vol. 347, № 6294. – P. 645–650.

15. *Beamera B. A.* Chromosomal Localization and Partial Genomic Structure of the Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma (hPPARγ) Gene / B. A. Beamera, C. Negria // Bi ochem. Biophys. Res. Com. – 1997. – Vol. 233, № 3. – P. 756–759.

16. Cloning of a new member of the peroxisome proliferatoractivated receptor gene family from mouse liver / Y. Zhu, K. Alvares, Q. Huang et al. // Biol. Chem. – 1993. – Vol. 268. – P. 26817-26820.

17. *Desvergne B.* Peroxisome proliferator-activated receptors : nuclear control of metabolism / B. Desvergne, W. Wahli // Endocr. Rev. – 1999. – Vol. 20. – P. 649–688.

18. 15-deoxy-Δ12,14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPARγ / B. M. Forman, P. Tontonoz, J. Chen et al. // Cell. – 1995. – Vol. 83, № 5. – P. 803–812.

19. The Structure-Activity Relationship between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Agonism and the Antihyperglycemic Activity of Thiazolidinediones / T. M. Willson, E. C. Jeffery, J. C. David et al. // J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 39, № 3. – P. 665–668.

20. Different Effects of Thiazolidinediones on Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Dia-

betes Mellitus: Pioglitazone vs Rosiglitazone / R. Simo, R. Rodriguez et al. // Curr. Drug Safety. – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. 234–244.

21. *Staels B.* Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists / B. Staels, J. C. Fruchart // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, № 8. – P. 2460–2470.

22. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPARγ2, a lipid-activated transcription factor / P. Tontonoz, E. Hu, B. M. Spiegelman // Cell. – 1994. – Vol. 79, № 7. – P. 1147–1156.

23. Antidiabetic PPAR(gamma)-Activator Rosiglitazone Reduces MMP-9 Serum Levels in Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease N. Marx, J. Froehlich et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology. – 2003. – Vol. 23. – P. 283-288.

24. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus / J. S. Sidhu, Z. Kaposzta, H. S. Markus et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 930–934.

25. Improved prediction of early-onset coronary artery disease using APOE ε4, BChE-K, PPARγ2 Pro12 and ENOS T-786C in a polygenic model / B. A. Nassar, R. Kenneth, A. K. Susan et al. // Clinical Biochem. – 2006. – Vol. 39, № 2. – P. 109–114.

26. PPARgamma activation, by reducing oxidative stress, increases NO bioavailability in coronary arterioles of mice with Type 2 diabetes / B. Zsolt, K. Akos, K. Gabor // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. H742–H748.

27. Rosiglitazone facilitates angiogenic progenitor cell differentiation toward endothelial lineage: a new paradigm in glitazone pleiotropy / C. H. Wang, N. Ciliberti, S. H. Li et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1392–1400.

28. Effects of rosiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome / T. D. Wang, W. J. Chen, J. W. Lin et al. // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 362–365.

29. Peroxisome proliferator-activated receptor γ-activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells / N. Marx, U. Schonbeck, M. A. Lazar et al. // Circ. Res. – 1998. – Vol. 83. – P. 1097–1103.

30. Effect of Rosiglitazone Treatment on Soluble CD40L in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease / N. Marx, I. Armin, F. Johannes et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1954–1957.

31. Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patients / N. Marx, W. Jochen, N. Thorsten et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2792–2798.

32. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats / A. Okuno, H. Tamemoto, K. Tobe et al. // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101. – P. 1354–1361.

33. PPARγ mediates high-fat diet–induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance / N. Kubota, Y. Terauchi, H. Miki et al. // Mol. Cell. – 1999. – Vol. 4, № 4. – P. 597–609.

34. PPARγ Promotes Monocyte/Macrophage Differentiation and Uptake of Oxidized LDL / P. L. N. Tontonoz, G. A. Jacqueline, V. A. Thomazy et al. // Cell. – 1998. – Vol. 93, № 2. – P. 241-252.

35. A PPARγ-LXR-ABCA1 Pathway in Macrophages Is Involved in Cholesterol Efflux and Atherogenesis / A. Chawla, Y. Barak, L. Nagy et al. // Mol. Cell. – 2001. – Vol. 7, № 1. – P. 161 – 171.

36. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones / L. Chao, B. Marcus-Samuels, M. M. Mason et al. // J Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106. – P. 1221–1228.

37. *Lehrke M.* The many faces of PPARgamma / M. Lehrke, M. A. Lazar // Cell. – 2005. – Vol. 123. – P. 993–999.

38. The hormone resistin links obesity to diabetes / C. M. Steppan, S. T. Bailey, S. Bhat et al. // Nature. – 2001. – Vol. 409. – P. 307–312.

39. PARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein / N. Maeda, M. Takahashi, T. Funahashi et al. // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 2094–2099.

40. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes / M. Sutton, M. Rendell, P. Dandona et al. // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P. 2058–2064.

41. Isolation of the human peroxisome proliferator activated receptor γ cDNA: expression in hematopoietic cells and chromosomal mapping / M. E. Greene, B. Blumberg, O. W. McBride et al. // Gene Expr. – 1995. – Vol. 4. – P. 281–299.

42. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties / D. W. Gilroy, P. R. Colville-Nash, W. J. Chivers et al. // Nat. Med. – 1999. – Vol. 6. – P. 698–700.

43. Human B lymphocytes and B lymphomas express PPAR-γ and are killed by PPAR-γ agonists / J. Padilla, E. Leung, R. P. Phipps // Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 103, № 1. – P. 22–33.

44. *Komatsu A.* Effects of PPARgamma agonist on dyslipidemia and atherosclerosis / A. Komatsu, K. Node // Nippon Rinsho. – 2010. – Vol. 68, № 2. – P. 294-298.

45. *Ruderman N.* AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome / N. Ruderman, M. Prentki // Nat. Rev. Drug Discov. – 2004. – Vol. 3. – P. 340–351.

46. Activation of AMP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin / J. S. Fisher, J. Gao, D. H. Han et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol. – 2002. – Vol. 282. – P. E18–E23.

47. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways / L. G. Fryer, A. Parbu-Patel, D. Carling // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 25226–25232.

48. Pioglitazone treatment activates AMP-activated protein kinase in rat liver and adipose tissue in vivo / A. K. Saha, P. R. Avilucea, J. M. Ye et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. Vol. 314. – P. 580–585.

49. Pioglitazone attenuates hypertension and inhibits growth of renal arteriolar smooth muscle in rats / R. K. Dubey, H. Y. Zhang, S. R. Reddy et al. // Am. J. Physiol. – 1993. – Vol. 265. – P. R726–R732.

50. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients J. S. Sidhu, D. Cowan et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, № 10. – P. 1757–1763.

51. Dual PPAR / ligand TZD18 either alone or in combination with imatinib inhibits proliferation and induces apoptosis of human CML cell lines / C. Zang, H. Liu, M. Waechter et al. // Cell Cycle. – 2006. – Vol. 5, № 19. – P. 2237–2243.

52. Impaired Peroxisome Proliferator-activated Receptor- Contributes to Phenotypic Modulation of Vascular Smooth Muscle Cells during Hypertension / L. Zhang, P. Xie, J. Wang et al. // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285. – P. 13666-13677.2

53. PPAR Ligands: Are They Potential Agents for Cardiovascular Disorders / P. Balakumara, M. Rosea, M. Singhb // Pharmacology. – 2007. – Vol. 80. – P. 1–10.

54. Effects of Pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective review of randomly selected medical records / P. J. Boyle, A. B. King, L. Olansky et al. // Clin. Therap. – 2002. – Vol. 24, № 3. – P. 378–396.

55. A novel PPAR-σ hepatic lipase transcriptional pathway / J. D. Brown, E. Oligino, C. Lee, J. Plutzky // Circulation. – 2007. – Vol. 116, № 2. – P. 105.

56. *Chawla A.* Control of Macrophage Activation and Function by PPARs / A. Chawla // Circulation Res. – 2010. – Vol. 106. – P. 1559.

57. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation / A. Chawla, Y. Barak, L. Nagy et al. // Nat. Med. – 2001. – Vol. 7, № 1. – P. 48–52.

58. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation / A. Chawla, E. J. Schwarz, D. D. Dimaculangan, M. A. Lazar // Endocrinology. – 1994. – Vol. 135. – P. 798–800.

59. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes / D. Choi, S.-K. Kim, S.-H. Choi et al. // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 2654–2660.

60. Inhibitory activity of clinical thiazolidinedione peroxisome proliferator activating receptor-gamma ligands toward internal mammary artery, radial artery, and saphenous vein smooth muscle cell proliferation / S. T. De Dios, D. Bruemmer, R. J. Dilley et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2548–2550.

61. Differential effects of peroxisome proliferator activator receptor-alpha and gamma ligands on intimal hyperplasia after balloon catheter-induced vascular injury in Zucker rats / C. V. Desouza, S. N. Murthy, J. Diez et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 8. – P. 297–305.

62. Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor- inhibit keratinocyte proliferation / C. N. Ellis, J. Varani, G. J. Fisher et al. // Arch. Dermatol. – 2000. – Vol. 136, № 5. – P. 609–616.

63. *Ferre P.* The biology of peroxisome proliferators – activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity / P. Ferre // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. S43–S50.

64. Peroxisome proliferator-activated receptor activators affect the maturation of human monocyte-derived dendritic cells / P. Gosset, A.-S. Charbonnier, P. Delerive et al. // Eur. J. Immunol. – 2001. – Vol. 31, № 10. – P. 2857–2865.

65. Troglitazone inhibits angiotensin II-induced DNA synthesis and migration in vascular smooth muscle cells / K. Graf, X. P. Xi, W. A. Hsueh, R. E. Law // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 400. – P. 119–121.

66. Oxidized LDL reduces monocyte CCR2 expression through pathways involving peroxisome proliferator-activated receptor / K. H. Han, M. K. Chang, A. Boullier et al. // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106. – P. 793–802.

67. Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR-γ: a new approach to the macrovascular complications of diabetes (Review) / W. A. Hsueh, S. Jackson, R. E. Law // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 392–397.

68. PPAR agonist, rosiglitazone, regulates angiotensin II-induced vascular inflammation through the TLR4-dependent signaling pathway / Y. Ji, J. Liu et al. // Lab. Invest. – 2009. – Vol. 89. – P. 887–902.

69. Relationship between insulin resistance and cardiovascular risk factors / E. Jia, S. Chen, G. Qi et al. // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2002. – Vol. 82, № 17. – P. 1183–1186.

70. PPAR-γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines / C. Jiang, A. T. Ting,

B. Seed // Nature. – 1998. – Vol. 391, № 6662. – P. 82–86.

71. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions / N. Kipshidze, G. Dangas, M. Tsapenko et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 733–739.

72. *Kliewer S. A., Eric X., Millard H. L.* et al. // Rec. Prog. Hormone Res. – 2001. – Vol. 56. – P. 239–265.

73. An Orphan Nuclear Receptor Activated by Pregnanes Defines a Novel Steroid Signaling Pathway / S. A. Kliewer, T. M. John, W. Laura et al. // Cell. – 1998. – Vol. 92. – P. 73-82.

74. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor and promotes adipocyte differentiation / S. A. Kliewer, J. M. Lenhard, T. M. Willson et al. // Cell. – 1995. – Vol. 83, № 5. – P. 813–819.

75. Peroxisome proliferators-activated receptors. From genes to physiology / S. A. Kliewer, H. E. Xu, M. H. Lambert, T. M. Willson // Rec. Progr. Horm. Res. – 2001. – Vol. 56. – P. 239–265.

76. *Klinge C. M.* Binding of type II nuclear receptors and estrogen receptor to full and half-site estrogen response elements in vitro / C. M. Klinge, D. L. Bodenner // Nucleic Acids Res. – 1997. – Vol. 25, № 10. – P. 1903–1912.

77. *Komar C. M.* Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and ovarian function--implications for regulating steroidogenesis, differentiation, and tissue remodeling / C. M. Komar // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2005. – Vol. 3. – P. 41.

78. Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cellgrowth and intimal hyperplasia / R. E. Law, W. P. Meehan, X. P. Xi et al.// J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98. – P. 1897–1905.

79. Expression and function of PPAR-γ in rat and human vascular smooth muscle cells / R. E. Law, S. Goetze, X. P. Xi et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1311–1318.

80. Activation of the peroxisome prolifertor-activated receptor-γ promotes the development of colon tumors in C57BL/6j-APCmin/+ mice / A. Lefebvre, I. Chen, P. Desreumaux et al. // Nat. Med. – 1999. – Vol. 4. – P. 1053-1057.

81. Impaired Peroxisome Proliferator-activated Receptor- Contributes to Phenotypic Modulation of Vascular Smooth Muscle Cells during Hypertension / Z. Lili, X. Peng, W. Jingzhou et al. // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285. – P. 13666–13677.

82. The nuclear receptor superfamily / D. J. Mangelsdorf, C. Thummel, M. Beato et al. // Cell. – 1995. – Vol. 83. – P. 835–839.

83. *Linja M. J.* Expression of Androgen Receptor Coregulators in Prostate Cancer / M. J. Linja, K. P. Porkka // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 1032–1040.

84. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes / J. Minamikawa, S. Tanaka, M. Yamauchi et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 1998. – Vol. 83. – P. 1818–1820.

85. Gene-gene interaction of PPAR and ApoE affects coronary heart disease risk / D.-Q. Peng, S.-P. Zhao, S. Li J. Nie, // Int. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92, № 2. – P. 257-263.

86. *Plutzky J.* Atherosclerotic plaque rupture: emerging insights and opportunities / J. Plutzky // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 84. – P. 15J-20J.

87. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein / M. Ricote, J. Huang, L. Fajas et al. // Proc. N. A. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95, № 13. – P. 7614–7619.

88. *Sabatino L.* Novel Peroxisome Proliferator-activated Receptor Isoform with Dominant Negative Activity Generated by Alternative Splicing / L. Sabatino, A. A. Casamassimi // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280, № 28. – P. 26517–26525.

89. Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study / T. Takagi, A. Yamamuro, K. Tamita et al. // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 146. – P. E5.

90. Adipocyte-specific transcription factor ARF6 is a heterodimeric complex of two nuclear hormone receptors, PPAR gamma and RXR alpha / P. Tontonoz, R. A. Graves, A. I. Budavari et al. // Nucleic Acids Res. – 1994. Vol. 22. – P. 5628–5634.

91. *Touyz R. M.* Review Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications / R. M. Touyz, E. L. Schiffrin // Vascul Pharmacol. – 2006. – Vol. 45, № 1. – P. 19–28.

92. *Ulivieri C.* The potential of PPARgamma ligands in the treatment of hematological malignancies / C. Ulivieri, C. T. Baldari // Mini Rev. Med. Chem. – 2007. – Vol. 7, № 9. – P. 877-887.

93. Effects of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Ligands on Vascular Function in Patients with the Metabolic Syndrome / H. Watanabe, K. Nakagawa, M. Kakihana // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 880.

94. Peroxisome proliferator-activated receptor ligands are potent inhibitors of angiogenesis in vitro and in vivo / X. Xin, S. Yang, J. Kowalski, M. E. Gerritsen // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 9116–9121.

95. Interleukin (IL)-4 indirectly suppresses IL-2 production by human T lymphocytes via peroxisome proliferator-activated receptor gamma activated by macrophage-derived 12/15-lipoxygenase ligands / X. Y. Yang, L. H. Wang, K. Mihalic et al. // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 3973–3978.

УДК 616.12-005.4:616-008.9

© Коллектив авторов, 2010

ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

SPECIAL CHARACTERISTICS OF METABOLIC SYNDROME DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Кухарчик Г. А., Гайковая Л. Б., Бурбелло А. Т., Шабров А. В.

Kukharchik G. A., Gaykovaya L. B., Burbello A. T., Shabrov A. V.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия
St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia

Метаболический синдром в настоящее время приобрел характер пандемии. Риск сердечно-сосудистых катастроф, развивающихся на фоне метаболического синдрома, чрезвычайно высок. В связи с этим лечение метаболического синдрома у больных ишемической болезнью сердца требует особого подхода. В статье рассматриваются актуальные проблемы лекарственной терапии метаболического синдрома с точки зрения взаимодействия и безопасности лекарственных средств у больных ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, лекарственная терапия.

Metabolic syndrome has become a pandemic. The risk of cardiovascular catastrophes in developing metabolic syndrome is extremely high. Thus treatment of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease requires special approach. The article deals with the current problems of drug therapy of the metabolic syndrome, in terms of interaction and safety of medicines in patients with coronary heart disease.

Key words: metabolic syndrome, coronary heart disease, drug therapy.

Введение. Метаболический сидром (МС) привлекает внимание врачей различных специальностей: терапевтов, эндокринологов, кардиологов на протяжении многих лет. Это связано со значительной частотой возникновения МС, которая достигает от 14 до 24% популяции [1]. В ближайшие 25 лет ожидается повышение темпов его распространения на 50% [2]. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена, и артериальной гипертензией (АГ) [3]. Нарушения, наблюдаемые при МС, являются известными факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Они ускоряют развитие эндотелиальной дисфункции, а в дальнейшем и атеросклеротического поражения, что приводит к клинической манифестации в виде ИБС и проявлений атеросклероза других локализаций. У больных с МС риск развития ИБС в 2,9–4,2 раза выше, смертность от ИБС – в 2,6–3,0 раза, а от всех причин — в 1,9–2,1 раза больше, чем у пациентов без МС [4].

Основными задачами при выборе лекарственных средств (ЛС) при МС являются метаболический контроль, лечение ожирения, достижение оптимального уровня артериального давления, и самое главное – снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [5, 6]. При этом следует отметить, что назначение медикаментозного лечения ни в коей мере не исключает применения немедикаментозных методов, оно должно служить дополнением в необходимых ситуациях.

Современное понимание существа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) заключается в более глубоком осмыслении значения расстройств метаболизма [7]. Интеграция метаболического синдрома в каскад патогенетических реакций, характерных для развития атеросклероза, и высокий риск смерти от ИБС среди больных с МС дают серьезные основания для особого подхода к выбору лекарственных средств для лечения МС при наличии ИБС с точки зрения безопасности и предпочтительности. Наступило время объединить усилия эндокринологов, кардиологов, терапевтов и клинических фармакологов, чтобы улучшить качество диагностики и помощи миллионам пациентов, которые в одно и то же время имеют метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания [8].

Медикаментозное лечение ожирения при метаболическом синдроме у больных ИБС. Показанием к назначению медикаментозного лечения при МС служит повышение индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2 или более 27 кг/м^2 в случае сочетания с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к сахарному диабету (СД) 2-го типа или наличием

факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ, СД 2-го типа) [3]. У больных ИБС медикаментозное лечение МС должно начинаться сразу после постановки диагноза.

Лекарственные средства для снижения массы тела, применяемые в клинической практике, подразделяются на препараты центрального действия (адренергические и серотонинергические), периферического действия и аналоги лептина.

Среди лекарственных средств центрального действия для лечения ожирения широко применяется сибутрамин. Снижение массы тела обусловлено анорексигенным эффектом и увеличением термогенеза в результате ингибирования обратного захвата нейромедиаторов серотонина и норадреналина. Однако сибутрамин существенно увеличивает риск развития инфаркта миокарда и инсульта у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, что делает его абсолютно противопоказанным для больных ИБС [9]. Большинство других препаратов центрального действия было снято с производства из-за побочных эффектов, зачастую приводящих к гибели больных, наиболее грозным из которых была тяжелая легочная гипертензия [10]. Эти эффекты возникали, как правило, вследствие системного действия, поэтому усилия фармакологов были направлены на создание препарата, действие которого носило бы локальный характер. Таким препаратом стал орлистат – ингибитор липаз, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Орлистат образует ковалентную связь с активным сериновым участком желудочной и панкреатической липаз в просвете желудка и тонкой кишки, что препятствует расщеплению и всасыванию жиров, поступивших с пищей [9]. Орлистат является препаратом выбора для лечения ожирения у больных ИБС. Однако при его назначении следует учитывать характер взаимодействия с другими ЛС, которые могут быть назначены пациентам при осложнениях ИБС либо АГ. Так, при одновременном назначении с амиодароном возможно уменьшение его концентрации, а при терапии непрямыми антикоагулянтами требуется тщательный мониторинг их действия.

В Европе проводились многоцентровые клинические исследования первого селективного блокатора эндоканнабиоидных рецепторов, расположенных в мозге, абдоминальном жире, печени, скелетных мышцах и желудочно-кишечном тракте – римонабанта. Промежуточные результаты, полученные в ходе исследований (RIO-Lipids, RIO-Diabetes, RIO-Europe и другие) показали снижение массы тела, гликозилированного гемоглобина, уровня триглицеридов, повышение уровня липопротеидов высокой плотности и снижение артериального давления при проведении лечения МС римонабантом [11–13]. Однако было выявлено, что применение римонабанта сопровождалось появлением серьезных побочных эффектов, что стало основанием для досрочного прерывания клинических исследований и отзыва данного препарата.

Таким образом, из двух используемых в клинической практике ЛС для лечения ожирения (сибутрамин, орлистат) больным с ИБС может быть рекомендован только орлистат.

Лечение нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме у больных ИБС. Одно из проявлений МС – гипергликемия натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе. Результаты крупных международных исследований убедительно доказали важную роль гипергликемии, в том числе постпрандиальной, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти [14–16]. С другой стороны, адекватный контроль гликемии существенно снижал у этих больных сердечно-сосудистый риск [17]. В случае выявления нарушений углеводного обмена при МС препаратами выбора являются бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы а-глюкозидаз. Согласно рекомендациям IDF (International Diabetes Federation), которые приведены в клинических рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению МС, целевой уровень глюкозы натощак в венозной крови должен составлять менее 6,0 ммоль/л, постпрандиальный уровень – менее 7,5 ммоль/л [18].

Единственным представителем класса бигуанидов, применение которого оправдано при лечении нарушений углеводного обмена, является метформин. Основные свойства этого препарата – способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать инсулинорезистентность и улучшать секрецию инсулина [18]. Метформин обладает кардиопротективными эффектами, оказывая влияние на липидный обмен, эндотелиальную дисфункцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови, в том числе гиперкоагуляцию, гиперактивность тромбоцитов [6]. Однако применение метформина противопоказано при острых формах ИБС (острых коронарных синдромах, инфаркте миокарда), а также при развитии сердечной недостаточности любого генеза. Следует также учитывать, что при выполнении диагностических исследований, сопровождающихся введением йодсодержащих контрастных препаратов, больным, которые получают метформин, рекомендуется отменить его за 2 суток до вмешательства и в течение 2 суток после их проведения [9].

Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и инсулинорезистентность, является акарбоза — представитель класса ингибиторов α-глюкозидаз. Механизм действия акарбозы — обратимая блокада α-глюкозидаз в верхнем отделе тонкой кишки, что ведет к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина [18]. В многоцентровом рандомизированном исследовании STOP-NIDDM (Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) было показано, что лечение акарбозой пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) значительно увеличило конверсию НТГ в состояние нормальной толерантности к глюкозе. Риск развития инфаркта миокарда снизился более чем на 90%, число новых случаев артериальной гипертензии – на 34%, риск развития любого сердечно-сосудистого заболевания – на 49%. Таким образом, впервые было установлено, что гликемический контроль у пациентов с предиабетическими стадиями нарушения обмена углеводов приводит к снижению частоты новых коронарных событий и артериальной гипертензии (АГ) [17].

Тиазолидиндионы — относительно новый класс препаратов, действие которых направлено на снижение инсулинорезистентности, главным образом в мышечной и жировой ткани. Тиазолидиндионы селективно стимулируют ядерные γ-рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR), модулируя транскрипцию генов, участвующих в контроле концентрации глюкозы и в метаболизме липидов. Эти ЛС повышают чувствительность тканей к инсулину (инсулиновые сенситайзеры), что сопровождается снижением концентрации глюкозы, липидов и инсулина в сыворотке крови [18]. Однако при терапии тиазолидиндионами возможно развитие периферических отеков (у 3–5% больных) в результате влияния, прежде всего, на уменьшение экскреции натрия, что ограничивает возможности их применения. Если течение ИБС осложняется развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН), то при ХСН I-II ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) лечение тиазолидиндионами следует начинать с минимальных доз, с последующим увеличением под контролем симптомов ХСН, а при СН III–IV ФК от терапии тиазолидиндионами следует воздержаться [19].

Лечение артериальной гипертензии при метаболическом синдроме у больных ИБС. При назначении антигипертензивной терапии пациентам с МС следует учитывать: влияние применяемых ЛС на обменные процессы (липидный, углеводный, пуриновый), инсулинорезистентность, низкую эффективность гипотензивных препаратов и, как следствие, более частое использование многокомпонентной терапии для воздействия на различные патогенетические звенья МС [20].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) являются препаратами первой линии для лечения АГ при МС. Это объясняется их основными фармакотерапевтическими эффектами: антигипертензивное и органопротекторное действие, отсутствие негативного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмен, подавление активности АПФ, уменьшение продукции альдостерона, снижение выработки адреналина и норадреналина. Проведенные исследования убедительно доказали эффекты иАПФ: кардиопротективный (снижение нагрузки на миокард, замедление ремоделирования левого желудочка, слабое антиаритмическое и антиишемическое действие), вазопротективный (антиатерогенное и антитромбоцитарное действие, уменьшение дисфункции эндотелия, профилактика повреждения атерогенной бляшки), нефропротективный, метаболический (повышение чувствительности рецепторов к инсулину, снижение синтеза триглицеридов, повышение распада липопротеинов низкой плотности) и нейрогуморальный [21, 22]. Перечисленные эффекты иАПФ приводят к снижению смертности в группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. При лечении больных с АГ при МС следует отдавать предпочтение иАПФ или антагонистам рецепторов ангиотензина II (АРА II), в том числе при ИБС [23]. Некоторые липофильные АРА II обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен за счет агонизма к рецепторам PPAR-γ. К таким препаратам относятся телмисартан, ирбесартан [23, 24].

Для коррекции АГ при МС могут применяться β-адреноблокаторы. Их назначение в данной ситуации оправдано с патогенетической точки зрения, учитывая гиперкатехоламинемию и гиперсимпатикотонию у пациентов. Преимущество отдается высокоселективным β-адреноблокаторам, таким как бисопролол, небиволол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения. Индукция небивололом оксида азота обусловливает периферическую вазодилатацию и повышение утилизации глюкозы периферическими мышцами [25]. Возможно применение карведилола, который неселективно блокирует β-адренорецепторы, а также α-адренорецепторы. Кроме того, карведилол увеличивает чувствительность тканей к инсулину (т. е. снижает инсулинорезистентность). Эту способность карведилола связывают с β_1-адреноблокирующей активностью, которая, вероятно, может быть особенно выражена в сочетании с блокадой β_2-адренорецепторов [26]. Так же как иАПФ и

АРА II, β-адреноблокаторы рекомендованы для лечения больных с МС с целью коррекции АГ при ИБС [5].

Блокаторы медленных кальциевых каналов – высокоэффективные и хорошо переносимые антигипертензивные средства. Они имеют серьезные основания для назначения при АГ у больных с МС: отсутствие отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен, снижение инсулинорезистентности, антиатерогенное действие. При ИБС следует учитывать влияние блокаторов медленных кальциевых каналов на частоту сердечных сокращений и то, что недигидропиридиновые препараты не рекомендованы при наличии выраженной систолической дисфункции у больных ИБС [27].

Мочегонные препараты широко применяются для лечения АГ. Однако с учетом того, что тиазидные диуретики ухудшают углеводный обмен и могут оказывать негативное влияние на липидный спектр, их назначение ограничено при МС. Препаратом выбора, оказывающим диуретический эффект (что является важным с точки зрения патогенеза АГ при МС) является индапамид, который позитивно влияет на углеводный, липидный и пуриновый обмен [28].

Агонисты I_2-имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин) показаны больным с АГ при МС в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. Кроме того, они обладают выраженным кардиопротективным свойством, способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка, уступающую только иАПФ [18].

Лечение дислипидемии при метаболическом синдроме у больных ИБС. В настоящее время гиполипидемическими препаратами первой линии при лечении больных с МС и ИБС являются статины. Они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим влиянием, не влияют на показатели углеводного обмена и не взаимодействуют с гипогликемическими препаратами. Статины способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину [29].

Статины имеют наименьшее число побочных эффектов и хорошо переносятся больными. Повышение уровня печеночных ферментов наблюдается у 1–5% больных, принимающих статины. Если уровень АЛТ и/или АСТ при двух последовательных измерениях превышает референтные значения более чем в 3 раза, то прием статина следует прекратить. При нормализации уровня ферментов возобновляется лечение другим статином. В случаях умеренного повышения уровня трансаминаз следует снизить дозу препарата (при повышении уровня трансаминаз в 2 раза, доза статина уменьшается наполовину). В 0,1–3% случаев при приеме статинов могут появиться миалгия и миопатия. Миопатия проявляется болями в мышцах, мышечной слабостью и сопровождается повышением активности КФК, в 5 раз превышающей референтные значения. Развитие миопатии у больных на фоне приема статинов требует прекращения терапии статином из-за опасности развития рабдомиолиза [3].

Для лечения дислипидемии, особенно при выраженной гипертриглицеридемии, могут использоваться фибраты. Результаты многочисленных исследований показали, что фибраты снижают содержание холестерина на 20–25%, триглицеридов на 40–50% и повышают уровень липопротеидов высокой плотности на 10–15%, что значительно уменьшает риск инфарктов миокарда, инсультов и смерти, связанной с ИБС [30].

Добавление ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω-3 ПНЖК) необходимо при лечении дислипидемии при МС у больных ИБС с учетом не только снижения гипертриглицеридемии, но и снижения риска тромбогенеза, противовоспалительного и плейотропного действия ω-3 ПНЖК [31]. В клинических исследованиях доказана эффективность кардиопротективного действия ω-3 ПНЖК, которое оценивают по показателям выживаемости, смертности от ИБС, числу случаев повторного инфаркта миокарда [32].

Таким образом, лекарственная терапия метаболического синдрома у больных ишемической болезнью сердца требует особого подхода. Фармакологические препараты этим пациентам следует назначать с учетом их взаимодействия и безопасности.

Литература

1. *Мкртумян А. М.* Метаболический синдром / А. М. Мкртумян // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 8. – С. 30–35.

2. Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view / P. Zimmet, J. Shaw, K. G. M. M. Alberti // Diabet. Med. – Vol. 20, Issue 9. – P. 693–702.

3. Национальные рекомендации ВНОК Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (4-й пересмотр, 2009 г.) http://www.cardiosite.ru/recommendations/article.

4. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men / H.-M. Lakka, T. A. Lakka, J. Tuomilehto, J. T. Salonen // Europ. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 706–713.

5. *Котовская Ю. В.* Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии / Ю. В. Котовская // Сердце. – 2005. – № 4 (5). – С. 236–241.

6. *Мкртумян А. М.* Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома / А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова // Consilium medicum. – 2006. – № 8 (5). – С. 54–57.

7. *Маколкин В. И.* Применение современных beta-адреноблокаторов при артериальной гипер-

тензии у больных с метаболическим синдромом / В. И. Маколкин // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 4 (2).

8. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén, E. Standl, M. Bartnik et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28 (1). – P. 88–136.

9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. XI. – М.: Эхо, 2010. – 944 с

10. *Чазова И.Е.* Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Consilium medicum. – 2002. – № 4 (11).

11. *Талызин П. А.* Блокада эндоканнабиноидных рецепторов – новый подход к лечению основных факторов риска атеросклероза / П. А. Талызин, Д. А. Затейщиков // Фарматека. – 2006. – № 8 (123).

12. Effect of Rimonabant on Progression of Atherosclerosis in Patients With Abdominal Obesity and Coronary Artery Disease. The STRADIVARIUS Randomized Controlled Trial / S. Nissen, S. Nicholls, K. Wolski et al. // JAMA. – 2008. – Vol. 299. – P. 1547–1560.

13. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program / L. Van Gaal, X. Pi-Sunyer, J. P. Després // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, Suppl 2. – S. 229–240.

14. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study / A. Fontbonne et al. // Diabetologia. – 1989. – Vol. 32. – P. 300–304.

15. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study / J. H. Fuller et al. // Lancet. – 1980. – Vol. 1. – P. 1373–1376.

16. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglaemia and newly-diagnosed diabetes // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46. – P. 608–617.

17. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial / J. L. Chiasson, R. G. Josse, R. Gomis et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 290, № 4. – P. 486–494.

18. Национальные рекомендации ВНОК. Диагностика и лечение метаболического синдрома (второй пересмотр, 2009) http://www.cardiosite.ru/recommendations/article

19. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure A Consensus Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association / R. W. Nesto, D. Bell, R. O. Bonow et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2941–2948.

20. *Мычка В. Б.* Современные представления о диагностике и лечении метаболического синдрома / В. Б. Мычка // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 11.

21. *Borer J. S.* Angiotensin-converting enzyme inhibition: a landmark advance in treatment for cardiovascular diseases / J. S. Borer // Eur. Heart. J. Suppl. – 2007. – Vol. 9, suppl. E. – C. E2–E9.

22. *Fox K.* Contribution of perindopril to cardiology: 20 years of success / K. Fox // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 9, suppl E. – P. E10–E19.

23. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2008. – № 7 (6).

24. Возможности антигипертензивной терапии ирбесартаном в коррекции инсулинорезистентности и нарушений мозговогокровотока у больных с метаболическим синдромом / В. Б. Мычка, К. М. Мамырбаева, В. П. Масенко и др. // Consilium medicum. – 2006. – № 8 (11). – С. 25–30.

25. *Александров А. А.* -Блокаторы и сахарный диабет: август 2004 / А. А. Александров // Русский мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 15. – С. 953–956.

26. *Чихладзе Н. М.* Возможности применения бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами у больных артериальной гипертонией / Н. М. Чихладзе, И. Е.Чазова // Системные гипертензии. – 2004. – № 6 (2). – С. 39–41.

27. Кардиология: руководство для врачей: в 2 т. / под ред. Н. Б. Перепеча, С. И. Рябова. – СПб.: СпецЛит, 2008. – Т. 1. – 607 с.

28. *Чазова И. Е.* Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов / И. Е.Чазова, В. Б. Мычка // Кардиоваск тер. профил. – 2006. – № 2. – С. 81–88.

29. Новый представитель класса статинов — крестор: возможности в лечении больных с метаболическим синдромом / И. Е.Чазова, В. Б. Мычка, К. М. Мамырбаева и др. // Системные гипертензии– 2006. – № 7 (1). – С. 31–35.

30. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect offenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; a randomized study // Lancet. – 2001. – Vol. 357, Issue 9271. – P. 905–910.

31. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligand Bezafibrate for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease / A. Tenenbaum, M. Motro, E. Z. Fisman et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2197–2202.

32. *Перепеч Н. Б.* Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот – дополнительная возможность улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца / Н. Б. Перепеч // Сердце. –2007. – Т. 6, № 2 (34). — С. 64–68.

33. *Бурбелло А. Т.* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Фармакология. Клиническое применение / А. Т. Бурбелло. – СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2005. – 304 с.

УДК 616.36-004.2-07-08 © Коллектив авторов, 2010

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

MODERN VIEW ON THE PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

[1, 2]Мехтиев С. Н., [1]Зиновьева Е. Н., [3]Мехтиева О. А., [1]Соколовский С. В.

[1,2]Mehtiev S. N., [1]Zinovyeva E. N., [3]Mehtieva O. A., [1]Sokolovsky S. V.

[1]Поликлиника «ЭКСПЕРТ», Санкт-Петербург, Россия;
[2]Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Россия;
[3]Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия
[1]Polyclinic «Expert», St. Petersburg, Russia;
[2]St. Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov, Russia;
[3]St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia

В данной статье представлен обзор современных представлений о механизмах развития, особенностях клинического течения, методов диагностики и комплексного лечения неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение.

This article is the review of the modern representations about development mechanisms, clinical features, methods of diagnostics and complex treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, insulin resistance, visceral obesity.

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) набирает быстрые темпы развития, становясь наиболее распространенной формой поражения печени во всем мире. Эта форма заболевания в западных странах на сегодняшний день встречается с частотой не менее 30% от общей популяции. При этом примерно в 3% случаев выявляется стадия неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), которая с течением времени прогрессирует до стадии цирроза печени и развития гепатокарциномы.

К наиболее важным факторам риска развития НАЖБП относят принадлежность мужскому (а не женскому, как считалось раньше) полу, возраст старше 45 лет, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа и наличие других маркеров метаболического синдрома. Учитывая современный взгляд на развитие НАЖБП, это заболевание можно рассматривать как печеночную манифестацию метаболического синдрома.

Кроме этого, метаболический синдром в настоящее время определяется критериями так называемой 3-й панели лечения взрослых в рамках национальной образовательной программы США по холестерину – National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III (табл. 1).

Таблица 1

NCEP ATP III критерии метаболического синдрома (⩾3 критериев)

Инсулинорезистентность	Глюкоза плазмы ⩾100 мг/дл (⩾5,6 ммоль/л)
Абдоминальное ожирение	Объем живота: >102 см у мужчин; >88 см у женщин
Гипертриглицеридемия	⩾150 мг/дл (⩾1,7 ммоль/л) или медикаментозная коррекция повышенного уровня триглицеридов
Снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)	<40 мг/дл (<1 ммоль/л) у мужчин. <50 мг/дл (<1,3 ммоль/л) у женщин или медикаментозное лечение низкого уровня ЛПВП
Артериальная гипертензия	⩾130/85 мм рт. ст. или медикаментозное лечение артериальной гипертензии

Международная диабетическая федерация, в свою очередь, рекомендует использовать этнический подход к такому критерию, как окружность живота. Так, для Южной Азии, Китая, Южной и Центральной Америки рекомендуются следующие цифры: 90 см для мужчин и 80 см для женщин; для Японии – 85 см для мужчин и 90 см для женщин, в то время как для остальных наций диагностическими являются 94 см для мужчин и 80 см для женщин.

Соответственно НАЖБП преимущественно выявляется у 80–90% лиц с ожирением, у 30–50% больных сахарным диабетом и достигает 90% у лиц с гиперлипидемией. Важное обстоятельство, актуальное для педиатров: заболевание встречается у 40–70% детей с ожирением по сравнению с 3–10% детей с нормальной массой тела.

Естественное течение заболевания на начальной стадии процесса обусловлено формированием стеатоза, характеризующегося накоплением липидов в гепатоцитах, превышающим 5% массы печени. Для диагностики первичного процесса необходимо исключение ряда состояний и патологических процессов, способных самостоятельно индуцировать НАЖБП. К ним относятся вирусные заболевания, прежде всего гепатит С (в последнее время все чаще в литературе обсуждается подобный феномен и для гепатита В); употребление алкоголя (>20 г в сут) [1, 2]; генетические и обменные нарушения (гепатолентикулярная дегенерация, липодистрофия, гипо- и абеталипопротеинемия, болезни Волмана, Вебера–Крисчена, накопления холестеринэстеров, первичный гемохроматоз); действие лекарственных препаратов (кортикостероиды, эстрогены, нестероидные противовоспалительные препараты, антагонисты медленных кальциевых каналов, амиодарон, тамоксифен, клорохин, антиретровирусные средства и др.); влияние токсинов внешней среды; заболевания и состояния других органов и систем (сердечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника, избыточный бактериальный рост в кишечнике, гипотиреоз, поликистоз яичников, беременность и лактация, опухолевые процессы внепеченочной локализации); состояния мальабсорбции (длительное парентеральное питание и голодание, нарушение всасывания белков, межкишечные анастомозы и др.) [3].

В целом патогенез НАЖБП до конца остается неизученным. Хорошо известно, что возникновение жирового депо в гепатоцитах обусловлено, во-первых, повышением поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), во-вторых, снижением скорости их митохондриального β-окисления и, в-третьих, избыточным синтезом указанных субстанций. Кроме того, большое значение имеет нарушение выработки или секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и др. [4].

В нормальных условиях неэстерифицированные жирные кислоты поступают в печень из тонкой кишки или жировой ткани, подвергаясь эстерификации с последующим образованием триглицеридов, включающихся в дальнейшем в состав ЛПОНП, или образование энергетического потенциала клетки, результатом которого является синтез АТФ. Помимо жирных кислот, стимуляторами липогенеза в печени служат карбогидраты [2]. В настоящее время доказано, что низкогидратная диета (<20 г в сут) может более существенно снизить степень стеатоза и воспаления по данным биопсии печени по сравнению с гипохолестериновой диетой [5].

Также неясными до последнего времени остаются особенности влияния гиперинсулинемии на липогенез. Важным фактором при этом является фон инсулинорезистентности, что приводит к торможению инсулинопосредованной супрессии глюконеогенеза.

СЖК, будучи патогенетическим субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводят к повреждению мембран гепатоцитов, нарушению функции митохондрий, некрозу клеток, накоплению альдегидов, результатом чего является активация клеток Купфера.

В современной концепции «второго толчка или удара» при формировании НАСГ, как очередной и наиболее важной с точки зрения прогноза стадии НАЖБП, ведущую роль играют повышение экспрессии цитохрома Р450 2Е1, действие эндотоксинов, индуцирующих выработку провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-6 (в настоящее время роль других цитокинов оказалась спорной). Обсуждается и роль хемокинов, играющих ведущую роль в развитии хронических воспалительных процессов при НАСГ [6]. Именно формированию воспалительного инфильтрата придается большое значение как детерминанте трансформации стеатоза в стеатогепатит и фиброз. Перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори, активация хемотаксиса как результат ПОЛ приводит к активации фиброгенеза, что способствует прогрессированию заболевания и в конечном этапе формированию цирротической стадии. Подтверждением этой позиции является факт наличия почти у 60% пациентов с криптогенным циррозом в начале его развития НАСГ.

Таким образом, депонирование липидов в печени должно восприниматься как критический момент в механизме включения в патогенез инсулинорезистентности и сердечно-сосудистой патологии, в свою очередь, являющейся, наряду с онкопатологией, наиболее частой причиной смерти больных с НАЖБП.

Следует заметить, что для данной нозологической формы не характерна четкость клинической симптоматики. Часто пациенты ог-

раничиваются общими жалобами на слабость, повышенную утомляемость, дискомфорт и чувство тяжести в правом подреберье, при этом во многих случаях клинические проявления заболевания могут отсутствовать. При объективном осмотре в большинстве случаев выявляется гепатомегалия (75%), реже – спленомегалия (25%). Другие патогномоничные симптомы хронических заболеваний печени для НЖБП не характерны.

Именно поэтому опорными пунктами диагностики должны выступать лабораторно-инструментальные доказательства депонирования липидов и признаков воспаления (в том числе и гистологических), совместно с критериями инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Так, для биохимического исследования крови типичен цитолитический синдром, характеризующийся 2–3-кратным повышением активности аланиновой (АсАТ) и аспарагиновой (АлАТ) трансаминаз, значительно реже отмечаются проявления синдрома холестаза в виде повышения активности щелочной фосфатазы, гаммаглютамилтранспептидазы (γ-ГТП). Частота дислипидемии (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) имеет значительные колебания – от 25 до 75% случаев. Гипергликемия и наличие инсулинорезистентности являются важными критериями, подтверждающими наличие печеночного компонента метаболического синдрома. Изменение показателей ПОЛ характеризуется повышенным уровнем малонового диальдегида и глютатиона. В подавляющем числе случаев обнаруживается нарушение нормального состава микрофлоры кишечника, стимулирующего экспрессию цитокинов, а значит напрямую участвующего в патогенезе заболевания (95%).

Несмотря на значимость лабораторных методов исследования, приоритетными в диагностике данной формы заболевания печени являются результаты ультразвукового исследования (УЗИ), сканирования печени, магнитно-резонансной (МРТ), компьютерной (КТ) томографии, эластометрии. Выделяют несколько ультразвуковых признаков стеатоза печени: дистальное затухание эхосигнала; диффузная гиперэхогенность печени («яркая печень») вследствие диффузной жировой инфильтрации; увеличение эхогенности печени по сравнению с почками; обеднение сосудистого рисунка. При проведении компьютерной томографии можно обнаружить снижение плотности паренхимы печени, а радионуклидное сканирование с коллоидом серы, меченным ^{99m}Tc, позволяет визуализировать очаговый стеатоз в виде дефектов накопления изотопа.

Известно, что наиболее доказательным методом диагностики различных стадий НАЖБП, является гепатобиопсия. Экспертными являются картина стеатоза печени, сходная с алкогольным поражением, признаки гепатита (воспаление паренхимы с наличием или без сопутствующих фокальных некрозов), фиброз различной степени выраженности. Жировые крупнокапельные включения при стеатозе чаще локализуются в 3-й зоне, ближе к центральной вене, располагаются диффузно и характеризуются большими размерами, что получило название «макровезикулярный стеатоз»; как правило, он имеет благоприятное течение и прогноз. Реже встречающийся микровезикулярный стеатоз, ассоциирующийся с митохондриальным повреждением, служит предиктором возможного быстропрогрессирующего течения и раннего развития тяжелых осложнений.

В 2005 г. D. E. Kleiner и соавт. была предложена гистологическая балльная оценка активности и стадии фиброза при НАЖБП [7] (табл. 2, 3).

Таблица 2

Шкала оценки активности НАЖБП (NAS)

Характеристика	Балл	Выраженность	Описание и комментарий
Стеатоз (при небольшом и умеренном увеличении)	0 1 2 3	<5% 5–33% >33–66% >66%	Учитывают площадь долек, вовлеченных в жировую дистрофию
Внутридольковая воспалительная инфильтрация (при увеличении 200)	0 1 2 3	Отсутствует <2 фокусов 2–4 фокуса >4 фокусов	Наличие ацидофильных телец и инфильтрации портальных трактов не учитывают
Баллонная дистрофия гепатоцитов	0 1 2	Отсутствует Поражение отдельных клеток Поражение большого количества клеток/выраженная дистрофия	При выраженной баллонной дистрофии также часто обнаруживают тельца Мэллори, которые отдельно не оценивают

Таблица 3

Стадии фиброза (оценивают отдельно)

Фиброз	0	Отсутствует	
	I	Перисинусоидальный или перипортальный	
	I A	Перисинусоидальный / перицеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый	«Деликатный» фиброз
	I B	Перисинусоидальный / перицеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, распространенный	«Плотный» фиброз
	I C	Портальный / перипортальный	Данная категория включает случаи портального и /или перипортального фиброза без сопутствующего перицеллюлярного/ перисинусоидального фиброза
	II	Перисинусоидальный и портальный / перипортальный	
	III	Мостовидный	
	IV	Цирроз	

Несмотря на активное изучение проблемы НАЖБП, абсолютных алгоритмов лечения этого заболевания (в отличие от алкогольной формы поражения) не разработано. Нами предложены принципы разносторонних мероприятий в комплексном лечении данного процесса. Современная концепция комбинированного патогенетического лечения должна включать следующие направления.

I. Базовая (этиопатогенетическая) терапия

1. Коррекция массы тела:
   – модификация образа жизни: сбалансированное питание с подсчетом калорийности суточного рациона, физическая активность;
   – препараты, снижающие массу тела (по показаниям): орлистат (ксеникал);
   – курсы иглорефлексотерапии;
   – психотерапевтическое пособие (в случае расстройств питания – переедания, ожирства, булимии)
2. Преодоление инсулинорезистентности (инсулиносенситайзеры):
   – бигуаниды: метформин (сиофор, галвусмет);
3. Коррекция липидного обмена:
   – полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3, омакор);
   – препараты урсодеоксихолиевая кислота (УДХК) (урсосан);
   – гепатопротекторы: силимарин, фосфатидилхолин и др.;
   – препараты пре- и пробиотического действия;
   – фибраты, статины (по показаниям, с учетом негативного гепатотропного эффекта).
4. Антиоксидантная терапия:
   – мембраностабилизаторы и антиоксиданты (α-токоферол, α-липоевая кислота, реамберин, цитофлавин), адеметионин, эссенциальные фофолипиды, витамин Е, С, глутатион, мексидол, милдронат, аллопуринол, глицирризиновая кислота (фосфоглив).

II. «Антитриггерная» терапия

1. Отмена или снижение дозы гепатотоксичных лекарственных средств с параллельным назначением гепатопротекторов.
2. Лечение патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по общепринятым схемам с учетом гепатотоксичности препаратов и гепатопротекторным сопровождением.
3. Коррекция дисбиоза:
   – деконтаминация кишечника (метронидазол, нифуроксазид, рифаксимин, полусинтетические пенициллины, цефалоспорины II и III поколений, фторхинолоны I поколения) в сочетании с гепатопротекторами;
   – пребиотики, пробиотики, синбиотики, симбиотики.
4. Раннее адекватное лечение наследственных метаболических, острых и хронических инфекционных, эндокринных и гипоксических заболеваний и состояний.
5. Применение незаменимых аминокислот (глутамин, цитраргинин).
6. Индукторы монооксигеназной системы (флумецинол, зиксорин, синклит), индуцирующие оксидазную ферментативную активность микросом печени; усиливающие образование глюкуронидов, способствующие выведению из организма эндогенных и экзогенных метаболитов).

III. Антифибротическая терапия

1. Препараты, действующие на конкретные механизмы фиброгенеза:
   – УДХК (урсосан);

– препараты, снижающие концентрацию TNF-α (пентоксифиллин, фосфоглив);
– подавление избыточной активации макрофагов – снижение уровня TGF-β (ингибиторы рецепторов ангиотензина).

Перспективные направления:
– растворимые рецепторы цитокинов и антицитокиновых антител (этанерсепт; инфликсимаб, адализумаб, нотализумаб, цертолизумаб, базаликсимаб и др.);
– антагонисты эндотелина (амбрисентан, бозентан, ситаксентан, тезосентан).

2. Препараты неспецифического действия:
– мембраностабилизаторы и антиоксиданты;
– флавоноиды;
– фосфатидилхолин.

IV. Хирургическое пособие

1. Хирургическая коррекция портальной гипертензии.
2. Ортотопическая трансплантация печени (при прогрессировании печеночной недостаточности). Необходимо учитывать, что многие пациенты имеют противопоказания к операции по коморбидным состояниям, ассоциированным с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистой патологией, а также при индексе массы тела более 35–40.

Таким образом, одной из первоочередных задач современной гепатологии остается выявление наиболее значимых диагностических маркеров стеатоза печени как проявления метаболического синдрома, а также установление ранних предикторов формирования стеатогепатита, во многом определяющего прогноз заболевания, с разработкой наиболее эффективных комплексных программ терапии НАЖБП в целом.

Литература

1. For the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease / D. E. Kleiner, E. M. Brunt, M. Van Natta et al. // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 1313–1321.

2. *Neuschwander-Tetri B. A.* Non-alcoholic steatohepatitis: summery of an AASLD Single Topic Conference / B. A. Neuschwander-Tetri, S. H. Caldwell // Hepatology. – 2003. – Vol. 37. – P. 1202–1219.

3. Неалкогольный гепатит: клиника, диагностика, лечение / И. Г. Федоров, И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 11–13.

4. *Буеверов А. О.* Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А. О. Буеверов, М. В. Маевская // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 3. – С. 2–7.

5. A low-carbohydrate,ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia:a randomized, controled trial / W. S. Jr. Yancy, M. K. Olsen, J. R. Guyton et al. // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 769–777.

6. Intrahepatic lipids are predicted by visceral adipose tissue mass in healthy subjects / C. Thamer, J. Machann, M. Haap et al. // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 2726–2729.

7. *Angulo P.* Non-alcoholic fatty liver disease / P. Angulo, K. D. Lindor // J Gastroenterol Hepatol. – 2002. – Vol. 17 (Suppl). – P. 186–190.

УДК 616.61-08:616-056.5

© Коллектив авторов, 2010

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ МАРКЕРОВ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

RENAL LESIONS IN METABOLIC SYNDROME AND POSSIBILITIES OF MEDICINAL CORRECTION OF MARKERS OF RENAL FUNCTION DISORDERS

Морозова Т. Е., Шилов Е. М., Андрущишина Т. Б., Белобородова А. В.

Morozova T. E., Shilov E. M., Andruschishina T. B., Beloborodova A. V.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Россия
First Moscow State Medical University named I.M.Sechenov,Russia

Маркеры поражения почек и влияние на них антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) оценивались у 81 больного с метаболическим синдромом (МС). Нарушения функции почек выявлены у 57 (70,4%) больных МС, в частности, у 18 (22,2%) больных имела место гиперфильтрация, а у 39 (48,2%) – гипофильтрация. Средние значения эндотелина-1 составили 0,3 (0,2; 0,9) фмоль/л (нормальные значения эндотелина-1 – менее 0,26 фмоль/л) и нарастали по мере увеличения исходного уровня АД. Прием антигипертензивных ЛС у больных с ХБП при наличии исходной гиперфильтрации приводил к снижению СКФ, а при наличии гипофильтрации – к увеличе-

нию СКФ. Уровень эндотелина-1 снизился с 0,3 (0,2; 0,9) до 0,2 (0,1; 0,5) фмоль/л в группе зофеноприла (p=0,142) и с 0,4 (0,2; 0,9) до 0,2 (0,1; 1,4) фмоль/л в группе небиволола (p=0,008). Кроме того, у таких больных небиволол не оказывает негативного влияния на липидный и углеводный обмен.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая болезнь почек, маркеры функции почек, антигипертензивные лекарственные средства.

Markers of renal damage and the effects of antihypertensive drugs were assessed in 81 patients with metabolic syndrome (MS). Impaired renal function was found in 57 (70.4%) patients with MS, particularly in 18 (22.2%) patients occurred hyperfiltration, and in 39 (48.2%) – hypofiltration. Mean values of endothelin-1 was 0,3 (0.2; 0.9) fmol/l (normal values of endothelin-1 – less than 0.26 fmol/l) and increased with increasing baseline BP. Antihypertensive drugs in patients with CKD in the presence of initial hyperfiltration leads to a decrease of GFR and the presence of hypofiltration – an increase of GFR. Endothelin-1 decreased from 0.3 (0.2; 0.9) 0.2 (0.1, 0.5) fmol / l in group zofenopril (p=0.142) and 0.4 (0. 2, 0.9) 0.2 (0.1, 1.4) fmol / l in the nebivolol group (p=0.008). In addition, these patients nebivolol does not adversely influence lipid and carbohydrate exchanges.

Key words: metabolic syndrome, markers of kidney damage, chronic renal disease, markers of kidney damage antihypertensive drugs.

Введение. Метаболический синдром (МС) является актуальной проблемой современной медицины, что обусловлено его большой распространенностью, многообразием клинических проявлений и негативным влиянием на сердечно-сосудистый риск [1, 2]. Распространенность МС достигает 24% у женщин и 23% у мужчин, о чем свидетельствуют результаты крупного проспективного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study). Наличие МС в значительной степени повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, в частности, риск развития ишемического инсульта увеличивается в 2 раза [3]. Кроме того, доказано, что МС – фактор риска развития хронической болезни почек (ХБП) [4, 5]. В исследовании B. Isomaa и соавт. отмечено трехкратное увеличение риска развития ИБС и/или инсульта у пациентов с МС (p<0,001), причем наибольший вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний вносила микроальбуминурия (МАУ) (соотношение рисков 2,80; p<0,002) [6].

Цель исследования: оптимизация фармакотерапии пациентов с метаболическим синдромом и хронической болезнью почек на основе оценки нефропротективных свойств антигипертензивных лекарственных средств различных классов.

Материалы и методы исследования. В открытое сравнительное исследование без применения плацебо был включен 81 больной (мужчин – 38, женщин – 43) в возрасте от 29 до 79 лет (средний возраст 53,4±11,6 года) с наличием МС, нормальным уровнем креатинина сыворотки крови (0,7-1,4 мг/дл) и СКФ более 60 мл/мин/1,73 м^2. У 21 (25,9%) больного было высокое нормальное АД, у 34 (42,0%) больных – АГ I степени, у 26 (32,1%) больных – АГ II степени.

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов.

Всем больным перед началом исследования отменяли предшествующую терапию, и после проведения «отмывочного» периода в 7–10 дней пациентов произвольным образом распределяли в одну из четырех групп: больные 1-й группы (n=21) получали ИАПФ зофеноприл; 2-й группы (n=20) – БРА лозартан; 3-й группы (n=22) – БАБ небиволол; 4-й группы (n=18) – комбинированный препарат, состоящий из ИАПФ лизиноприла и тиазидоподобного диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ). Группы были сравнимо одинаковы по основным клинико-демографическим показателям. Начальные дозы препаратов составляли 15–30 мг в сутки для зофеноприла, 25 мг в сутки для лозартана, 2,5 мг в сутки для небиволола; 10 мг лизиноприла + 12,5 мг ГХТ для лизоретика. В течение первого месяца лечения при недостижении целевых значений АД (<130/80 мм рт. ст.) проводилась титрация доз до терапевтически эффективных: 60 мг; 100 мг; 7,5 мг и 20 + 12,5 мг в сутки соответственно. Средние суточные дозы препаратов составили 31,4±16,2 мг зофеноприла, 45,7±13,1 мг лозартана, 5,2±2,0 мг небиволола и 19,3±2,6 мг лизиноприла + 12,5 мг ГХТ. Терапию сопутствующих заболеваний все пациенты продолжали в прежнем объеме.

Длительность наблюдения составила 12 недель.

Программа клинического наблюдения включала анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр.

Антигипертензивную эффективность оценивали по результатам офисных измерений АД, которые проводились на обеих руках по методу Короткова и суточного мониторирования АД (СМАД) с помощью неинвазивного регистратора BR-102 («Schiller», Швейцария) в течение 24 ч. Также всем больным проводились регистрация электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с оценкой состояния систоли-

ческой и диастолической функций и расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

Лабораторные исследования включали определение общего холестерина (ХС), ТГ, ХС ЛПВП, ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности, креатинина сыворотки крови, гликемии натощак и пероральный тест толерантности к глюкозе. Уровень активности эндотелина-1 определяли методом иммуноферментного анализа на диагностическом наборе Endothelin (1-21) («Biomedica Gruppe»).

В качестве маркеров нарушения функции почек оценивали СКФ и МАУ. Для расчета СКФ использовали формулу Кокрофта–Голта с приведением на стандартную поверхность тела по формуле Дюбуа. СКФ более 110 мл/мин/1,73 м^2 расценивалась как гиперфильтрация; от 90 до 110 мл/мин/1,73 м^2 – нормофильтрация; менее 90 мл/мин/1,73 м^2 – гипофильтрация [7]. МАУ определяли методом иммунотурбидиметрии в разовой утренней порции мочи.

На всех визитах проводили оценку переносимости терапии и регистрировали побочные эффекты.

Результаты исследований обработаны с помощью пакета программ «SPSS 11.5 for Windows». Данные представлены в виде средней (M), стандартной ошибки средней в 95% доверительном интервале (σ), а также в виде медианы (Me) и диапазона верхнего и нижнего квартиля с учетом непараметрического характера распределения. Достоверными считались различия при $p<0,05$.

Результаты исследования. Нарушения функции почек выявлены у 57 (70,4%) больных МС, в частности у 18 (22,2%) пациентов имела место гиперфильтрация (СКФ>110 мл/мин/1,73 м^2), а у 39 (48,2%) – гипофильтрация (СКФ<90 мл/мин/1,73 м^2). При анализе распределения значений СКФ в разных возрастных группах выявлена прямая взаимосвязь возраста пациентов с прогрессированием поражения почек (табл. 1).

Таблица 1

Функциональное состояние почек у пациентов с метаболическим синдромом

Параметр	Результаты		
	в целом по группе (n=81)	лица моложе 60 лет (n=55)	лица старше 60 лет (n=26)
СКФ, мл/мин/1,73м^2 (M±σ)	91,8±25,9	101,2±24,7	72,0±14,8
Количество больных: с нормофильтрацией, абс. (%) с гиперфильтрацией, абс. (%) с гипофильтрацией, абс. (%)	 24 (29,6) 18 (22,2) 39 (48,2)	 23 (41,8) 17 (30,9) 15 (27,3)	 1 (3,8) 1 (3,8) 24 (92,4)
МАУ, мг/дл (Me (25, 75 процентиль))	8,0 (4,8; 11,9)	6,9 (3,7; 10,2)	9,2 (4,6; 16,0)
Количество больных с: МАУ >30 мг/дл, абс. (%) МАУ <30 мг/дл, абс. (%)	 10 (12,3) 71 (87,7)	 5 (10,0) 50 (90,9)	 5 (19,2) 21 (80,8)
Количество больных с ХБП: 1 ст., абс. (%) 2 ст., абс. (%)	 18 (22,2) 39 (48,2)	 17 (30,9) 15 (27,3)	 1 (3,8) 24 (92,4)

Средние значения эндотелина-1 составили 0,3 (0,2; 0,9) фмоль/л (нормальные значения эндотелина-1 – менее 0,26 фмоль/л) и нарастали по мере увеличения исходного уровня АД: у больных с высоким нормальным АД эндотелин-1 составил 0,19 (0,1; 1,2) фмоль/л, с АГ I ст. – 0,3 (0,2; 0,7) фмоль/л, с АГ II ст. – 0,5 (0,2; 1,0) фмоль/л. У больных с гипер- и гипофильтрацией этот показатель достоверно не различался (табл. 2).

Таблица 2

Активность эндотелина-1 у пациентов с метаболическим синдромом, Me (25, 75 процентиль)

Группа	Результат, фмоль/л
В целом по группе с МС (n=42)	0,3 (0,2; 0,9)
Высокое нормальное АД (n=21) АГ I ст. (n=34) АГ II ст. (n= 26)	0,2 (0,1; 1,2) 0,3 (0,2; 0,7) 0,5 (0,2; 1,0)
МС и нормальная функция почек (n=11) МС и гиперфильтрация (n=11) МС и гипофильтрация (n=20)	0,2 (0,1; 1,2) 0,4 (0,2; 0,9) 0,5 (0,4; 0,9)

Нарушения углеводного обмена имели место у 48,8% больных, из них у 6 (7,4%) была гипергликемия натощак, у 26 (32,1%) – нарушение толерантности к глюкозе, у 7 (8,7%) – гипергликемия натощак сочеталась с нарушением толерантности к глюкозе. Нарушения липидного обмена выявлены у 86,5% больных МС, в частности дислипидемия 2а типа у 22 (27,2%), 2б типа – у 44 (54,3%), 4 типа – у 4 (4,9%) больных.

По данным СМАД среднесуточное САД составило 134,5±13,8 мм рт. ст., ДАД – 83,4±9,0 мм рт. ст., среднесуточная ЧСС – 74,6±9,4 уд. в мин. Нарушения суточного профиля АД выявлены у 60,5% больных: в виде повышения АД в ночные часы (night-peaker) у 15 (18,5%) больных, в виде недостаточного ночного снижения АД (non-dipper) – у 31 (38,3%), избыточного снижения АД в ночные часы (over-dipper) – у 3 (3,7%).

По данным ЭхоКГ признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (ИММЛЖ >125 г/м^2 у мужчин и >110 г/м^2 у женщин) отмечались у 24 (30,6%) больных, диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ (отношение Е/А<1) – у 37 (46,8%), при этом показатель Е/А в среднем составил 0,9±0,2.

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая связь между количеством критериев МС и уровнем креатинина сыворотки крови (r=0,210, p=0,010). Прямой взаимосвязи СКФ, уровня МАУ и эндотелина-1 с количеством компонентов МС не выявлено, однако имеются взаимосвязи перечисленных показателей с отдельными его компонентами, их выраженностью и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Выявлена прямая связь между СКФ и ИМТ (r=0,401, p=0,0001), окружностью талии (ОТ) (r=0,364, p=0,001), обратная связь – между СКФ и возрастом больных (r=-0,733, p=0,0001), длительностью АГ (r=-0,485, p=0,0001). Кроме того, при проведении многофакторного линейного регрессионного анализа было показано, что независимо от возраста больных наличие основного критерия МС, а именно увеличения ОТ, сочеталось с поражением почек (рис. 1).

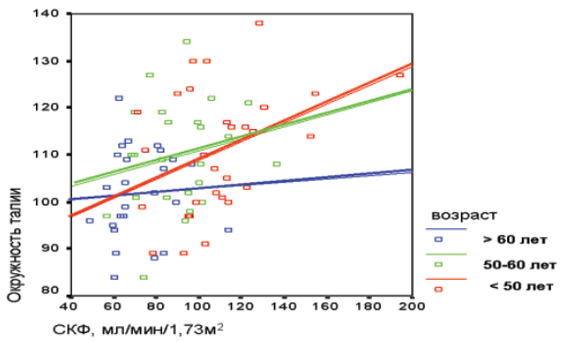


Рис. 1. Связь возраста и окружности талии со скоростью клубочковой фильтрации (многофакторный линейный регрессионный анализ)

В результате терапии зофеноприлом, лозартаном, небивололом и лизиноприлом + ГХТ в целом по группам отмечены статистически не значимые колебания уровня СКФ, однако индивидуальный анализ у больных с различной степенью ХБП показал, что при наличии исходной гиперфильтрации во всех группах отмечено снижение СКФ, а при наличии гипофильтрации – достоверное увеличение СКФ (табл. 4).

Таблица 4

Влияние терапии зофеноприлом, лозартаном, небивололом и лизиноприлом+ГХТ на СКФ и МАУ*

Показатель	Зофеноприл (n=21)		Лозартан (n=20)		Небиволол (n=22)		Лизиноприл + ГХТ (n=18)	
	до лечения	12 нед	до лечения	12 нед	до лечения	12 нед	до лечения	12 нед
СКФ, мл/мин/ 1,73 м^2	85,2±19,7	87,3±20,5	94,7±30,9	96,8±26,9	101,3±30,9	106,8±24,5	86,4±18,8	84,7±21,2
Δ%	2,4		2,2		5,1		–1,2	
p	0,57		0,31		0,66		0,48	
МАУ, мг/дл	5,2 (3,1; 10,5)	3,7 (2,4; 8,6)	5,6 (3,5; 9,2)	3,3 (0,4; 7,8)	5,3 (3,7; 10,0)	4,3 (2,9; 8,9)	11,9 (4,8; 16,0)	5,3 (1,5; 7,3)
Δ%	–29,8		–41,9		–18,9		–44,1	
p	0,22		0,17		0,15		0,01	

*При проведении статистического анализа выявлены достоверные различия по влиянию на СКФ между небивололом и зофеноприлом (p=0,009), небивололом и лозартаном (p=0,006).

Отмечено снижение средних значений МАУ, достигающее статистической значимости в группе больных, принимавших лизиноприл + ГХТ (см. табл. 4). Преимущество водорастворимого ИАПФ лизиноприла перед жирорастворимыми ИАПФ и БАБ небивололом по выраженности влияния на МАУ и по скорости наступления эффекта было доказано также другими исследователями [8].

Динамику уровня эндотелина-1 оценивали у пациентов, принимающих зофеноприл или нбиволол (n=42): уровень эндотелина-1 снизился с 0,3 (0,2; 0,9) до 0,2 (0,1; 0,5) фмоль/л в группе зофе-

ноприла (p=0,142) и с 0,4 (0,2; 0,9) до 0,2 (0,1; 1,4) фмоль/л в группе небиволола (p=0,008).

Положительное влияние препаратов на маркеры функции почек сочеталось с их антигипертензивным действием. По данным офисного измерения целевые значения АД (ниже 130/80 мм рт. ст.) были достигнуты у 15 (71,4%) больных в группе зофеноприла, у 14 (70,0%) – в группе лозартана, у 16 (72,7%) – в группе небиволола и 14 (77,8%) – в группе лизиноприла + ГХТ. По результатам СМАД на фоне терапии всеми препаратами отмечено достоверное, сравнимо одинаковое снижение среднесуточных значений САД и ДАД и улучшение суточного профиля АД (рис. 2).

Из лабораторных показателей следует отметить снижение уровня глюкозы сыворотки крови в условиях глюкозотолерантного теста через два часа после приема 75 г глюкозы на фоне терапии небивололом (с 7,1 (5,2; 8,7) до 5,6 (4,9; 6,4) ммоль/л, p=0,005). Достоверное снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак (с 5,3 (4,8; 5,8) до 5,0 (4,6; 5,7) ммоль/л, p=0,064) отмечено на фоне терапии зофеноприлом. Другой значимой динамики лабораторных показателей не было.

Переносимость терапии была хорошей, случаев нежелательных лекарственных реакций не было. Все включенные пациенты завершили исследование в соответствии с протоколом.

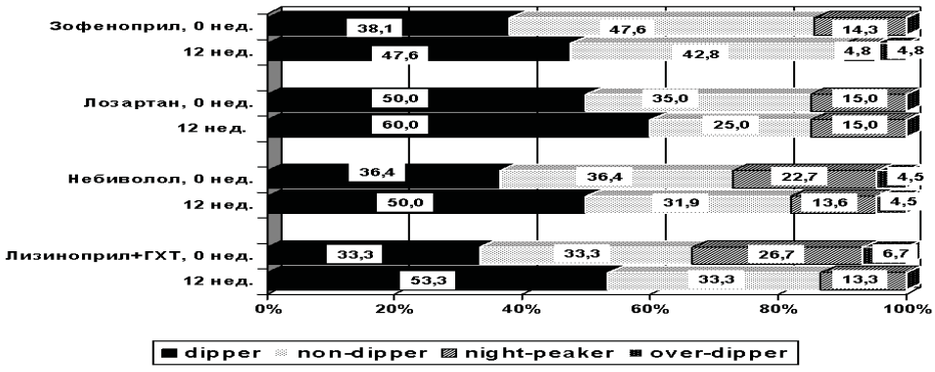


Рис. 2. Влияние антигипертензивных лекарственных средств на суточный профиль АД у больных с метаболическим синдромом

Обсуждение результатов. Проведенные клинико-инструментальные и лабораторные исследования показали, что у больных МС с нормальным уровнем креатинина в сыворотке крови в 2/3 случаев имеет место нарушение фильтрационной функции почек. Один из ключевых маркеров, используемых для разграничения стадий ХБП,– величина СКФ [7, 9]. В нашем исследовании у больных МС имели место гипер- или гипофильтрация, что согласуется с данными литературы [4, 7, 10]. Гиперфильтрация предшествует развитию МАУ, при этом значимых различий по гемодинамическим, морфофункциональным и лабораторным показателям между группами больных МС с нормальной функцией почек и наличием ХБП I или II стадии не выявлено.

Учитывая тот факт, что в настоящее время доказано негативное влияние на прогноз МАУ <30 мг/дл [8], мы оценивали у обследованных больных любое количество альбумина в моче. Сопоставление характера нарушений СКФ и уровня МАУ показало нарастание последней по мере ухудшение функции почек, т. е. от стадии гиперфильтрации (6,8 (3,6; 12,0)) к стадии гипофильтрации (8,8 (4,9; 12,5)), однако не достигшее статистической значимости.

Наибольшая коррекция СКФ и эндотелина-1 наблюдалась в группе небиволола, возможности которого снижать активность маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 показаны нами ранее у больных АГ с ожирением [11]. Кроме того, у таких больных небиволол не оказывает негативного влияния на липидный и углеводный обмен.

Заключение. Таким образом, учитывая высокую распространенность ХБП у больных с метаболическим синдромом, у всех пациентов с наличием трех и более критериев метаболического синдрома и нормальным уровнем креатинина для выявления ранних, доклинических нарушений функции почек целесообразно рассчитывать СКФ по формуле Кокрофта–Голта и определять МАУ количественным методом.

Наиболее выраженное корригирующее действие на СКФ оказывает высокоселективный БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами небиволол в средней суточной дозе 5,17±1,98 мг. Он также является также препаратом выбора у больных, имеющих более выраженные нарушения эндотелиальной функции.

Литература

1. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (6). – Прил. 6.

2. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome // International Diabetes Federation. – 2006. – № 10–11.

3. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study / A. M. McNeill et al. // Diabetes Care. – 2005. – № 28. – P. 385–390.

4. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults/ J. Chen, D. Gu, C. S. Chen, X. Wu // NDT. – 2007. – № 22 (4). – P. 1100–1106.

5. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan / H. Tanaka et al. // Kidney International – 2006. – № 69. – P. 369–374.

6. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk. What is the evidence? / R. E. Schmieder et al. // Clin. Res. Cardiol. – 2007. – № 96. – P. 247–257.

7. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk / M. Tomaszwski et al. // Kidney Int. – 2007. – № 71 (8). – P. 816–821.

8. *Еремина Ю. Н.* Изучение микропротеинурии у больных артериальной гипертензией и оценка гипотензивных и нефропротективных свойств современных гипотензивных препаратов (лизиноприл, квинаприл, небиволол): дис. ... на соискание ученого звания канд. мед. наук / Ю. Н. Еремина. – 2009. – 107 с.

9. *Арутюнов Г. П.* Гиперфильтрация при артериальной гипертензии: механизм развития, методы выявления и пути коррекции / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова // Сердце. – 2009. – № 3. – С. 131–137.

10. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome / B. Isomaa, K. Lahti, P. Aimgren // Diabetes Care. – 2001. – № 24. – P. 683–689.

11. Фармакологическая коррекция активности адипокинов, эндотелина-1 и кардиогемодинамики у больных артериальной гипертонией с ожирением / Т. Е. Морозова, Т. И. Романцова, С. Д. Ошорова, Т. Б. Андрущишина // Врач. – 2009. – № 12. – С. 25–29.

УДК 618.2-07:616-056.5

© Коллектив авторов, 2010

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

COMPARATIVE ASSESSMENT SOME CLINICO-LABORATORIAL DATA IN WOMEN WITH PHYSIOLOGICAL GESTATION AND GESTATION COMPLICATED METABOLIC SYNDROME

Негруша Н. А., Гордиенко А. В., Шмидт А. А., Гуляев Н. И., Смирнова Т. В., Зенин Д. Ю.

Negrusha N. A., Gordienko A. V., Shmidt A. A., Guliaev N. I., Smirnova T. V., Zenin D. Yu.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

С целью стратификации риска развития крупного плода или, напротив, его гипотрофии выполнен сравнительный анализ общепринятых референтных диапазонов некоторых лабораторных показателей с таковыми при физиологическом течении беременности (n=39) и беременности, осложненной экзогенным ожирением матери I степени (n=12), II степени (n=29) или синдромом задержки внутриутробного развития плода (n=24). Установлено, что при физиологическом течении беременности большинство лабораторных показателей выходят за пределы верхнего или нижнего лимита унифицированного норматива. При этом сделан вывод, что гиперхолестеринемия более 8,9 ммоль/л и/или нарушение толерантности к глюкозе у беременных с экзогенным ожирением II степени выходят за рамки физиологического течения беременности и могут являться одним из патогенетических факторов развития крупного плода. Полученные данные могут применяться в практической работе акушеров-гинекологов, а также врачей терапевтического профиля, практикующих в сфере экстрагенитальной патологии у беременных.

Ключевые слова: физиологическая беременность, лабораторные анализы, экзогенное ожирение, крупный плод, нарушение толерантности к глюкозе, синдром задержки внутриутробного развития плода.

For risk stratification development of big fetus or, opposite, it's hypotrophy was performed comparative test between established referential value of some laboratory data and these data in women with physiological gestation (n=39) or gestation in women with exogenous obesity I extent (n=12), II extent (n=29) or gestation complicated syndrome intrauterine growth retardation (n=24). Our data indicated that most laboratory data in physiological gestation fall outside the upper or lower standard value. Was detected that hypercholesterolaemia more than 8,9 mmol/l and/or impaired glucose tolerance in women with exogenous obesity II extent are not physiological and may be one of pathogenetic factors development of a big fetus. These data can be apply in work of obstetrician-gynecologists and therapeutists, which work with gravid's extragenital pathology.

Key words: physiological gestation, laboratory data, exogenous obesity, big fetus, impaired glucose tolerance, syndrome intrauterine growth retardation

Введение. Неосложненная беременность характеризуется развитием в организме матери множества различных адаптационно-приспособительных реакций, направленных на сохранение беременности и полноценное развитие плода [1–3]. В ходе беременности происходит существенная трансформация функционирования всех систем организма, обмен веществ перестраивается на катаболический тип регуляции [1, 3], что неминуемо приводит к изменениям нормативов лабораторно-инструментальных показателей [2, 4].

В практическом акушерстве применяются нормы, общепринятые для небеременных женщин. В доступных литературных источниках имеются единичные работы, посвященные изучению референтных диапазонов лабораторных показателей во время беременности [2, 4–6], однако до настоящего времени отсутствуют результаты многоцентровых проспективных исследований, которые бы позволили конкретизировать диапазон лабораторных показателей при физиологическом течении беременности и при наличии той или иной экстрагенитальной патологии.

Цель исследования: провести сравнительный анализ общепринятых референтных диапазонов некоторых лабораторных показателей с таковыми при физиологическом течении беременности и беременности, осложненной алиментарно-конституциональным ожирением матери, с целью оценки уровня риска рождения у данного контингента женщин ребенка с массой тела более 4000 г.

Материалы и методы исследования. Выполнен анализ 104 историй родов женщин, находившихся на госпитализации в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в период с 2007 по 2009 г. Сформированы четыре группы беременных: 1-я – с экзогенным ожирением I степени (n=12, средний возраст 28,3±5,5 лет); 2-я – с экзогенным ожирением II степени (n=29, средний возраст 29,5±4,5 лет); 3-я – беременные с верифицированным диагнозом «Синдром задержки внутриутробного развития плода», причиной которого не являлись внутриутробная инфекция и/или фетоплацентарная недостаточность по данным УЗИ (n=24, средний возраст 27,6±5,7 года); 4-я – группа практически здоровых беременных репрезентативного возраста (n=39).

При анализе оценивались масса тела, рост, показатели клинического (уровень гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ) и биохимического (общий белок, билирубин, холестерин, глюкоза, АЛТ, АСТ, мочевина) анализов венозной крови, выполняемых в виде скрининга в период госпитализации; антропометрические показатели новорожденного (масса, рост, окружность головы и груди). Средний срок беременности, на котором выполнялось обследование, составил 38,4±1,5 недель.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0 for Windows». Референтные значения лабораторных показателей рассчитывали как среднее значение с диапазоном, равным плюс-минус 2 стандартных отклонения от среднего.

Результаты исследования. По результатам проведенного анализа показателей гемограммы установлено, что для женщин с физиологическим течением беременности характерен более низкий уровень гемоглобина – 100–137 г/л, по сравнению с унифицированными нормативами у небеременных женщин. Кроме того, у беременных на поздних сроках гестации увеличивался верхний лимит референтных значений уровня лейкоцитов до $13,9\times10^9$/л и СОЭ до максимальных значений 50 мм/ч. Уровень эритроцитов и гематокрита у небеременных и беременных женщин практически не различался (табл. 1).

Статистический анализ некоторых показателей биохимического анализа крови выявил более существенную разницу между общепринятыми референтными значениями у небеременных женщин и у беременных при сроке 39–41 недели, которые были установлены в ходе на-

стоящей работы. Так, для беременных характерен более низкий уровень общего белка (55–74 г/л), глюкозы (2,7–4,4) и мочевины (1,2–6,4 моль/л). Кроме того, имело место снижение референтного диапазона показателей функции печени, таких как общий билирубин (2,7–17,6 ммоль/л), АЛТ (2–36 U/l) и АСТ (7–32 U/l). В то же время нормативы уровня общего холестерина, напротив, повышались с 3,7–6,0 ммоль/л у небеременных женщин до 5,3–8,9 ммоль/л у беременных (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительная характеристика унифицированных референтных показателей клинического анализа крови у небеременных женщин и у беременных при сроке 39–41 недели, установленных в ходе исследования

Показатель	Стандартные референтные значения у небеременных	Референтные значения, полученные при анализе у беременных
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,7–4,5	3,5–4,7
Гемоглобин, г/л	120–140	100–137
Гематокрит, л/л	0,36–0,42	0,31–0,40
СОЭ, мм/ч	До 15	14–50
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	4,0–8,5	4,3–13,9

Таблица 2

Сравнительная характеристика унифицированных референтных значений некоторых показателей биохимического анализа крови у небеременных женщин и у беременных при сроке 39–41 недели, установленных в ходе исследования

Показатель	Стандартные референтные значения у небеременных	Референтные значения, полученные при анализе у беременных
Общий белок, г/л	63–87	55–74
Общий билирубин, ммоль/л	6,8–26	2,7–17,5
Глюкоза, ммоль/л	4,2–6,4	2,7–4,4
АСТ, U/l	11–50	7–32
АЛТ, U/l	11–50	2–36
Холестерин, ммоль/л	3,7–6,0	5,3–8,9
Мочевина, моль/л	2,5–6,4	1,2–3,8

Полученные результаты не противоречат данным, указываемым в литературных источниках, однако позволяют более детально изучить изменения лабораторных показателей, выявляемые при наличии у беременных экстрагенитальной патологии, в частности алиментарно-конституционального ожирения в составе метаболического синдрома.

Так, у беременных с ожирением I степени уровень холестерина составил 7,9±1,3 ммоль/л, что несколько выше соответствующих результатов группы сравнения. Представленные колебания общего холестерина укладываются в установленный в ходе настоящего исследования уровень референтного диапазона (5,3–8,9 ммоль/л) при физиологическом течение беременности. В то же время в группе беременных с ожирением II степени уровень общего холестерина был достоверно выше, чем в группе практически здоровых беременных, и выходил за пределы установленного верхнего лимита холестерина (рисунок).

При корреляционном анализе в группе беременных с ожирением II степени выявлена прямая зависимость между уровнем общего холестерина и массой плода, а также частотой развития крупного плода в исследуемой группе ($r=0,55$, $p<0,05$ и $r=0,33$, $p<0,03$ соответственно). В группе беременных с ожирением I степени такая взаимосвязь носила исключительно характер тенденций. Кроме того, в группе беременных с ожирением I степени корреляционный анализ показал обратную зависимость между уровнем общего белка и ростом плода.

Неоспоримым представляется тот факт, что дислипидемия отрицательно влияет на состояние гепатобилиарной системы. Это также нашло подтверждение в ходе статистического анализа в виде повышения уровня общего билирубина и АЛТ на фоне гиперхолестеринемии, однако только в группе беременных с ожирением I степени, несмотря на то, что в данной группе уровень холестерина был ниже, чем у беременных с ожирением II степени.

В группе беременных с диагнозом «синдром задержки внутриутробного развития плода» уровень общего холестерина не выходил за пределы установленных нормативов, однако был досто-

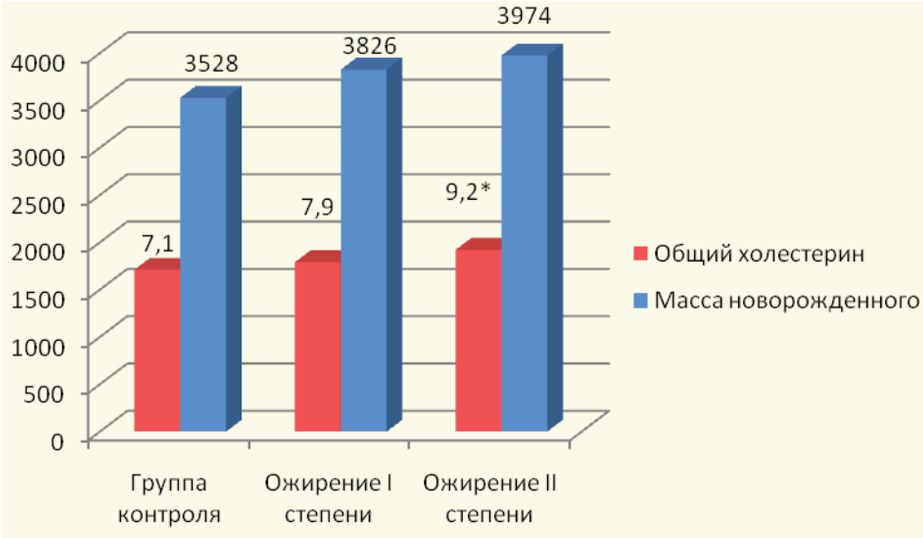


Рисунок. Средние значения уровня общего холестерина и массы плода у беременных с ожирением I–II степени при сроке гестации 38,4±1,5 недель.
По оси абсцисс – группы беременных: с ожирением I степени (n=12), с ожирением II степени (n=29), группа сравнения (n=39). По оси ординат – средние групповые значения массы тела новорожденного и уровня общего холестерина.
* Различия с группой контроля достоверны, p<0,05

верно ниже показателя у беременных с ожирением I–II степени. При проведении корреляционного анализа достоверной взаимосвязи между уровнем холестерина и массой тела матери, а также антропометрическими показателями плода не выявлено.

При исследовании углеводного обмена в группе беременных с ожирением II степени диагностированы три (10,4%) случая гестационного сахарного диабета. При этом диагноз «гестационный сахарный диабет», согласно рекомендациям ВОЗ, устанавливался при концентрации глюкозы в крови 6,1 ммоль/л и выше, выявленной в двух и более случаях.

Из общего числа обследуемых беременных 29 женщинам с избыточной массой тела при нормальном уровне глюкозы в крови выполнен глюкозотолерантный тест с применением 75 мг сухой глюкозы. При этом в группе беременных с ожирением I степени в 2 (16,6%) случаях, а в группе беременных с ожирением II степени в 6 (20,7%) случаях выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Несмотря на то, что для периода беременности, особенно на поздних сроках, характерно снижение толерантности рецепторов к глюкозе, в нашей работе, на уровне тенденций, выявлена взаимосвязь частоты развития крупного плода (n=2) при наличии у матери ожирения II степени и нарушения толерантности к глюкозе.

Обсуждение результатов исследования. В результате анализа полученных данных установлено, что референтные диапазоны большинства показателей биохимического анализа крови при физиологическом течении беременности существенно отличаются от таковых у небеременных женщин.

В клиническом анализе крови исследованные лабораторные показатели в меньшей степени отличались от общепринятого вариационного размаха нормальных значений. Из наиболее значимых изменений гемограммы во время беременности отмечалось снижение уровня гемоглобина и развитие физиологического лейкоцитоза.

Транзиторное повышение уровня холестерина, развивающееся в период беременности при наличии избыточной массы тела у матери, требует систематического наблюдения, так как в случае гиперхолестеринемии более 8,9 ммоль/л существенно повышается риск рождения у данного контингента женщин ребенка с массой тела более 4000 г.

У беременных с алиментарно-конституциональным ожирением существенно выше риск развития гестационного нарушения толерантности к глюкозе, которое, в свою очередь, наряду с сахарным диабетом, может приводить к рождению ребенка с массой тела более 4000 г. Представленные данные позволяют рекомендовать всем беременным с высоким риском развития крупного плода, в частности с экзогенным ожирением II степени, проведение глюкозотолерантного теста. Это дает возможность ранней коррекции диеты у данного контингента женщин.

По аналогии с беременными с избыточной массой тела, нами была выдвинута гипотеза, что, напротив, снижение уровня общего холестерина может являться одной из причин развития синдрома задержки внутриутробного развития плода. Однако по результатам проведенного корреляционного анализа наше предположение не нашло подтверждения.

Выводы.

1. Референтные диапазоны большинства клинических и биохимических показателей крови при физиологическом течении беременности существенно отличаются от таковых у небеременных женщин.
2. В случае гиперхолестеринемии более 8,9 ммоль/л, при наличии избыточной массы тела у матери, существенно повышается риск рождения ребенка с массой тела более 4000 г.
3. Ввиду повышенного риска развития крупного плода беременным с экзогенным ожирением II степени рекомендуется проведение глюкозотолерантного теста с целью возможности ранней коррекции диеты.
4. При синдроме задержки внутриутробного развития плода взаимосвязи между уровнем общего холестерина и антропометрическими параметрами плода не выявлено.

Литература

1. *Савельева Г. М.* Акушерство: учебная литература для студентов медицинских вызов / Г. М. Савельева. – М.: Медицина, 2000. – 815 с.

2. Руководство по акушерству: учебная литература для слушателей системы послевузовского профессионального образования / И. С. Сидорова, В. И. Кулаков, И. О. Макаров. – М.: Медицина, 2006. – 841 с.

3. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных / М. М. Шехтман, Т. М. Варламова, Г. М. Бурдули – М.: Триада-Х, 2001. – 126 с.

4. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике // В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – 120 с.

5. *Таранов А. Г.* Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии: справочник / А. Г. Таранов. – М.: Издатель Мокеев, 2003. – 80 с.

6. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. проф. Н. У. Тица. – М.: Лабинформ, 1997. – 359 с.

УДК 612. 325: 616.33-002 (053)

© Коллектив авторов, 2010

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ И НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ

MORPHOLOGICAL FEATURES OF GASTRIC AND DUODENAL MUCOSA IN TEENAGERS WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS AND ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA

[1]Новикова В. П., [2]Гурова М. М., [1]Комиссарова М. Ю., [3]Успенский Ю. П., [3]Калинина Е. Ю.

[1]Novikova V. P., [2]Gurova M. M., [1] Komissarova M. Y., [3]Uspensky Yu. P., [3]Kalinina E. Yu.

[1]Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия;
[2]Курский государственный медицинский университет, Россия;
[3]Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия
[1]St. Petersburg Pediatric State Medical Academy, Russia;
[2]Kursk State Medical University, Russia;
[3]St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia

Приведены результаты анализа структурных особенностей слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от состояния липидного обмена (коэффициента атерогенности) у детей с хроническим гастродуоденитом. Показано, что при повышении коэффициента атерогенности выявляются более выраженные воспалительные и дисрегенераторные процессы в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, что требует комплексного подхода в лечении данной категории пациентов.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, подростки, морфологическое исследование, дислипидемии.

The analysis of structural peculiarities of gastric and duodenal mucosa in children with chronic gastroduodenitis and atherogenic dyslipidemia showed that higher atherogenic index correlated with more intensive inflammatory and disregenerative processes in gastric and duodenal mucosa. These data are important for complex approaches to this group of patients.

Key words: chronic gastroduodenitis, teenagers, morphological examination, dyslipidemia.

Введение. Изучение структуры слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у детей с наиболее распространенной хронической патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – хроническими гастродуоденитами (ХГД), имеет большое значение для уточнения морфологических особенностей воспалительного процесса, характера изменений в различных отделах желудка и ДПК. Полученные данные необходимы для лучшего понимания патогенетических механизмов и последующего выбора тактики лечения [1, 2]. Роль морфологических исследований неоценима для выявления взаимосвязи хеликобактерной инфекции с патоморфологическими изменениями слизистой оболочки желудка и ДПК и значения проведения успешной эрадикационной терапии у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом [3]. Однако в последние годы наряду с хеликобактерной инфекцией повышается значимость других факторов, в частности нарушения липидного обмена, которое может иметь как самостоятельное патологическое значение, так и способствовать персистенции возбудителя, снижая эффективность эрадикационной терапии [2]. Дислипидемии с увеличением уровня триглицеридов и уменьшением содержания липопротеидов высокой плотности также одна из составляющих метаболического синдрома – комплекса метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которого лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [4–7]. В последние годы активно изучается взаимосвязь нарушений липидного обмена и заболеваний гастродуоденальной зоны [3, 5, 8]. В то же время у детей, несмотря на все увеличивающуюся распространенность ХГД в детской популяции, роль нарушений липидного метаболизма как этиопатогенетического фактора ХГД остается без должного внимания [7].

Цель исследования: оценить морфологические особенности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у подростков с хроническим гастродуоденитом и нарушениями липидного спектра.

Материалы и методы исследования. На базе ОДКБ г. Курска обследованы 80 подростков с хроническим гастродуоденитом в возрасте от 12 до 15 лет. Средний возраст детей составил 13,25±1,2 года, соотношение девочек и мальчиков 1,3 : 1. Критерии включения: 1) возраст 12–15 лет; 2) морфологически верифицированный гастродуоденит; 3) информированное согласие родителей и пациентов на проведение исследования. Критерии исключения из основной группы: 1) наличие тяжелых органических заболеваний органов пищеварения или их осложнений; 2) выраженная сопутствующая патология; 3) прием антибактериальных, антисекреторных, нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 3 месяцев, предшествующих обследованию; 4) системные заболевания соединительной ткани, заболевания, требующие лечения стероидными гормонами; 5) сахарный диабет 1-го или 2-го типа; 6) табакокурение.

Все дети обследованы по единому протоколу, включающему сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр, бактериологическое исследование кала, паразитологическое обследование, биохимический анализ крови с определением спектра липидов (общий холестерин, α-холестерин, α- и β-липопротеиды, триглицериды, коэффициент атерогенности), УЗИ органов брюшной полости, ФГДС с биопсией слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, морфологическое и морфометрическое исследование биоптатов, окрашенных гематоксилин-эозином (кафедра патологической анатомии СПбГМА им. И. И. Мечникова). Гистологическая оценка биоптатов желудка проводилась согласно визуально-аналоговой шкале, двенадцатиперстной кишки – согласно классификации R. Whitehead (1990). Для выявления хеликобактерной инфекции наряду с гистологическим исследованием использовались серологический анализ (иммунофлюоресцентный анализ, ELISA) и дыхательный тест «Хелик-тест».

Пациенты были разделены на две группы согласно коэффициенту атерогенности. В 1-ю группу вошли 67 детей с коэффициентом атерогенности ниже 3,0 (0,9–2,95). 2-ю группу составили 13 детей с коэффициентом атерогенности выше 3,0 (3,05–6,67). Группы пациентов были сопоставимы по полу, давности заболевания и по количеству обострений.

Математико-статистическая обработка данных проведена с использованием программы Stat Soft Statistica 6.0. и Microsoft Exel 7.0 для Windows XP.

Результаты исследования. Анализ жалоб, данных объективного обследования и эндоскопической картины хронического гастродуоденита не выявили значимых различий у детей в изучаемых группах. Морфологическая оценка СО желудка у детей с различным коэффициентом атерогенности представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, у детей 2-й группы с атерогенной дислипидемией (КА более 3) чаще выявлялся *H. pylori* в фундальном отделе желудка и чаще обнаруживалась выраженная степень обсемененности *H. pylori* в антраль-

ном отделе желудка. Также во 2-й группе чаще отмечалась лимфоплазмоцитарная инфильтрация в фундальном отделе желудка и чаще выявлялась выраженная степень лимфоплазмоцитарной инфильтрации в слизистой оболочке антрального отдела желудка. При этом степень выраженности лимфоплазмоцитарной инфильтрации в обоих отделах желудка коррелировала со степенью обсемененности *H. pylori* (r=0,47, p<0,05).

Таблица 1

Сравнительная характеристика морфологической картины слизистой оболочки желудка у детей с ХГД и различным коэффициентом атерогенности

Морфологические признаки		Фундальный отдел желудка, %			Антральный отдел желудка, %		
		1-я группа, КА<3 (n=67)	2-я группа, КА>3 (n=13)	p	1-я группа, КА<3 (n=67)	2-я группа, КА>3 (n=13)	p
H. pylori (+)	Слабая обсемененность	0	9,6	0,08	18,7	12,8	0,61
	Умеренная обсемененность	0	3,2	0,34	12,5	19,3	0,59
	Выраженная обсемененность	0	0		0	25,7	0,01
	Всего	0	12,8	0,04	31,2	58	0,08
Лимфоплазмоцитарная инфильтрация	Слабая	31,2	45,1	0,37	50	6,25	0,01
	Умеренная	0	45,1	0,01	43,75	25,8	0,26
	Выраженная	0	9,67	0,07	6,25	67,95	0,01
	Всего	31,2	100	0,03	100	100	
Атрофия	Слабая	12,5	18,75	0,59	18,7	16,1	0,87
	Умеренная	0	19,35	0,02	12,5	32,2	0,07
	Выраженная	0	0		0	6,45	0,18
	Всего	12,5	25	0,30	31,2	54,8	0,14
Тонкокишечная метаплазия	Слабая	0	0		12,5	22,5	0,33
	Умеренная	0	0		0	7,5	0,59
	Выраженная	0	0		0	0	
	Всего	0	0		12,5	29	0,15

Наличие атрофических изменений СО желудка, обнаруженных как в антральном, так и в фундальном отделах, более характерно для детей с коэффициентом атерогенности более 3, у которых в СО тела желудка в 19,35% случаев, а в СО антрального отдела в 32,2% случаев выявлялась преимущественно умеренно выраженная атрофия, а в 6,56% случаев – выраженная. Среди детей с КА менее 3 обнаруживались только слабые атрофические изменения у 12,5% больных. Частота тонкокишечной метаплазии в СО антрального отдела в изучаемых группах была одинаковой (12,5–22,5%).

Сопоставление результатов морфологического исследования слизистой оболочки тела желудка и коэффициента атерогенности выявило положительные корреляционные связи между коэффициентом атерогенности и степенью лимфоплазмоцитарной инфильтрации СО тела желудка (r=0,42; p<0,05), наличием фиброза стромы (r= 0,51; p<0,05) и умеренно выраженной атрофии (r=0,39; p<0,05). Также выявлены положительные корреляционные связи между коэффициентом атерогенности и степенью лимфоплазмоцитарной инфильтрации СО антрального отдела желудка (r=0,46; p<0,05), наличием фиброза стромы в антральном отделе (r=0,49; p<0,05) и наличием умеренно выраженной атрофии СО антрума (r=0,41; p<0,05). Аналогичные закономерности выявлены при сопоставлении результатов морфологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и коэффициента атерогенности. Выявлены положительные корреляционные связи между коэффициентом атерогенности и степенью фиброза (r=0,49; p<0,05), отека (r=0,50; p<0,05) и степенью лимфоплазмоцитарной инфильтрации (r=0,38; p<0,05) слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Результаты морфометрического исследования СО двенадцатиперстной кишки у детей с разным ко-

эффициентом атерогенности показали, что у детей с КА более 3 статистически значимо меньше толщина слизистой оболочки ДПК, ширина ворсин, высота энтероцитов ворсин и крипт, чем у детей с ХГД без нарушений липидного обмена. Результаты морфометрического исследования СО двенадцатиперстной кишки у детей с разным коэффициентом атерогенности и ХГД приведены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты морфометрического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с разным коэффициентом атерогенности и ХГД (M±m)

Морфометрические данные	1-я группа, КА <3 (n=31)	2-я группа, КА >3 (n=16)	p
Общая толщина СО ДПК, мкм	668,36±24,56	583,98±40,23	<0,05
Высота ворсин, мкм	442,43±22,9	438,12±39,35	>0,05
Ширина ворсин, мкм	150,88±6,04	132,06±6,10	>0,05
Глубина крипт, мкм	193,36±13,60	177,62±14,65	>0,05
Ширина крипт, мкм	46,78±1,53	48,06±2,93	>0,05
Коэффициент ворсина/крипта	2,65±0,27	2,76±0,3	>0,05
Высота энтероцитов ворсин, мкм	41,91±1,26	32,35±3,03	<0,05
Высота энтероцитов крипт, мкм	20,66±0,63	15,86±1,68	<0,05
Коэффициент энтероциты ворсин/ энтероциты крипт	2,12±0,08	1,87±0,13	>0,05
Количество межэпителиальных лейкоцитов (МЭЛ) ворсин на 100 энтероцитов	20,15±1,20	17,71±2,87	>0,05
Количество МЭЛ крипт на 100 энтероцитов	7,96±0,72	6,5±1,55	<0,05

Обсуждение результатов исследования. У детей с ХГД и атерогенными дислипидемиями, характеризующимися более высокими показателями индекса атерогенности, со стороны СО желудка чаще выявлялись признаки умеренно выраженного и выраженного воспаления в сочетании с более высокой степенью инфицированности *H. pylori*, чем у детей с ХГД без нарушений липидного обмена. В этой же группе чаще, чем у детей с ХГД без нарушений липидного обмена, выявлялись признаки стромально-эпителиальных перестроек, таких как атрофия и фиброз стромы. Полученные данные совпадают с результатами исследований В. Б. Гриневича и соавт. (2006), проведенных у взрослых пациентов. Очевидно, нарушения липидного обмена принимают участие в генезе воспалительно-дисрегенераторных изменений СОЖ и могут являться самостоятельным фактором риска более тяжелого течения воспалительного процесса, помимо хеликобактерной инфекции. Усиление воспалительных и атрофических изменений СО двенадцатиперстной кишки при увеличении коэффициента атерогенности у детей может быть связано не только с инфицированием двенадцатиперстной кишки *H. pylori,* но и с развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что приводит к снижению защитного потенциала СО двенадцатиперстной кишки за счет снижения толщины слизистого эпителия и меньшей глубины криптальной зоны [7].

Существенные нарушения микробного биоценоза кишечника, нарушающие нормальную энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, в свою очередь, могут способствовать возникновению или прогрессированию нарушений липидного обмена [6].

Выводы. У детей с ХГД и атерогенными дислипидемиями чаще, чем у детей с ХГД без нарушений липидного обмена, диагностируется хеликобактерная инфекция.

Атерогенные дислипидемии при хроническом гастродуодените у детей являются причиной развития более выраженных морфологических изменений со стороны слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в виде воспалительно-дисрегенераторных процессов и способствуют снижению защитного потенциала слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Данное исследование демонстрирует необходимость мероприятий по нормализации липидного метаболизма с целью оптимизации восстановления эпителиально-стромальных взаимоотношений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки уже в детском возрасте.

Литература

1. *Казимирова А. А.* Морфо-микробиологические характеристики гастробиоптатов у детей и подростков с хроническим Helicobacter pylori-ассоциированным гастритом / А. А. Казимирова, Е. Л. Казачков // Педиатрия (журнал имени Г. Н. Сперанского). – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 23–27.

2. Роль морфологических исследований в выборе тактики патогенетического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у

детей и подростков / Л. Н. Цветкова, Ю.А. Лысиков, О. А. Горячева и др. // Педиатрия (журнал им. Г. Н. Сперанского). – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 32–39.

3. *Гриневич В. Б.* Эссенциальные фосфолипиды в структуре концепции функционального питания / В. Б. Гриневич, Е. И. Сас // Материалы научно-практической конференции «Интеллект и здоровье нации». – СПб., 2006. – С. 58–68.

4. Метаболический синдром у детей и подростков / под ред. Л. В. Козловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 96 с.

5. *Успенский Ю. П.* Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения. Место лечебного питания в комплексной терапии заболеваний органов пищеварения, связанных с метаболическим синдромом / Ю. П. Успенский // Клиническая диетология. – 2004. – Т. 1, № 1.

6. IDF (International Diabetes Federation). The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. – Brussels: IDF, 2007. – 24 p.

7. Insulin resistance (metabolic) syndrome in children / B. Rosenberg, A. Moran, A. R. Sinaiko // Panminerva Med. – 2005. – Vol. 47, № 4. – P. 229–244.

8. *Тимофеева Н. М.* Раннее метаболическое / пищевое программирование ферментных систем пищеварительных и непищеварительных органов / Н. М. Тимофеева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2003. – № 1. – С. 38–40.

9. *Комиссарова М. Ю.* Влияние факторов раннего анамнеза на состояние липидного обмена и морфологическое состояние слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей и подростков, страдающих хроническим гастродуоденитом / М. Ю. Комиссарова, В. П. Новикова // Областная детская клиническая больница: Клинико-диагностические и организационные проблемы. Сб. науч. тр. – СПб., 2008 – Т. 4. – С. 179–188.

УДК 616-056.5:616.89

© Коллектив авторов, 2010

ОТДЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ КОГНИТИВНО-АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

SEPARATE SYMPTOMS OF METABOLIC SYNDROME AS CAUSES OF THE COGNITIVE AND AFFECTIVE DISORDERS

[1]Пиотровская В. Р., [2]Баранова Е. И., [2]Зуева И. Б., [2]Шляхто Е. В.

[1]Piotrovskaya V. R., [2]Baranova E. I., [2]Zueva I. B., [2]Shlyakhto E. V.

[1]Кафедра психиатрии и наркологии с курсами медицинской психологии и психосоматической медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия;
[2]Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. акад. Г. Ф. Ланге Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия

[1]Department of Psychiatry and Addictology with the course of Medical Psychology and Psychosomatic Medicine in St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, Russia;
[2]Department of Faculty Therapy with course of Endocrinology, Cardiology and Dynamic Diagnostics named after G. F. Lange in «St Petersburg State medical University named after I. P. Pavlov, Russia

На основании обследования 40 мужчин и 56 женщин с избыточной массой тела и симптомами метаболического синдрома проведена оценка корреляций между уровнем общего холестерина и когнитивно-аффективным состоянием. Для оценки когнитивных функций испытуемых и их эмоционального состояния использовалась батарея психологических методик. Установлено, что повышение общего уровня холестерина достоверно влияет на состояние когнитивных процессов, особенно внимания, и коррелирует с усилением тревоги.

Ключевые слова: когнитивное снижение, тревога, общий холестерин.

Patients with overweight and minimal cognitive impairment were studied for testing relationships between state of cognitive processes and cholesterol level. Cholesterol and cholesterol of high level density effect not only cognitive processes, but also emotional state. Investigation of correlations between separate symptoms of metabolic syndrome and such cognitive processes as attention and memory can help in understanding the quality of pathology and condition of metabolic processes. A comparative study involving 40 male and 56 female patients with overweight and symptoms of metabolic syndrome was performed. The impact of cholesterol level on the quality of cognitive functions was studied with the battery of psychological tests. It was established that changes in cholesterol level influences the cognitive functions and reinforce anxiety.

Key words: mild cognitive impairment, overweight, cholesterol, anxiety.

Введение. Результаты когортных исследований последних лет демонстрируют зависимость между изменениями когнитивной сферы и аффективной патологией у лиц среднего возраста. Причиной самого когнитивного снижения может быть ожирение, которое одновременно является предрасполагающим фактором в генезе гипертонической болезни и сахарного диабета. Эпидемиологические данные о связи ожирения и когнитивного дефицита противоречивы. Тем не менее длительные, лонгитюдные проекты, в которых участвуют лица молодого и среднего возраста, убедительно доказывают не только существование связи между ожирением и гипертонической болезнью, но и присутствие самостоятельной взаимосвязи между ожирением и когнитивными нарушениями [1, 2]. Одними из наиболее частых симптомов ожирения – метаболического синдрома (МС) и гипертонической болезни (ГБ) – считаются нарушение липидного обмена: гипертриглицеридемия, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Данные литературы также содержат информацию о зависимости эмоциональных нарушений и возникновения когнитивного снижения от изменения липидного спектра крови. Так, развитие депрессивных состояний связывают со снижением общего уровня холестерина, а возникновение тревожных расстройств – с его повышением.

В свою очередь, рост заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями, главным этиологическим фактором которых считаются АГ и ГБ, увеличивает риск возникновения когнитивных нарушений не только в пожилом, но и в среднем возрасте [3].

Начальным проявлением снижения и изменения когнитивной сферы считается легкое когнитивное нарушение (ЛКН) согласно МКБ-10, или мягкое когнитивное снижение (mild cognitive impairment) [4]. Симптомы ЛКН, появляющиеся у лиц среднего возраста, указывают на неблагоприятное развитие АГ, особенно это важно при бессимптомном течении заболевания.

Цель исследования. Представленные данные определяют актуальность исследования состояния когнитивных функций, эмоциональных нарушений и сопоставления этих данных с уровнем ХС ЛПНП и ХС ЛПВП у лиц с МС, ожирением и ГБ, которые косвенно отражают качество обменных процессов в организме и соматической патологии [5–8].

Материалы и методы исследования. Настоящая работа проводилась в рамках «Национального исследования риска сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии и ожирении (НИКА)».

Критерии включения в исследуемую группу:
- мужчины и женщины в возрасте от 33 до 57 лет;
- наличие информированного согласия;
- присутствие абдоминального ожирения (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин);
- индекс массы тела (ИМТ⩾25) или ожирение;
- субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания.

Критерии исключения:
- отказ от участия в исследовании;
- ассоциированные клинические состояния (АКС): ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, клинически значимые нарушения ритма (например, фибрилляция предсердий), тяжелые сопутствующие заболевания: онкологические, болезни печени и почек, эндокринные заболевания;
- психические расстройства, классифицируемые в МКБ-10 в рубриках F0, F1, F2, F30, F31, F32.2-F32.9, F33.1-F33.9, F5, F6, F7, F8, F9.

Во время обследования выявлялись факторы, указывающие на отягощенность анамнеза сердечно-сосудистым заболеваниями, алкоголизмом, курением, проводилось измерение массы тела, роста, окружности шеи, бедер и талии, артериального давления на обеих руках и частоты сердечных сокращений. Осуществлялся забор крови для определения биохимических показателей. Батарея психологических методик состояла из опросника «Самооценка когнитивных ошибок» (Cognitive Failures Questionnaire, CFQ), шкалы оценки когнитивных функций MMSE – Mini Mental State Examination, теста оценки состояния внимания «Таблицы Шульте», теста рисования часов, теста «10 слов по Лурии» и шкалы самооценки Ч. Д. Спилбергера, Ю. Л. Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности.

Статистический анализ полученных данных включал оценку статистической достоверности различий между отдельными группами методами дисперсионного анализа и выявления корреляций по Пирсону внутри выборки. Использовалась компьютерная программа STATISTICA.

Результаты исследования. Исследуемая группа состояла из 40 женщин и 56 мужчин. Средний возраст мужчин – 44,54 года (SD=7,9, $p<0,05$), женщин – 46,59 года (SD=6,20, $p<0,05$).

С помощью опросника «Самооценка когнитивных ошибок» испытуемые субъективно оце-

нивали собственное состояние памяти и внимания. Результат теста <1 интерпретировался как показатель незначительного количества жалоб на состояние памяти и внимания, результат >1 – как показатель негативной оценки испытуемыми качества собственных когнитивных функций. В табл. 1 и 2 представлена оценка достоверности различий соответственно для мужчин и женщин согласно результатам теста CFQ. Для женской выборки статистически достоверными оказались различия по показателям ХС ЛПВП и тесту «Таблицы Шульте» ($p<0,05$) (табл. 1). Среди мужчин достоверны различия между подгруппами «<1» и «>1» по показателям ХС ЛПВП, тесту «Таблицы Шульте» ($p<0,05$), РТ и ЛТ ($p<0,01$) (табл. 2).

Процедура корреляционного анализа по Пирсону в группе мужчин и группе женщин определяет несколько значимых положительных корреляций между отдельными результатами применения психологических методик, показателями липидного спектра, уровнем глюкозы в крови и ИМТ. В табл. 3 и 4 они выделены жирным шрифтом.

Таблица 1

Сравнение показателей в женской выборке по подгруппам. Метод дисперсионного анализа. Женщины с избыточной массой тела

Показатель	CFQ<1	CFQ>1
CFQ	0,68±0,18	1,44±0,26
Возраст, годы	47,11±6,52	46,19±6,29
ИМТ, кг/м^2	25,36±3,50	26,95±4,6
ОХС, ммоль/л	5,97±1,45	6,15±1,05
ТГ, ммоль/л	1,47±0,48	1,32±0,56
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,19*	1,7±0,49*
Глюкоза, ммоль/л	5,38±0,47	5,49±0,70
MMSE	26,72±1,32	26,6±1,54
Пам.	2,35±0,79	2,39±0,61
Вним.	4,18±1,01*	3,44±0,86*
Реч. ф.	7,35±0,7	7,22±0,88
10 слов	5,68±1,86	5,89±1,1
Часы	8,32±0,89	8,21±042
РТ	41,58±7,43	42,43±8,42
ЛТ	41,05±9,72	46,00±7,18

Примечания: CFQ<1 – незначительное количество жалоб у испытуемых на состояние памяти и внимания; CFQ>1 – негативные оценки испытуемыми собственных когнитивных функций.

ИМТ – индекс массы тела; ОХС – уровень общего холестерина в крови; ТГ – уровень триглицеридов в крови; ХС ЛПВП – уровень липопротеинов высокой плотности в крови; Глюкоза – уровень глюкозы в плазме крови натощак; MMSE – Mini Mental State Examination; 10 слов – тест «10 слов по Лурии»; Часы – тест рисования часов; CFQ – самооценка когнитивных ошибок (Cognitive Failures Questionnaire); РТ – реактивная тревожность; ЛТ – личностная тревожность; Пам. – тест «Память» шкалы MMSE; Вним. – тест «Таблицы Шульте»; Реч. ф. – тест «Речевые функции» шкалы MMSE.

*$p<0,05$.

В группе мужчин уровень общего холестерина в крови коррелирует с показателями реактивной и личностной тревожности. Одновременно показатели реактивной и личностной тревожности коррелируют между собой и с результатом теста CFQ. Показатель уровня триглицеридов положительно коррелирует с ИМТ и отрицательно с уровнем ХС ЛПВП. Результаты оценки по шкале MMSE положительно коррелируют с результатами теста «Речевые функции» шкалы MMSE и отрицательно с показателем уровня глюкозы в крови. Корреляция между результатами теста «10 слов по Лурии» и показателем РТ носит положительный характер. Корреляция между ИМТ и ХС ЛПВП носит отрицательный характер.

У женщин положительные корреляции выявились между уровнем общего холестерина в крови и показателем личностной тревожности, между величиной общего балла по шкале MMSE и результатами тестов «Память» и «Внимание», результатами теста CFQ и теста «10 слов по Лурии», РТ и ЛТ. Между результатами теста «10 слов по Лурии» и «Внимание», между тестом «Внимание» и результатами теста CFQ корреляции в женской выборке получились отрицательными.

Таблица 2

Сравнение показателей в мужской выборке по подгруппам. Метод дисперсионного анализа.
Мужчины с избыточной массой тела

Показатель	CFQ<1	CFQ>1
CFQ	0,7±0,3	1,5±0,48
Возраст, годы	43,09±8,74	46,38±5,61
ИМТ, кг/м^2	29,00±4,1	28,59±5,96
ОХС, ммоль/л	5,5±1,16	5,71±0,89
ТГ, ммоль/л	1,81±1,08	1,38±0,33
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,24*	1,35±0,39*
Глюкоза, ммоль/л	5,55±0,53	5,62±0,67
MMSE	26,83±1,21	26,65±1,23
Пам.	2,0±0,73	1,7±0,76
Вним.	4,63±0,88**	3,26±1,01**
Реч. ф.	7,63±0,69	7,22±0,85
10 слов	5,9±1,49	5,78±1,01
Часы	8,04±0,64	7,93±0,69
РТ	38,81±5,99**	45,83±6,72**
ЛТ	35,77±4,97**	49,59±9,08**

Примечание: CFQ<1 – незначительное количество жалоб у испытуемых на состояние памяти и внимания; CFQ>1 – негативные оценки испытуемыми собственных когнитивных функций.
*p<0,05; **p<0,01

Таблица 3

Корреляции между симптомами метаболического синдрома и результатами когнитивных тестов.
Мужчины с избыточной массой тела

	ИМТ	ОХС	ТГ	ХС ЛПВП	Глю	MMSE	Вним.	Пам.	Речь ф.	10 слов	Часы	CFQ	РТ	ЛТ
ИМТ	1,00	-0,20	**0,60**	**-0,73**	0,17	-0,23	0,02	-0,17	-0,07	-0,02	0,03	0,36	0,09	0,14
ОХС	-0,20	1,00	-0,18	0,49	-0,24	0,26	-0,51	-0,06	-0,17	0,09	-0,21	0,51	**0,71**	**0,86**
ТГ	**0,60**	-0,18	1,00	**-0,76**	-0,06	-0,05	0,07	-0,30	0,04	-0,37	-0,30	-0,21	-0,24	-0,16
ХСЛПВП	**-0,73**	0,49	**-0,76**	1,00	-0,21	0,32	-0,07	0,34	0,00	0,12	0,00	0,19	0,29	0,38
Глю	0,17	-0,24	-0,06	-0,21	1,00	**-0,56**	-0,46	-0,24	-0,52	-0,01	-0,10	0,06	-0,03	-0,11
MMSE	-0,23	0,26	-0,05	0,32	**-0,56**	1,00	0,23	0,39	**0,70**	-0,02	0,31	0,09	0,17	0,11
Вним.	0,02	-0,51	0,07	-0,07	-0,46	0,23	1,00	0,39	0,47	-0,21	0,23	-0,23	-0,36	-0,48
Пам.	-0,17	-0,06	-0,30	0,34	-0,24	0,39	0,39	1,00	0,30	0,21	0,11	0,14	-0,13	-0,04
Реч. ф.	-0,07	-0,17	0,04	0,00	-0,52	**0,70**	0,47	0,30	1,00	-0,04	0,35	-0,22	-0,19	-0,35
10 слов	-0,02	0,09	-0,37	0,12	-0,01	-0,02	-0,21	0,21	-0,07	1,00	-0,04	0,45	**0,54**	0,25
Часы	-0,03	-0,21	-0,30	0,00	-0,10	0,31	0,23	0,11	0,35	-0,04	1,00	0,14	-0,05	-0,20
CFQ	0,36	0,51	-0,21	0,19	0,06	0,09	-0,23	0,14	-0,22	0,45	0,14	1,00	**0,81**	**0,75**
РТ	0,09	**0,71**	-0,24	0,29	-0,03	0,17	-0,36	-0,13	-0,19	**0,54**	-0,05	**0,81**	1,00	0,82
ЛТ	0,14	**0,86**	-0,16	0,38	-0,11	0,11	-0,48	-0,04	-0,35	0,25	-0,20	**0,75**	**0,82**	1,00

p<0,05

Таблица 4

Корреляции между симптомами метаболического синдрома и результатами когнитивных тестов.
Женщины с избыточной массой тела

	ИМТ	ОХС	ТГ	ХС ЛПВП	Глю	MMSE	Вним.	Пам.	Речь ф.	10 слов	Часы	CFQ	РТ	ЛТ
ИМТ	1,00	0,53	0,25	-0,46	0,29	0,02	0,17	0,00	0,14	-0,22	0,37	-0,26	0,45	0,42
ОХС	0,53	1,00	-0,18	0,26	0,32	0,05	-0,13	-0,06	-0,01	-0,08	-0,10	0,03	0,58	0,78
ТГ	0,25	-0,18	1,00	-0,36	0,63	-0,30	0,27	0,04	-0,23	-0,21	0,31	-0,21	-0,39	-0,13
ХСЛПВП	-0,46	0,26	-0,36	1,00	0,17	0,16	-0,47	0,18	-0,19	0,40	-0,15	0,35	-0,21	0,23
Глю	0,29	0,32	0,63	-0,16	-0,04	0,11	0,17	-0,04	0,29	0,05	-0,04	0,12	0,12	0,19
MMSE	0,02	0,05	-0,30	0,16	0,29	1,00	0,23	**0,74**	0,85	0,04	0,23	-0,22	0,00	-0,42
Вним.	0,17	-0,13	0,27	-0,47	0,05	0,23	1,00	0,19	0,29	-0,66	-0,17	**-0,72**	-0,37	-0,47
Пам.	0,00	-0,06	0,04	0,18	-0,04	**0,74**	0,19	1,00	0,41	-0,17	0,61	-0,46	-0,33	-0,55
Реч. ф.	0,14	-0,01	-0,23	-0,19	0,29	**0,85**	0,29	0,41	1,00	0,17	0,07	-0,01	0,19	-0,38
10 слов	-0,22	-0,08	-0,21	0,40	0,05	0,04	**-0,66**	-0,17	0,17	1,00	-0,10	**0,92**	0,14	0,15
Часы	0,37	-0,10	0,31	-0,15	-0,04	0,23	-0,17	0,61	0,07	-0,10	1,00	-0,32	-0,13	-0,23
CFQ	-0,26	0,03	-0,21	0,35	0,12	-0,22	-0,72	-0,46	-0,01	**0,92**	-0,32	1,00	0,32	0,38
РТ	0,45	0,58	-0,39	-0,21	0,12	0,00	-0,37	-0,33	0,19	0,14	-0,13	0,32	1,00	**0,65**
ЛТ	0,42	**0,78**	-0,13	0,23	0,19	-0,42	-0,47	-0,55	-0,38	0,15	-0,23	0,38	**0,65**	1,00

p<0,05

Обсуждение результатов. Исследования, которые убедительно доказывают, что избыточная масса тела и ожирение являются существенными факторами риска возникновения когнитивных изменений и когнитивного снижения, проводились, как правило, с участием лиц старше 55 лет, страдающих тяжелыми формами гипертонической болезни [9, 10, 12]. Оригинальность данного исследования заключается в том, что члены исследуемой группы имели избыточную массу тела (ИМТ>25), диагноз гипертонической болезни был не подтвержден, хотя высокие цифры артериального давления регистрировались неоднократно, а возраст испытуемых был от 33 до 57 лет.

Разделение мужской и женской выборки на подгруппы не демонстрировало статистически достоверных различий по большинству показателей. Средние же результаты по отдельным показателям как в мужской, так и в женской выборках указывали на наличие у испытуемых когнитивных изменений. Так, средний результат по шкале MMSE для женщин составил 26,63 (SD=1,45, p<0,05), а для мужчин – 26,72 (SD=1,26, p<0,05), что соответствует легким когнитивным нарушениям. Величины реактивной и личностной тревожности составили у мужчин: РТ – 41,30 (SD=6,97, p<0,05), ЛТ – 40,30 (SD=8,37, p<0,05); у женщин: РТ – 43,34 (SD=7,95, p<0,05); ЛТ – 43,34 (SD=8,8, p<0,05), что соответствует умеренному уровню тревожности. Средние результаты самооценки по тесту «Самооценка когнитивных ошибок» (CFQ) указывали на присутствие субъективных жалоб на снижение активности памяти и внимания: у женщин – 1,04 (SD=0,42, p<005), у мужчин – 1,00 (SD=0,55, p<0,05). Все испытуемые были активно работающими людьми, т. е. у них не было нарушения социальной адаптации. Тем не менее перечисленные данные позволяют говорить о наличии мягкого когнитивного снижения согласно диагностическим критериям в исследуемых группах мужчин и женщин. В перечень этих критериев входят:

1) субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания;
2) ошибки при выполнении психологических тестов;
3) отсутствие клинических признаков деменции;
4) общая сохранность когнитивных функций;
5) отсутствие нарушений в социальном функционировании [3].

Результаты дисперсионного анализа при сравнении подгрупп «CFQ<1 « и «CFQ>1» в мужской и женской выборках показывают достоверные различия по показателям «Внимание» шкалы MMSE и ХС ЛПВП. Результаты некоторых исследований демонстрируют линейную зависимость уровня ОХС и состояния когнитивных функций. Прежде всего, это указания на взаимоотношения уровня ОХС и двух из когнитивных переменных – внимание-концентрация и исполнительские функции [13].

Связь уровня ХС ЛПВП и состояния когнитивных функций оценивается неоднозначно. Есть результаты, указывающие на прямую зависимость между уровнем ХС ЛПВП и состоянием когнитивных функций [5, 11]. В нашем случае средняя величина ХС ЛПВП в женской выборке составляла 1,50 ммоль/л (SD=0,4, p<0,05), а в мужской выборке – 1,22 ммоль/л (SD=0,37, p<0,05), что соответствует нормативам содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови. В пределах допустимых нормативов были и средние показатели ХС ЛПВП в мужской и женской выборках при разделении на подгруппы, «CFQ<1» и «CFQ>1», но большие величины соответствовали подгруппам «CFQ<1», где, согласно ответам испытуемых, количество жалоб на состояние памяти и внимания незначительным (см. табл. 1 и 2). Последняя тенденция подтверждает предположения о прямой зависимости между уровнем ХС ЛПВП и качеством когнитивных процессов, прежде всего внимания, как организатора других психических процессов. Тем более что оценка данных объективного тестирования когнитивных функций не обнаружила достоверных различий между подгруппами «CFQ<1» и «CFQ>1» в обеих выборках, кроме различия по показателю «Внимание», что говорит и о субъективной значимости состояния этого психического процесса для самооценки когнитивных функций испытуемыми [1].

Корреляционный анализ мужской и женской выборки обнаруживает несколько интересных связей, которые возможно частично объясняют механизм минимального когнитивного снижения в данной группе. Так, в мужской выборке положительная корреляция между показателями РТ, ЛТ и уровнем ОХС в крови, а в женской выборке – только между ЛТ и уровнем ОХС в крови вполне оправдана. В литературе приводятся данные о связи уровня общего холестерина в крови и качества состояний депрессии и тревоги, причем низкий уровень холестерина в крови ассоциируется с депрессивными состояниями, а высокий – с различными тревожными состояниями, такими как панические атаки и генерализованное тревожное расстройство [7, 16]. Подобная связь объясняется тем, что холестерин играет интегральную роль в структуре и функции клеточных мембран и может влиять на процесс нейротрансмиссии в центральной нервной системе [14].

Примером когнитивно-аффективной связи в ответах испытуемых явилась корреляция между величинами РТ, ЛТ и данными теста CFQ, между результатом теста «10 слов по Лурии» и РТ в мужской выборке. Эти результаты поддерживаются высоко достоверным различием по тем же показателям между подгруппами мужчин с незначи-

тельными жалобами на состояние когнитивных функций и негативной оценкой своего когнитивного состояния (см. табл. 4). Эмоциональное обрамление процессов принятия решения и выполнения задачи, которым являются эмоциональные переживания, становится причиной более негативной оценки собственных когнитивных возможностей, что еще более усугубляет реактивную тревожность испытуемых и, в свою очередь, ухудшает результаты когнитивного тестирования.[2] .

Ассоциации между отдельными компонентами батареи когнитивных тестов в мужской выборке представлены положительными корреляциями между данными теста «Речевые функции» шкалы MMSE и общим показателем шкалы MMSE. В женской выборке общий показатель шкалы MMSE положительно ассоциируется с тестами «Память» и «Речевые функции». Сравнивая эти данные, можно сказать, что определяющим показателем конечного результата по шкале MMSE для мужчин было состояние только речевых функций, а для женщин – состояние речевых функций и памяти. Состояние памяти, согласно положительности корреляционной связи, определяло и субъективную оценку когнитивных функций (тест CFQ) в женской выборке на момент скрининга (см. табл. 4).

Заключение. Полученные результаты достоверно указывают на то, что при психологическом обследовании когнитивных функций лица среднего возраста с избыточной массой тела и ожирением обнаруживают признаки минимального когнитивного снижения. Эти изменения поддерживаются нарастанием личностной и реактивной тревожности. Изменение уровня общего холестерина и уровня ХС ЛПВП в крови оказывает влияние на качество когнитивных функций пациентов и усиливает тревожные переживания.

Литература

1. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study / M. A. Ward, C. M. Carlsson, M. A. Trivedi et al. // BMC Neurol. – 2005. – Vol. 5. – P. 23.

2. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study / R. A. Whitmer, E. P. Gunderson, E. Barrett-Connor et al. // BMJ. – 2005. – Vol. 330. – P. 1360.

3. *Чазов Е. И.* Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Е. И. Чазов // Тер. арх. – 2002. – № 9.– С. 5–8.

4. *Дамулин И. В.* Когнитивные расстройства Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств / И. В. Дамулин // Рус. мед. журн. – 2006. – № 9. – С. 658–664.

5. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study / M. F. Elias, P. K. Elias, L. M. Sullivan et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – Vol. 27. – P. 260–268.

6. Association of Cognitive Impairment with Serum Lipid/Lipoprotein among Chinese Nonagenarians and Centenarians Dement Ch.-Q. Huang, B.-R. Dong, H.-M. Wu et al. // Geriatr Cogn Disord. – 2009. – Vol. 27. – P. 111–116.

7. *Katzman R.* The world-wide impact of dementia: projections of prevalence and costs / R. Katzman, P. J. Fox // Epidemiology of Alzheimer's disease: from gene to prevention / eds. R. Mayeux, Y. Christen. – Heidelberg: Springer-Verlag, 1999. – P. 1–17.

8. Cholesterol in mood and anxiety disorders: review of the literature and new hypotheses / G. I. Papakostas, D. Ong r, D. V. Iosifescu et al. // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2004. – Vol. 14, № 2. – P. 135–142.

9. *Gorospe E. C.* The risk of dementia with increased body mass index / E. C. Gorospe, J. K. Dave // Age and Ageing. – 2007. – Vol. 36, № 1. – P. 23–29.

10. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease / D. Gustafson, E. Rothenberg, K. Blennow et al. // Arch. Int. Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 1524–1528.

11. Contribution of specific cognitive processes to executive functioning in an aging population / M. Lamar, A. B. Zonderman, S. Resnick // Neuropsychology. – 2002. – Vol. 16. – P. 156–162.

12. Higher Prevalence of Depressive Symptoms in Middle-Aged Men With Low Serum Cholesterol Levels / P. H. A. Steegmans, A. W. Hoes, A. A. A. Bak et al. // Psychosomatic Med. – 2000. – Vol. 62. – P. 205–211.

13. *Величковский Б. М.* Когнитивная наука: Основы психологии познания: в 2 т. / Б. М. Величковский. – Т. 2. – М.: Смысл: ИЦ «Академия», 2006. – С. 355–367.

14. *Величковский Б. М.* Когнитивная наука: Основы психологии познания: в 2 т. / Б. М. Величковский. – Т. 1. – М.: Смысл: ИЦ «Академия», 2006. – С. 319–334.

15. *Курц А.* Синдром мягкого когнитивного снижения / А. Курц // Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии / под ред. С. И. Гавриловой. – М., 1999. – С. 167–171.

16. Plasma HDL Levels Highly Correlate With Cognitive Function in Exceptional Longevity / A. Gil, G. Ilan, G. William et al. // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2002. – Vol. 57. – P. 712–715.

17. Heather Plasma Lipid Levels and Psychologic Characteristics in Men / D. S. Freedman, T. Byers, D. H. Barrett et al. // Amer. J. of Epidemiology. – 1999. – Vol. 141, № 6. – P. 507–517.

18. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / R. C. Petersen, J. C. Stevens, M. Ganguli et al. // Neurology. – 2001. – Vol. 56. – P. 1133–1142.

УДК 616.12-005.8:616.89

© Коллектив авторов, 2010

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ РЕСУРСЫ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

PSYCHOLOGICAL RESOURCES OF MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

Соловьева С. Л., Третьякова Н. С., Колеснеченко М. Г., Леонова И. А., Болдуева С. А., Гимгина А. А.

Solovieva S. L., Boldueva S. A., Leonova I. A., Tretyakova N. S., Kolesnechenko M. G., Gimgina A. A.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия
St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia

Данная работа посвящена исследованию психологических особенностей больных, перенесших инфаркт миокарда. Рассматриваются вопросы, связанные с наличием определенных качеств личности (психологическими ресурсами), которые помогают преодолевать стрессы и справляться с жизненными трудностями, а также компенсировать последствия психосоматического заболевания. Полученные данные могут использоваться для прогнозирования течения болезни, профилактики возможных осложнений заболевания, а также в целях более эффективной терапии и реабилитации. На основе результатов исследования могут быть сформулированы рекомендации по психологическому сопровождению пациентов, страдающих ИБС, направленные на формирование и активизацию психологических ресурсов, способствующих преодолению последствий и осложнений психосоматического заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, жизнестойкость, психологическая защита, копинг-стратегия.

This work is devoted research of the psychological features of patients with myocardial infarction. The questions connected with existence of certain qualities of the person (psychological resources) which help to overcome stresses are considered and to cope with vital difficulties, and as to compensate consequences of psychosomatic disease. The obtained data can be used for forecasting of a clinical course, preventive maintenance of possible complications of disease, and as with a view of more effective therapy and rehabilitation. On the basis of results of research recommendations about psychological support of the patients suffering ischemic heart disease, directed on formation and activization of the psychological resources promoting overcoming of consequences and complications of psychosomatic disease can be formulated.

Key words: myocardial infarction, hardiness, Life style index, coping strategy.

Введение. В современных условиях увеличивается нагрузка на эмоциональную сферу человека, повышаются требования к его адаптационным возможностям. Сердечно-сосудистые расстройства, вызываемые систематическими эмоциональными перегрузками, становятся все более значительными. В последние годы отмечается рост заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ), особенно среди лиц молодого и среднего возраста [1]. Несмотря на повсеместное снижение госпитальной летальности от ИМ, общая смертность от этого заболевания остается высокой, в течение первого года умирает около 10% больных, из них – более половины внезапно [2].

Известно, что определенные личностные особенности могут влиять как на возникновение заболевания, так и на его течение и исход, либо позволяя компенсировать последствия перенесенного инфаркта, либо способствуя повторной сердечно-сосудистой катастрофе [3–5]. При одинаковых показателях соматического состояния одна категория больных успешно справляется с последствиями заболевания, а другая – нет. Какие же психологические факторы позволяют переносить стрессовые ситуации и более успешно адаптироваться в период болезни?

Определенные психологические качества человека в настоящее время рассматриваются как психологические ресурсы, позволяющие более эффективно преодолевать стрессы и жизненные трудности. Когда человек пытается справиться с теми или иными проблемами, включаются, в частности, механизмы психической саморегуляции и психической адаптации – механизмы психологической защиты и копинг-механизмы. В современной отечественной психологии также предпринимаются попытки целостного осмысления личностных характеристик, ответственных за успешную адаптацию и совладание со стрессом [6, 7].

Феноменологию, отражающую различные аспекты личностного потенциала, в разных подходах в зарубежной и отечественной психологии обозначали такими понятиями, как воля, сила Эго, внутренняя опора, локус контроля, ориентация на действие, воля к смыслу и др. Наиболее полно, с точки зрения Д. А. Леонтьева, этому понятию в зарубежной психологии соответствует

понятие «жизнестойкость» (hardiness), введенное С. Мадди [8].

Теория Мадди об особом личностном качестве – «hardiness» – возникла в связи с разработкой им проблем творческого потенциала личности и регулирования стресса. С его точки зрения, эти проблемы наиболее логично связываются, анализируются и интегрируются в рамках разработанной им концепции «hardiness». Через углубление аттитюдов включенности, контроля и вызова (принятия вызова жизни), обозначенных как «hardiness», человек может одновременно развиваться, обогащать свой потенциал и совладать со стрессами, встречающимися на его жизненном пути.

Понятие «hardiness» отражает, с точки зрения С. Мадди и Д. Кошаба, психологическую живучесть и расширенную эффективность человека, а также является показателем, общей мерой психического здоровья [9]. Это качество дает возможность чувствовать себя значимым и достаточно ценным, чтобы полностью включаться в решение жизненных задач, несмотря на наличие стрессогенных факторов и изменений; мотивирует к поиску путей влияния на результаты стрессогенных изменений, в противовес «впаданию» в состояние беспомощности и пассивности; помогает человеку оставаться открытым окружающей среде и обществу. «Hardiness» состоит в восприятии личностью события жизни как вызова и испытания лично себе; это интегральная черта личности, установка на выживаемость в направлении личностного роста.

Цель исследования: изучение психологических особенностей, в том числе психологических ресурсов, у больных инфарктом миокарда.

Материалы и методы исследования. В ходе исследования обследованы 80 человек в возрасте от 40 до 65 лет. Основную группу составили 40 больных с инфарктом миокарда – 27 мужчин и 13 женщин, средний возраст 51,5±1,2 года. В контрольную группу вошли 40 человек (27 мужчин и 13 женщин, средний возраст 49,6±0,5 лет). Обследование больных ИМ проводилось в клинике кардиологии СПбГМА им. И. И. Мечникова. На момент сбора информации (10–14-й дни заболевания) все испытуемые находились на лечении в клинике с установленным диагнозом острого ИМ.

Представители контрольной группы после обследования и исключения ишемической болезни сердца (жалобы, физикальные данные, ЭКГ, тест с физической нагрузкой, показатели липидного спектра) были охарактеризованы как практически здоровые. Они также не состояли на учете в психиатрических диспансерах.

По поло-возрастному составу испытуемые основной и контрольной групп не различались.

В исследовании использовались следующие стандартизированные опросники и тесты.

1. Тест «Жизнестойкости», который представляет собой адаптацию опросника Hardiness Survey разработанного американским психологом Сальваторе Мадди, в России адаптирован Д. А. Леонтьевым и Е. И. Рассказовой [10]. Тест позволяет выявить меру способности личности выдерживать стрессовую ситуацию, сохраняя внутреннюю сбалансированность и не снижая успешность деятельности.

2. Методика «Индекс жизненного стиля» (ИЖС) (Life style index), авторы – R. Plutchik, H. Kellerman, H. Conte (1979), в России адаптирована Л. И. Вассерманом в 1990-х годах в Институте им. В. М. Бехтерева [11]. Методика определяет ведущие механизмы психологической защиты и общую степень их напряженности у испытуемых.

3. Гиссенский личностный опросник. Используется в психодиагностике для решения дифференциально-диагностических и психотерапевтических задач, разработан в 1968 г. коллективом немецких ученых на базе Психосоматической клиники Гиссенского университета. Адаптирован и переведен в Институте им. В. М. Бехтерева [12]. Тест используется для исследования личности и анализа социальных отношений.

4. Многоуровневый личностный опросник (МЛО) «Адаптивность» разработан Г. И. Маклаковым и С. В. Чермяниным (1993) [13]. Предназначен для изучения адаптивных возможностей индивида на основе оценки некоторых психофизиологических и социально-психологических характеристик, отражающих особенности психического и социального развития.

5. Методика для психологической диагностики копинг-механизмов (Тест Хейма). Методика адаптирована в лаборатории клинической психологии Психоневрологического института им. В. М. Бехтерева под руководством Л. И. Вассермана [14]. Тест предназначен для выявления копинг-стратегий.

Обработка экспериментальных данных проводилась с помощью методов математической статистики: корреляционного анализа Пирсона, метода определения достоверности статистических различий с использованием t-критерия Стьюдента и t-критерия Манна–Уитни. Интерпретация результатов математической обработки была основана на методах сравнения, анализа, сопоставления. Для обработки данных использовались компьютерные программы Excel-2003. Определение степени достоверности различий, полученных по тестам и опросникам средних показателей экспериментальной и контрольной выборок, осуществлено с использованием t-критерия Стьюдента и t-критерия Манна–Уитни.

Социально-демографические характеристики экспериментальной и контрольной групп представлены в табл. 1.

Таблица 1

Социально-демографические характеристики обследованных

№	Характеристика	Выборка			
		основная		контрольная	
		абс.	%	абс.	%
1	Пол				
	Мужской	27	67,5	27	67,5
	Женский	13	32,5	13	32,5
2	Возраст начала заболевания				
	40–48 лет	9	22,5	0	0
	49–57 лет	15	37,5	0	0
	58–65 лет	16	40	0	0
4	Образование				
	Среднее	9	22,5	18	45
	Среднее специальное	18	45	16	40
	Высшее	13	32,5	6	15
5	Должность				
	Руководящая	22	55	14	35
	Не руководящая	18	45	26	65
6	Семейное положение				
	Холост	11	27,5	10	25
	Женат/замужем	29	72,5	30	75
7	Дети				
	Есть	34	85	32	80
	Нет	6	15	8	20
8	Вредные привычки				
	Есть	19	47,5	17	42,5
	Нет	21	52,5	23	57,5
9	Кардиологические заболевания в семье				
	Есть	22	55	13	32,5
	Нет	18	45	27	67,5
10	Отдых/хобби				
	Пассивный	20	50	20	50
	Активный	20	50	20	50

Как видно из табл. 1, 45% больных имели среднее специальное образование, 32,5% – высшее и 22,5% – среднее образование, в то время как большинство пациентов контрольной группы (40%) имели среднее специальное, 15% – высшее и 45% – среднее образование. В 72,5% больных основной и 75% обследованных контрольной группы состояли в браке. Детей имели у 85% больных инфарктом и 80% здоровых людей. В основной и контрольной группах соответственно 55% и 35% обследованных занимали руководящие должности. Кардиологические заболевания в семье были у 55% больных инфарктом и 32,5% обследованных контрольной группы. Вредные привычки выявлялись у 47,5% обследованных основной и 42,5% контрольной группы. У 40% пациентов заболевание развилось в возрасте от 58 до 65 лет.

Психологические характеристики контрольной группы. Большинство психологических показателей практически здоровых лиц были в пределах нормы. Анализ результатов по тесту «Жизнестойкость» позволяет говорить о высоких показателях общей жизнестойкости (87,15±3,39) и ее сравнительно автономных компонентов: вовлеченности (38,82±1,42), контроля (31,45±1,46) и принятия риска (16,87±0,84). В целом испытуемые характеризовались как уверенные в себе люди; они получали удовольствие от собственной деятельности и ощущали, что сами выбирают свой путь, считая, что все, что с ними случается, способствует их развитию за счет знаний, извлекаемых из опыта, позитивного или негативного.

По результатам «Гиссенского личностного опросника» шкала социального одобрения (53±1,13) находилась на полюсе высоких значений и характеризовала испытуемых как уверенных в себе и в своей положительной социальной репутации, привлекательных, популярных, способных добиваться поставленной цели, уважения и высокой оценки других. Шкала настроения (44±0,87) характеризовала обследованных как редко испытывающих подавленность, не склонных к рефлексии и критическому отношению к себе. Можно говорить

о том, что личностные ресурсы, потенциал лиц контрольной группы позволяет им лучше приспосабливаться к факторам внешней среды, успешнее противостоять негативным воздействиям.

Психологические характеристики основной группы. В личностной структуре у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, наблюдалось (по данным 1-го уровня МЛО «Адаптивность») ярко выраженное депрессивное состояние со сниженным фоном настроения и неустойчивостью к психическим и физическим нагрузкам. Испытуемые были склонны ограничивать свои социальные контакты, тревожиться по любым причинам. Они оказались нерешительными и боязливыми в принятии решения, мнительными, готовыми к альтруистическим проявлениям, склонными к фантазированию. Соответственно были повышены средние значения шкал депрессии 2D (70,12±1,2), социальной интроверсии 10Si (67,7±1,09), психастении 7Pt (64,02±1,08), индивидуализма 8Sc (63,67±1,2).

Показатели общей жизнестойкости и ее компонентов в данной выборке были снижены (76,2±3,07). Больные инфарктом не могли успешно справляться со стрессовыми ситуациями, они чувствовали беспомощность и отвергнутость, ощущая себя вне жизни. Данные по методике «ИЖС» (значения шкал: реактивные образования (91±0,28), отрицание (84±0,49), проекция (64±0,44)) показали, что пациентам было свойственно отрицать фрустрирующие, вызывающие тревогу обстоятельства, не думать о психотравмирующих событиях, что позволяло возлагать вину за свои недостатки или промахи на кого-нибудь или что-нибудь. Исходя из данных по шкалам Гиссенского опросника: шкале социального одобрения (44±1,13), доминантности (59±0,86), контроля (54±0,74), настроения (47±1,04), открытости-замкнутости (56±0,72) и социальных способностей (57±0,94), больных инфарктом миокарда можно было охарактеризовать как уступчивых, терпеливых, педантичных, замкнутых и недоверчивых людей, не уверенных в своей популярности и привлекательности.

В группе больных инфарктом миокарда при проведении корреляционного анализа выявлена тесная обратная взаимосвязь между шкалой жалоб и шкалами: «вовлеченность» (–0,373 при $p \leqslant 0,05$), «контроль» (–0,365 при $p \leqslant 0,05$), «принятие риска» (–0,377 при $p \leqslant 0,05$) «общая жизнестойкость» (–0,447 при $p \leqslant 0,01$), а также со шкалами «поведенческой регуляции» (–0,608 при $p \leqslant 0,001$), «коммуникативного потенциала» (–0,537 при 0,001), «моральной нормативности» (–0,324 при $p \leqslant 0,05$) и «личностного адаптационного потенциала» (–0,621 при $p \leqslant 0,001$). Полученные данные позволяют предполагать, что после перенесенной сердечно-сосудистой катастрофы мобилизуются психологические ресурсы, и те из пациентов, у которых эти ресурсы развиты, успешнее преодолевают последствия заболевания. Развитость компонента «вовлеченность», который определяется как «убежденность в том, что вовлеченность в происходящее дает максимальный шанс найти нечто стоящее и интересное для личности», способствует более успешному совладению с трудными жизненными ситуациями. Пациенты с развитым компонентом контроля оказались более уверенными в себе и имели более высокую и стабильную самооценку. Они лучше взаимодействовали с окружающими, были менее подвержены депрессивному состоянию, более ориентированы на общение.

Таблица 2

Некоторые личностные характеристики обследованных (M±m)

Характеристика	Больные	Здоровые	p
Контроль (жизнестойкость)	27,32±1,37	31,45±1,46	0,05
Принятие риска (жизнестойкость)	12,95±0,83	16, 97±0,84	0,01
Общая жизнестойкость	76,2±3,17	87,15±3,39	0,05
ПР (МЛО «Адаптивность»)	2,35±0,18	3,02±0,26	0,05
МН (МЛО «Адаптивность»)	4,7±0,24	3,75±0,21	0,01
HS (МЛО «Адаптивность»)	58,45±1,36	50,47±1,11	0,001
Pt (МЛО «Адаптивность»)	64,02±1,08	56,9±1,51	0,01
Соц. одобрения (Гиссенский опросник)	25,5±1,13	29,42±1,14	0,05
Соц. способности (Гиссенский опросник)	21,07±0,94	18,7±0,71	0,05
Вытеснение (ИЖС)	3,8±0,37	4,85±0,39	0,05
Реактивные образования (ИЖС)	5,15±0,28	2,77±0,29	0,001

Сравнительный анализ личностных особенностей основной и контрольной групп показал, что существуют достоверные различия по следующим шкалам: контроля ($p \leqslant 0,05$), принятия риска ($p \leqslant 0,01$), общей жизнестойкости ($p \leqslant 0,05$), по тесту «Жизнестойкость» (рис. 1), а также по шкалам 1-го и 3-го уровня методики МЛО «Адаптивность», поведенческой регуляции ($p \leqslant 0,05$), моральной нормативности ($p \leqslant 0,01$), ипохондрии 1Hs ($p \leqslant 0,001$), психастении 7Pt ($p \leqslant 0,01$) (рис. 2, 3) и шкалам социального одобрения ($p \leqslant 0,05$) и социальных способностей ($p \leqslant 0,05$) «Гиссенского личностного опросника» (рис. 4).

Разница между обследованными выявлялась и по шкалам методики «ИЖС» – вытеснения ($p \leq 0,05$) и реактивных образований ($p \leq 0,001$) (рис. 5).

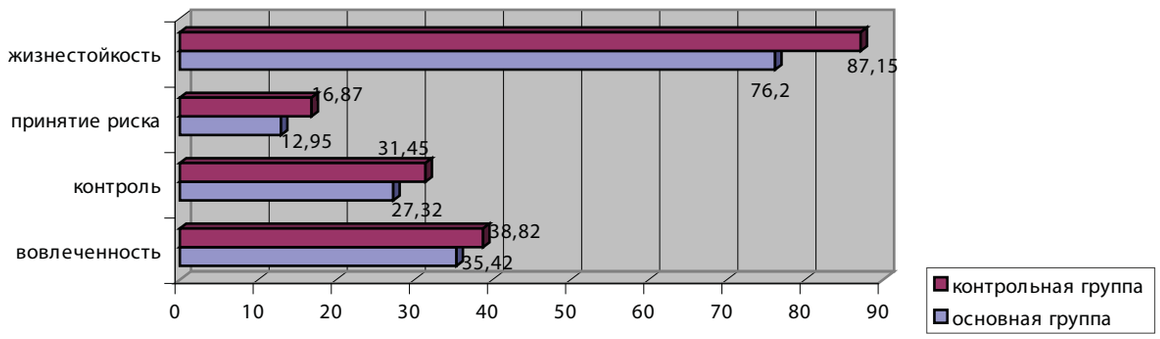


Рис. 1. Сравнение усредненных значений по методике «Жизнестойкость» у пациентов основной и контрольной групп

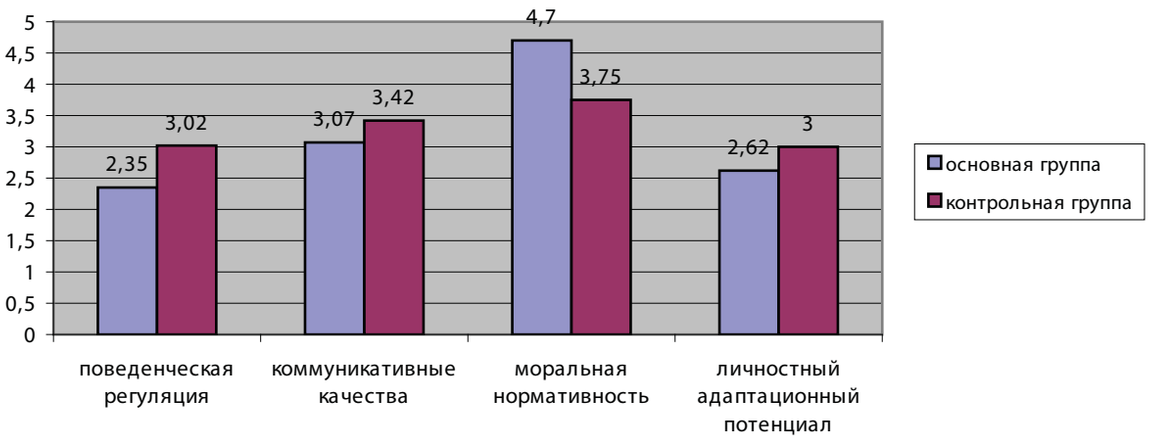


Рис. 2. Сравнение усредненных значений по 3-му и 4-му уровням методики МЛО «Адаптивность» у пациентов основной и контрольной групп

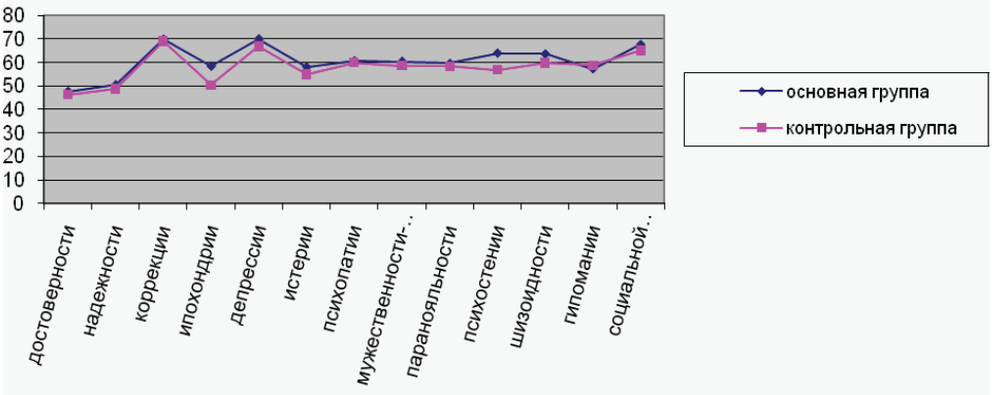


Рис. 3. Сравнение усредненных значений в Т-баллах по 1-му уровню методики МЛО «Адаптивность» у пациентов основной и контрольной групп

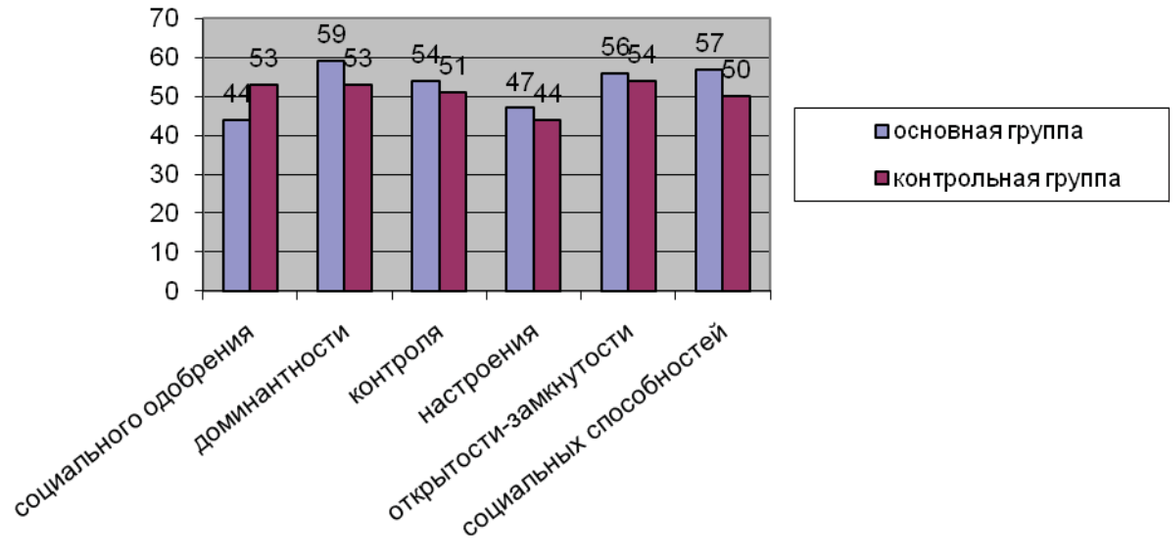


Рис. 4. Сравнение усредненных значений в Т-баллах по «Гиссенскому личностному опроснику» у пациентов основной и контрольной групп

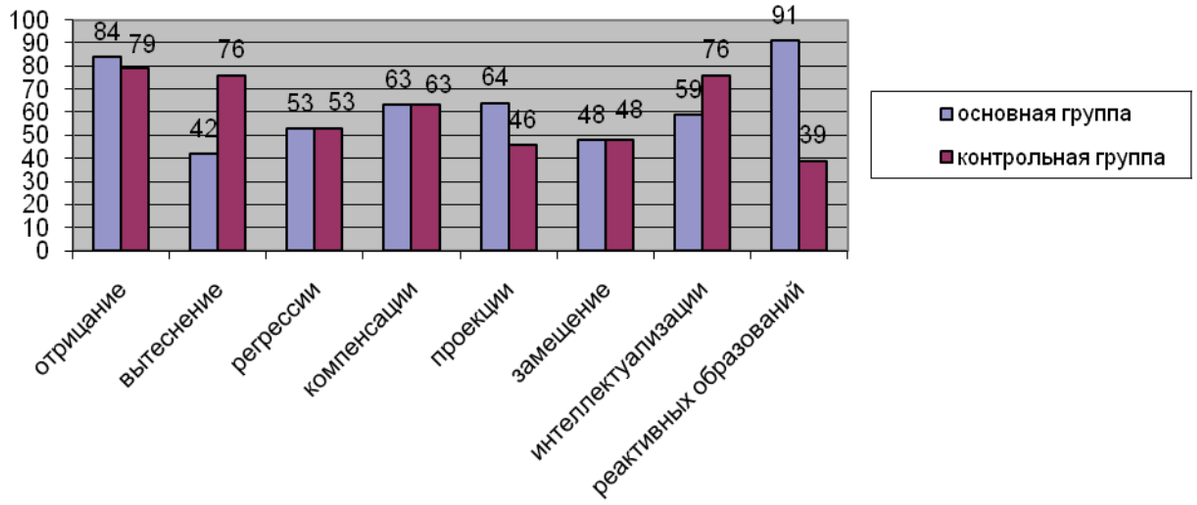


Рис. 5. Сравнение усредненных значений в Т-баллах по методике «Индекс жизненного стиля» у пациентов основной и контрольной групп

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что, по сравнению со здоровыми людьми, больные, перенесшие инфаркт миокарда, менее уверенны в себе, у них более низкая самооценка, они часто чувствуют себя беспомощными, неспособными повлиять на результат происходящего, а также не склонны к риску. Эти пациенты, по сравнению с контрольной группой, плохо справляются с внутренним напряжением, они мнительны, тревожны, считают себя непривлекательными, не очень общительны. В отличие от здоровых людей, у которых неприятные чувства и мысли чаще носят бессознательный характер, больные более склоны предотвращать выражение неприятных чувств путем преувеличенного развития противоположных стремлений.

Таким образом, в соответствии с результатами исследования, при работе с лицами, перенесшими инфаркт миокарда, необходимо учитывать наличие у них не только эмоционально-волевых деформаций, таких как эмоциональная лабильность, длительные депрессивные переживания, тревожность, отчужденность, но и определенные трудности, возникающие при взаимодействии с окружа-

ющими вследствие того, что больные склонны терять веру в себя, становиться пассивными и подозрительными.

Проведенное исследование показало также, что пациенты, обладающие таким личностным ресурсом, как жизнестойкость, успешнее справляются с возникшими стрессами, депрессивными состояниями и тревожностью, так как этот ресурс способствует активному преодолению трудностей. Жизнестойкость стимулирует заботу о собственном здоровье и благополучии (например, борьба с факторами риска, соблюдение режима лекарственной терапии и т. п.), за счет чего уменьшаются испытываемые напряжение и стресс, что является важным условием реабилитации больных, принесших инфаркт миокарда.

Выводы.

1. У больных инфарктом миокарда снижены характеристики жизнестойкости и личностного адаптационного потенциала, вследствие чего они не могут успешно справляться со стрессовыми ситуациями, испытывая беспомощность и отвергнутость.

2. Патохарактерологическая особенность пациентов – выраженное депрессивное состояние со сниженным фоном настроения и неустойчивостью к психическим и физическим нагрузкам. Больные инфарктом миокарда склонны также ограничивать свои социальные контакты, ориентируясь на общение в кругу друзей и знакомых.

3. Важной задачей при взаимодействии с данной категорией пациентов является помощь им в изменении психологических установок и поведения. Психопрофилактические и психокоррекционные мероприятия в ходе социально-психологической реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, должны быть направлены на развитие таких ресурсов, как жизнестойкость и личностный адаптационный потенциал.

Литература

1. *Оганов Р. Г.* Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 3. – С. 4–8.

2. *Fenton D. E.* Myocardial Infarction / D. E. Fenton. – URL: http://emedicine.medscape.com/article/759321-overview (дата обращения 24.06.2010)

3. *Смулевич А. Б.* Психическая патология и ишемическая болезнь сердца (к проблеме нозогений). Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология: сборник статей / А. Б. Смулевич; под ред. А. Б. Смулевича, А. Л. Сыркина. – М., 1994. – 192 с.

4. Психокардиология / А. Б. Смулевич, А. Л. Сыркин, М. Ю. Дробижев, С. В. Иванов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 779 с.

5. *Чернакова В. А.* Основные типы личности, предрасполагающие к развитию депрессии в постинфарктном периоде / В. А. Чернакова, Ю. В. Дроздовский // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 4. – С. 51–54.

6. *Леонтьев Д. А.* Личностное в личности: личностный потенциал как основа самодетерминации / Д. А. Леонтьев // Ученые записки кафедры общей психологии МГУ им. М. В. Ломоносова. Вып. 1 / под ред. Б. С. Братуся, Д. А. Леонтьева. – М.: Смысл, 2002. – С. 56–65.

7. *Маклаков А. Г.* Личностный адаптационный потенциал: его мобилизация и прогнозирование в экстремальных условиях / А. Г. Маклаков // Психологический журнал. – 2001. – Т. 22, № 1. – С. 16–24.

8. *Maddi S. R.* The hardy executive: Health under stress / S. R. Maddi, S. C. Kobasa. – Homewood, IL: Dow Jones-Irwin, 1984.

9. *Maddi S. R.* Hardiness and Mental Health/ S. R. Maddi, S. C. Kobasa // J. of Personality Assessment. – 1994. – Vol. 63, № 2. – P. 265–274.

10. *Леонтьев Д. А.* Тест жизнестойкости / Д. А. Леонтьев, Е. И. Рассказова. – М.: Смысл, 2006 – 63с.

11. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля / Л. И. Вассерман, О. Ф. Ерышев, Е. Б. Клубова. – СПб.: изд-во СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2005. – 50 с.

12. Гиссенский личностный опросник (Использование в психодиагностике для решения дифференциально-диагностических и психотерапевтических задач): методическое пособие. – СПб.: изд-во Психоневрологического института имени В. М. Бехтерева, 1993. – 22 с.

13. Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО-АМ) А. Г. Маклакова и С. В. Чермянина // Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие / под ред. и сост. Д. Я. Райгородский. – Самара, 2001. – С. 549–558.

14. *Набиуллина Р. Р.* Механизмы психологической защиты и совладания (определение, структура, функции, виды, психотерапевтическая коррекция): учебное пособие / Р. Р. Набиуллина, И. В. Тухтарова. – Казань, 2003. – 98 с.

УДК 613.6:677

© Коллектив авторов, 2010

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОРРЕКТОРА РЕМАКСОЛА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

THE EFFICACY OF METABOLIC CORRECTOR REMAXOL IN NONALCOCHOLYC STEATOHEPATITIS

[1]Стельмах В. В., [1]Радченко В. Г., [1, 2]Козлов В. К.

[1]Stelmakh V. V., [1]Radchenko V. G., [1,2]Kozlov V. K.

[1]Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова; Гепатобилиарный центр СЗФО для больных с заболеваниями печени и желчевыводящих путей, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Институт высоких медицинских технологий медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

[1]St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov;

[2]St. Petersburg State University, Russia

Оценка фармакотерапевтической эффективности, безопасности и переносимости инфузионного гепатопротектора Ремаксола в терапии больных с неалкогольным стеатогепатитом проводилась у 19 пациентов (8 мужчин и 11 женщин, средний возраст 52,4±12,2 года) с избыточной массой тела (ИМТ 30,5±3,7). Больные разделены на две сравнимые по всем показателям группы. Пациенты основной группы (n=10) в составе комплексной инфузионной терапии получали инфузионный гепатопротектор Ремаксол ежедневно внутривенно капельно по 400,0 мл 1 раз в сутки в течение 11 дней. Пациенты группы сравнения (n=9) получали Гептрал 400 мг, разведенный в 400 мл инфузионного 0,9% раствора натрия хлорида. Оценка эффективности препаратов проводилась на основании изучения динамики клинического течения заболевания с учетом основных симптомов и синдромов (астеновегетативного, диспепсического, холестатического синдромов, выраженности гепатомегалии и степени стеатоза печени по данным УЗИ с установлением степени стеатоза по классификации С. С. Бацкова (1995)), динамики лабораторных методов исследования, характеризующих функциональное состояние печени (выраженность синдромов цитолиза и холестаза, белоксинтетической функции печени), состояние липидного и углеводного обмена, функциональное состояние почек (по данным о скорости клубочковой фильтрации по MDRD).

После окончания курса инфузионной терапии в группе больных с НАСГ, получавших Ремаксол, зарегистрировано более существенное уменьшение показателей цитолиза и холестаза, у больных с диабетической нефропатией регистрировались увеличение скорости клубочковой фильтрации с 39,7±1,29 до 80,9±1,96 мл/мин, $p<0,05$; снижение уровня креатинина сыворотки крови с 133,5±3,35 до 78,0±6,7 ммоль/л. Применение Ремаксола оказывало положительное влияние на профиль липидов в сыворотке крови: наблюдалась достоверное снижение уровня триглицеридов, коэффициента атерогенности ($p<0,05$).

Стандартное лечение неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме должно включать назначение препаратов из группы метаболических корректоров с гепато- и нефропротективными свойствами, что способствует регрессии клинических симптомов НАСГ, биохимических показателей синдромов цитолиза и холестаза, дислипопротеидемии, хронической почечной недостаточности вследствие диабетической нефропатии.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, метаболические корректоры, Ремаксол.

Evaluation of pharmacotherapeutic efficiency, safety and tolerance of infusion hepatoprotector Remacsol in treatment patients with non-alcoholic steatohepatitis was made in 19 patients (8 men and 11 women, middle age 52.4±12.2) with excessive body weight (EBW 30.5±3.7). Patients were divided into two comparable in all parameters groups. Patients of the main group (n=10) received infusion hepatotrotector Remacsol daily intravenously 400.0 ml by drops once a day for 11 days. Patients of comparable group (n=9) received Heptral 400 mg dissolved in 400 ml 0.9% infusion solution of sodium chloride. Evaluation of the efficiency of the preparations was made on the basis of the analysis of dynamics of the disease clinical course taking into account the main symptoms and syndromes (asthenovegetative, dyspeptic, cholestatic syndromes, manifestation of hepatomegaly and liver steatosis degree according to USI with steatosis degree estimation following S.S.Batskov's classification (1995)), dynamics of laboratory methods of investigation characterizing liver functional state (manifestation of cytolysis and cholestasis syndromes, liver protein synthetic function), lipid and carbohydrate metabolism state, renal functional state (due to the data on glomerular filtrations rate by MDRD).

After the course of infusion therapy in NASH group of patients, receiving Remacsol, parameters of cytolysis and cholestasis were significantly reduces, in patients with diabetic nephropathy increased glomerular filtration rate from 39.7±1.29 to 80.9±1.96 ml/min, p <0.05 was registered; serum kreatinine level decreased from 133.5±3.35 to 78.0±6.7mmol/l. Remacsol use positively influenced serum lipid profile: significant decrease of triglyceride level, etherogenicity coefficient was observed (p <0.05).

Standard treatment of non-alcoholic fat liver disease in metabolic syndrome should include drugs of metabolic correctors group with hepato- and nephroprotective properties, which promote regression of NASH symptoms, biochemical parameters of cytolysis and a cholestasis syndromes, dyslipoproteidemia, chronic renal insufficiency due to diabetic nephropathy.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, metabolic correctors, Remacsol.

Введение. Понятие неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) охватывает спектр поражений печени, включающий жировую дистрофию или неалкогольный стеатоз (НАС), жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), развитие фиброза с возможностью прогрессии с исходом в цирроз печени. Диагноз НЖБП, прежде всего, требует исключения алкогольного анамнеза пациента [1, 2].

Ориентировочные подсчеты, выполненные в США, Японии, Италии позволяют констатировать, что НЖБП страдают от 3 до 58% (в среднем 23%) населения. Наиболее существенными факторами риска НЖБП являются ожирение, сахарный диабет 2-го типа и гипрелипидемия. Частота выявления ожирения при НЖБП варьирует от 30 до 100%, инсулиннезависимого сахарного диабета – от 10 до 75%, а гиперлипидемии – от 20 до 92%. С другой стороны, показано, что у лиц с индексом массы тела (ИМТ) 30 и более риск развития НЖБП возрастает в 4,6 раза [3]. Высок риск развития тяжелого течения НЖБП при ожирении и сахарном диабете 2-го типа (при сочетании этих двух заболеваний как с артериальной гипертензией, так и с гиперлипидемией правомочно использовать термин «синдром инсулинорезистентности» или «метаболический синдром» [4]. Сочетание инсулинорезистентности и выраженного ожирения является дополнительным фактором риска развития НЖБП: стеатоз печени при этом выявляется у 100% больных, у половины – стеатогепатит, у 19% – цирроз печени. Частота цирроза печени при НЖБП в популяции стран Западной Европы составляет 0,3%, что выше, чем при алкогольной жировой болезни печени [5].

Считается, что инсулинорезистентность и окислительный стресс играют большую роль в патогенезе НЖБП. В последние годы принята гипотеза «двух толчков», согласно которой комбинация генетических и приобретенных факторов способствует развитию инсулинорезистентности, а последняя вследствие увеличения липолиза и высвобождения свободных жирных кислот (СЖК) приводит к развитию стеатоза печени [6]. Важнейшим универсальным патогенетическим механизмом развития НАСГ на фоне жировой инфильтрации печени является перекисное окисление липидов (ПОЛ), эффектами которых объясняется основная часть наблюдаемых гистологических изменений [7]. Для развития НАСГ требуется некоторый дополнительный источник окислительного стресса («второй толчок»), способный инициировать ПОЛ, преодолевающий механизмы нормальной клеточной защиты и приводящий к появлению некрозов и вторичного воспаления. Инфильтрация жирными кислотами, а также избыточное образование продуктов ПОЛ способствуют прогрессированию фибротических процессов в печени.

НАСГ характеризуется широким распространением, серьезным прогнозом и имеет высокое клинико-социальное значение, что обусловливает поиск оптимальных методов лечения [8]. Лечение жировых поражений печени представляет собой пока еще не решенную проблему. В настоящее время отсутствуют лекарственные препараты с научно доказанным влиянием на метаболизм и выведение липидов из организма [9, 10]. Современные подходы к лечению направлены главным образом на устранение или ослабление факторов, ведущих к развитию НЖБП (похудание, коррекция гиперлипидемии и гипергликемии, отмена потенциально гепатотоксичных препаратов).

Альтернативным патогенетическим подходом в гепатологии является использование препаратов, восстанавливающих митохондриальную мембрану, липидный биослой мембраны клеток и окислительное фосфорилирование, а также модифицирующих клеточный обмен. В этой связи метаболическую композицию Ремаксол, обладающую антиоксидантным/антигипоксантным и цитопротекторным свойствами, можно рассматривать как перспективный гепатопротекторный метаболический корректор при НЖБП.

Новый комбинированный метаболический корректор Ремаксол представляет собой композицию янтарной кислоты (5,28 г), рибоксина (инозина) – 2,0 г; метионина – 0,75 г; никотинамида – 0,25 г.

Активным веществом препарата является янтарная кислота, оказывающая прямое мо-

дифицирующее воздействие на клеточный метаболизм. Благодаря этому происходит активирование аэробного гликолиза, а в условиях гипоксии увеличивается интенсивность окислительных процессов в цикле Кребса, возрастает внутриклеточный фонд макроэргических соединений (АТФ и креатинфосфата), обеспечивается переход глюкозы в гликоген, стабилизируется липидный обмен, повышается активность ферментов первой линии свободнорадикальной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ), стабилизируется уровень восстановленной части тиолдисульфидной антиоксидантной системы.

Метионин – незаменимая аминокислота, оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает цитопротекторным, детоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным и антифиброзирующим свойствами. Участвуя в биологических реакциях, донирует метильную группу в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран; в реакциях транссульфатирования является предшественником цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации).

Рибоксин – метаболическое средство, предшественник АТФ, оказывает антигипоксическое действие, принимает непосредственное участие в обмене глюкозы и способствует активации обмена при гипоксии; активирует метаболизм пировиноградной кислоты для обеспечения нормального процесса тканевого дыхания.

Никотинамид представляет простетические группы ферментов кодегидразы I и (НАД) и кодегидразы II (НАДФ), являющиеся переносчиками водорода и осуществляющие окислительно-восстановительные процессы.

Ремаксол как гепатопротектор прошел полный этап доклинического изучения и клинического исследования, рекомендован к применению в практическом здравоохранении при нарушении функциональной активности печени. Препарат оказывает антитоксическое, антихолестатическое и мембраностабилизирующее действие. В соответствии с данными многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования эффективности Ремаксола при хронических вирусных гепатитах, препарат не только активизирует окислительно-восстановительные процессы в гепатоцитах, снижая цитолиз (АЛТ, АСТ и ЛДГ), но и способствует уменьшению проявлений холестаза (ГГТП, ЩФ) [11].

Цель исследования: оценка фармакотерапевтической эффективности, безопасности и переносимости инфузионного гепатопротектора Ремаксол в терапии больных с неалкогольной жировой болезнью печени (неалкогольным стеатогепатитом) в комплексной терапии метаболического синдрома.

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических критериев для проверки гипотезы о различии в независимых и зависимых группах: U-критерий Манна – Уитни, парный t-тест Вилкоксона.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 19 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (неалкогольным стеатогепатитом): 8 мужчин и 11 женщин, средний возраст 52,4±12,2 года, с избыточной массой тела – ИМТ 30,5±3,7. Критерии исключения: вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, аутоиммунные гепатиты, гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова, анемия, сердечная недостаточность IV класса по NYHA, злокачественные новообразования, туберкулезная инфекция, декомпенсированный цирроз печени, терминальная ХПН, беременность и лактация и другие заболевания и состояния, способные затруднить оценку эффективности проводимой терапии.

Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее клинические, инструментальные, лабораторные методы. Обследуемые разделены на две сравнимые по всем показателям группы. Пациенты основной группы (10 человек) в составе комплексной инфузионной терапии получали инфузионный гепатопротектор **Ремаксол** ежедневно внутривенно капельно по 400,0 мл 1 раз в сутки, в течение 11 дней. Пациенты группы сравнения (9 человек) в составе комплексной инфузионной терапии получали лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного ведения **Гептрал** 400 мг, разведенный в 400 мл 0,9% инфузионного раствора натрия хлорида.

Оценка эффективности препаратов проводилась на основании изучения динамики клинического течения заболевания с учетом основных симптомов и синдромов (астеновегетативного, диспепсического, холестатического синдромов, выраженности гепатомегалии и степени стеатоза печени по данным УЗИ с установлением степени стеатоза по классификации С. С. Бацкова (1995)), динамики лабораторных методов исследования, характеризующих функциональное состояние печени (выраженность синдромов цитолиза и холестаза, белоксинтетической функции печени), состояние липидного и углеводного обмена, функциональное состояние почек (по данным скорости клубочковой фильтрации по MDRD).

Результаты исследования. Распределение больных по группам с учетом демографических данных и сопутствующей патологии представлено в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследуемых больных

Показатель	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=9)
Пол, м/ж, абс. (%)	4/6 (40/60)	4/5 (55,5/44,4)
Возраст, годы	55,0±10,4	54,0±12,1
ИМТ, кг/м^2	32,4±4,4	29,79±3,16
СД 2-го типа, абс. (%)	6 (60)	6 (66,67)
Нарушение толерантности к глюкозе, абс. (%)	4 (40)	2 (33,33)
Диабетическая нефропатия, ХПН, абс. (%)	2 (20)	2 (22,22)
Гиперхолестеринемия, абс. (%)	10 (100)	9 (100)
Гипертриглицеридемия, абс. (%)	5 (50)	4 (44,44)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	10 (100)	9 (100)
ИБС, абс. (%)	10 (100)	9 (100)

Большинство обследованных составили женщины, что не противоречит данным других исследователей, указывающих на более высокую встречаемость НАСГ у женщин. У всех пациентов НАСГ наблюдался в рамках метаболического синдрома, характеризующегося наличием артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), нарушением липидного и углеводного обмена. Сочетание НАСГ с сахарным диабетом 2-го типа зарегистрировано более чем у половины пациентов, при этом нарушение функции почек вследствие диабетической нефропатии наблюдалось у 20% основной группы и 22,22% группы сравнения.

Влияние на показатели цитолитического и холестатического синдромов. После окончания курса инфузионной терапии в группе больных с НАСГ, получавших Ремаксол, было зарегистрировано более существенное уменьшение показателей цитолиза и холестаза (рис. 1, 2).

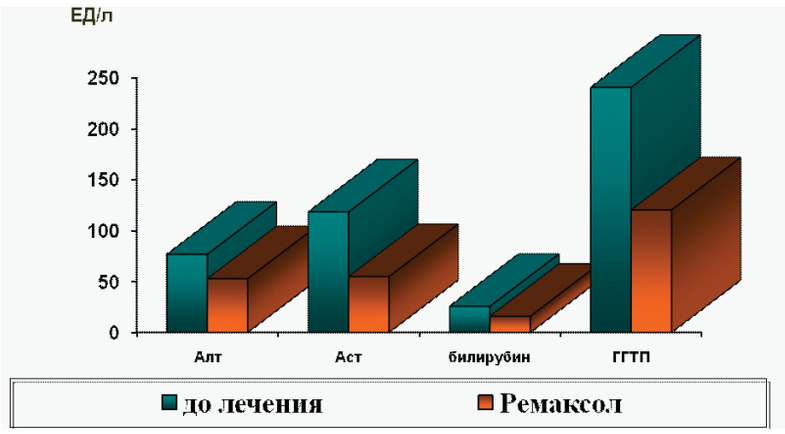


Рис. 1. Динамика биохимических показателей у больных с НАСГ на фоне терапии Ремаксолом

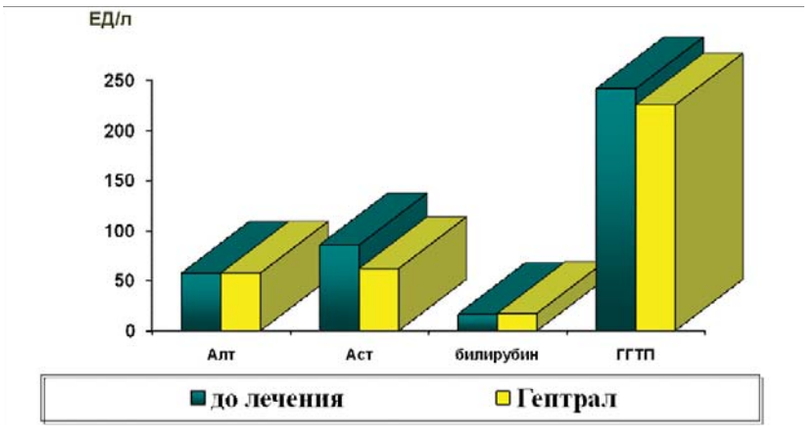


Рис. 2. Динамика биохимических показателей у больных с НАСГ на фоне терапии Гептралом

Влияние на азотовыделительную функцию почек. Исходно нарушение функции почек вследствие диабетической нефропатии выявлено у 4 из 19 (21,05%) больных с НАСГ. На фоне терапии Ремаксолом у пациентов с нормальными значениями скорости клубочковой фильтрации по данным MDRD происходило повышение этого параметра в рамках нормальных значений, а у больных с диабетической нефропатией и начальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН 1 ст.) регистрировалось восстановление фильтрационной функции почек (увеличение скорости клубочковой фильтрации с 39,7±1,29 до 80,9±1,96 мл/мин, p<0,05; снижение уровня креатинина в сыворотке крови (с 133,5±3,35 до 78,0±6,7 ммоль/л, p<0,05) (рис. 3).

Применение Ремаксола оказывало положительное влияние на профиль липидов в сыворотке крови (табл. 2). В частности, на фоне проводимого лечения наблюдалась достоверное снижение уровня триглицеридов (p<0,05), коэффициента атерогенности. Значимых изменений показателей липидного обмена в группе больных, получавших Гептрал, не зарегистрировано.

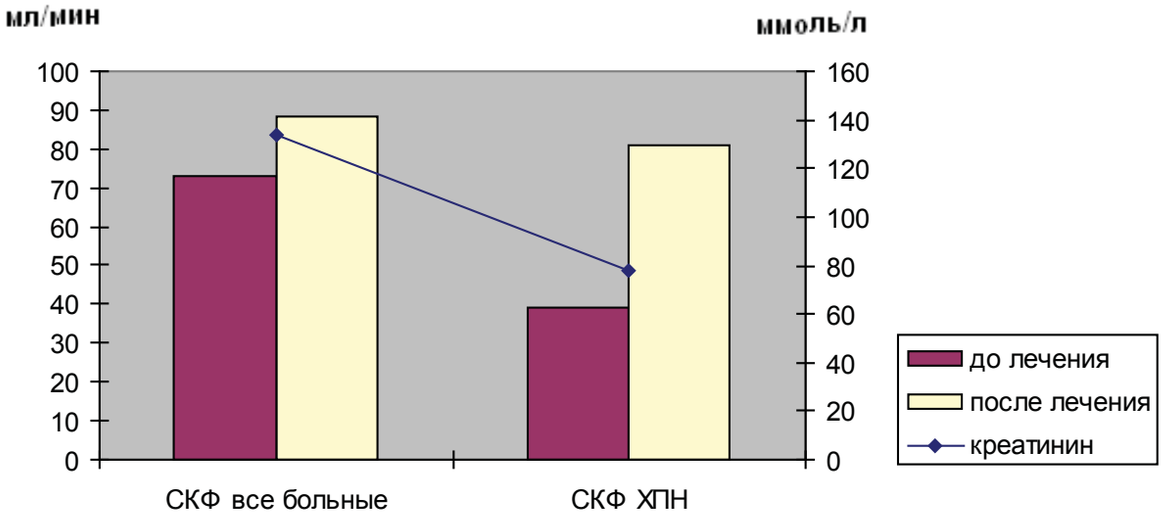


Рис. 3. Динамика фильтрационной функции почек по данным MDRD у больных с НАСГ на фоне лечения Ремаксолом

Таблица 2

Динамика показателей липидного обмена у пациентов с НАСГ на фоне лечения (M±m)

Показатель	1-я группа (n=10)		2-я группа (n=9)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Триглицериды, мкмоль/л	3,06±0,83	1,60±0,31*	2,61±0,81	2,90±1,05
Коэффициент атерогенности	4,38±0,90	3,11±0,51	5,21±0,73	4,07±0,63

*p<0,05.

Влияние на ультразвуковые признаки стеатоза печени. При оценке выраженности гепатомегалии, дистального затухания сигнала и степени стеатоза печени в группе больных, получавших Ремаксол, наблюдалась тенденция к более значительному изменению ультразвуковой картины печени на фоне проводимого лечения. Положительная динамика снижения степени стеатоза печени выражалась в уменьшении количества пациентов с 3–4-й степенью стеатоза и увеличении числа больных с 1–2-й степенью стеатоза.

Обсуждение результатов исследования. Ремаксол – гепатопротектор, прошедший полный этап доклинического изучения и клинического исследования, рекомендованный к применению в практическом здравоохранении при нарушении функциональной активности печени, проявил себя как препарат с антитоксическим, антихолестатическим, мембраностабилизирующим и нефропротективным действием. Применение Ремаксола у пациентов с НАСГ способствовало:

1) улучшению функционального состояния печени (снижение выраженности синдрома цитолиза, холестаза, уменьшению выраженности гепатомегалии, снижению степени стеатоза печени;
2) улучшению показателей липидного обмена у 80% больных: снижение уровня общего холестерина,триглицеридемии, уровня холестерина ЛПНП, коэффициента атерогенности;
3) нормализации функции почек у больных с диабетической нефропатией на стадии хронической почечной недостаточности I ст. (повышение скорости клубочковой фильтрации, уменьшение уровня креатинина сыворотки крови).

4) хронической почечной недостаточности вследствие диабетической нефропатии (повышение скорости клубочковой фильтрации, снижение уровня креатинина);
5) ультразвуковых признаков НАСГ (степени стеатоза, выраженности гепатомегалии).

Выводы. Применение Ремаксола у пациентов с НАСГ способствует улучшению функционального состояния печени и почек. Стандартное лечение неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме должно включать назначение препаратов из группы метаболических корректоров с гепато- и нефропротективными свойствами, что способствует регрессии:

1) клинических симптомов НАСГ (болевого абдоминального, диспепсического, астеновегетативного синдромов);
2) биохимических показателей синдромов цитолиза и холестаза;
3) дислипопротеидемии (снижение содержания общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, повышение уровня ЛПВП);
4) хронической почечной недостаточности вследствие диабетической нефропатии (повышение скорости клубочковой фильтрации, снижение уровня креатинина);
5 ультразвуковых признаков НАСГ (степени стеатоза, выраженности гепатомегалии).

Литература

1. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity / B. R. Bacon et al. // Gastroenterol. – 1994. – Vol. 107. – P. 1103–1109.

2. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig, T. R. Viggiano, D. B. McGill et al. // Mayo Clin. Proc. – 1980. – Vol. 55. — P. 434–438.

3. Epidemiology and risk factors for fatty liver / S. Bellentani et al. // Steatohepatitis (NASH and ASH), Kluwer Academic Publishers. – 2001. – Vol. 3. – P. 3–10.

4. Метаболический синдром / под ред. Г. Е. Ройтберга. – М.: МЕД-пресс-информ, 2007. – 227 с.

5. *Day C. P.* Pathogenesis of steatohepatitis. Best practice and research / C. P. Day // Clin.Gastroenterol. – 2002. – Vol. 146 (3). – P. 103–109.

6. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities / A. J. Sanyal, C. Campbell-Sargent, F. Mirshahi et al. // Gastroenterol. – 2001. – Vol. 120. – P. 1183–1192.

7. *Poli G.* Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress / G. Poli // Mol. Aspects. Med. – 2000. – Vol. 21 (3). – P. 49–98.

8. Nonalcoholic Fatty Liver Desease. A Feature of the Metabolic Syndrom / G. Marchesini, M. Brizi, G. Bianchi et al. // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 1844–1850.

9. *Богомолов П. О.* Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / П. О. Богомолов, Т. В. Павлова // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 31–39.

10. *Буеверов А. О.* Жирная печень: причины и последствия / А. О. Буеверов // Практикующий врач. – 2002. – №1. – С. 36–38.

11. Гепатопротективная активность Ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) / Т. В. Сологуб, Л. Г. Горячева и др. // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2009. – № 2 (31). – С. 1–8.

УДК 616/127-005

© Коллектив авторов, 2010

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ЛИПОПРОТЕИДОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF HIGH DENSITY LIPOPROTEINS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

[1]Уразгильдеева С. А., [2]Шатилина Л. В., [3]Васина Л. В., [1]Гуревич В. С.

[1]Urazgildeeva S. A., [2]Shatilina L. V., [3]Vasina L. V., [1]Gurevich V. S.

[1]Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, Санкт-Петербург, Россия;
[2]Клиника НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия;
[3]Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, Россия
[1]St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia;
[2]Center of Atherosclerosis and Lipid Disorders, Russia

Пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), или гипоальфахолестеринемия, является одним из критериев метаболического синдрома, а кроме того – значимым фактором риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Антиатерогенные свойства ЛПВП реализуются главным образом за счет антиоксидантных свойств этого липопротеида, препятствующих окислению липопротеидов низкой плотности

(ЛПНП). Целью исследования было изучение особенностей дислипидемии и антиоксидантной активности сыворотки крови у больных ИБС и проявлениями метаболического синдрома.

Методы: у 126 больных ИБС определяли липидный спектр, титр антител к окисленным ЛПНП методом иммуноферментного анализа (ИФА), общую антиоксидантную активность (ОАА) сыворотки крови.

Результаты: больные ИБС с метаболическим синдромом характеризовались более низкими показателями антиоксидантной защиты и пониженным уровнем ХС ЛПВП. Были выявлены корреляционные связи между показателем антиоксидантной защиты, уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности и титром антител к окисленным липопротеидам низкой плотности. Особенностью больных ИБС с метаболическим синдромом было отсутствие корреляционных связей между этими показателями.

Выводы: полученные результаты свидетельствуют о нарушении антиоксидантной функции ЛПВП у больных ИБС с проявлениями метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, антиоксидантная активность сыворотки, гипоальфахолестеринемия, липопротеиды высокой плотности, антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности.

Hypoalphacholesterolemia is known to be a characteristic feature of metabolic syndrome and ischemic heart disease (IHD) as well. Antiatherogenic properties of high-density lipoproteins (HDL) are realized due to their antioxidative activity. The aim of the study was to estimate the features of lipid disorders and antioxidative activity in patients with IHD and metabolic syndrome.

Methods: blood samples from 126 patients with IHD were analyzed. Total serum cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol levels were evaluated. Low-density lipoproteins (LDL) cholesterol was calculated according to the M. Friedewald's formula. Titer of antibodies to oxidized LDL and total antioxidative serum activity (TAA) were measured.

Results: TAA and HDL low levels were found in patients with IHD and metabolic syndrome. Strong correlation between antioxidative activity, HDL level and antibodies to the oxidized LDL was revealed. Lack of such associations was characteristic for patients with ischemic heart disease and metabolic syndrome.

Conclusion: HDL antioxidative activity disorder was revealed in patients with IHD and metabolic syndrome.

Key words: Metabolic syndrome, antioxidative activity, hypoalfacholesterolemia, high density lipoproteins, antibodies to oxidized low density lipoproteins.

Введение. В соответствии с рекомендациями ВНОК основанием для диагностики метаболического синдрома является наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев. К числу последних относят артериальную гипертензию, повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПНП), нарушение толерантности к глюкозе [1]. Необходимо отметить, что из всех представленных дополнительных критериев уровень ХС ЛПВП является наиболее постоянным. Кроме того, гипоальфахолестеринемия является одним из причинных факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Антиатерогенные свойства ЛПВП реализуются главным образом за счет антиоксидантных свойств этого липопротеида, препятствующих окислению ЛПНП [2, 3].

Цель исследования: изучение особенностей дислипидемии и антиоксидантной активности сыворотки крови у больных ИБС с проявлениями метаболического синдрома.

Материалы и методы исследования. Обследованы 126 больных ИБС, диагноз заболевания устанавливался на основании данных анамнеза, осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Средний возраст обследованных составил 62,77±0,873 года. По результатам опроса у больных регистрировались факторы риска ИБС. Всем пациентам проводилось измерение роста, массы тела, окружности талии и рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле G. Brey (1978). У 25 обследованных, т. е. почти в 20% случаев, диагностирован сахарный диабет 2-го типа. Большинство обследованных (102 человека) страдали гипертонической болезнью. Наследственная отягощенность по ИБС отмечена у 42 человек. Курили 38 из обследованных больных ИБС.

Забор крови для исследования осуществлялся утром после 12-часового голодания. Определение липидного спектра выполняли колориметрическим ферментативным методом на биохимическом анализаторе «RX-IMOLA» («RANDOX», Великобритания). Титр антител к окисленным ЛПНП (АТ к окЛПНП) определяли методом ИФА с использованием тест-системы «IMMCO Diagnostics» (США). Результаты выражали в условных ферментативных единицах Е/мл.

Для комплексной оценки про- и антиоксидантной системы использовался метод определения общей антиоксидантной активности (ОАА), предложенный Е. И. Кузьминой и соавт. в 1983 г. Об интенсивности ПОЛ судили по способности сыворотки к образованию свободных радикалов, определяемой методом индуцированной хемилюминесценции по значению интенсивности (Iхл) и светосуммы свечения (Sхл). Протекающий процесс регистрировали в течение 30 секунд на установке БХЛ-06. Iхл и Sхл выражали в тыс. импульсов за 30 секунд, ОАА рассчитывали как отношение Sхл к Iхл [2].

Статистическая обработка результатов выполнялась на ПЭВМ с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Microsoft Excel, Statistica, v.7.0).

Результаты и их обсуждение. У 91 (72%) больного выявлена избыточная масса тела, т. е. ИМТ был выше 25,0 кг/м^2, из них у 26 (20,6%) человек ИМТ превышал 30 кг/м^2, что позволило установить у них диагноз ожирения. В зависимости от величины ИМТ больные были разделены на три подгруппы: с нормальной массой тела, избыточной и с ожирением. Больных ИБС с нормальной массой тела (ИМТ до 25 кг/м^2) было 35. 26 больных страдали ожирением (ИМТ более 30,0 кг/м^2). Самую большую подгруппу (65 человек) составили больные с избыточной массой тела (ИМТ от 25,0 до 30,0 кг/м^2).

В соответствии с задачами исследования у всех больных определяли липидный спектр, титр АТ к окЛПНП и ОАА как показатель выраженности антиоксидантной защиты. Необходимо отметить, что ни по одному из параметров статистически значимых различий между подгруппами не получено. Однако наблюдалась тенденция к снижению уровня ХС ЛПВП у пациентов с ожирением по сравнению с больными ИБС с нормальной массой тела (1,077±0,209 ммоль/л против 1,133±0,046 ммоль/л соответственно). В подгруппе больных с ожирением гипоальфахолестеринемия выявлена у 69%, а среди больных ИБС с нормальной массой тела – только у 43% (различия достоверны, p<0,005). Титр АТ к окЛПНП был несколько выше у больных с ожирением в сравнении с тем же показателем у больных ИБС с нормальной массой тела (21,292±2,492 Е/мл против 17,532±1,218 Е/мл). Уровень ОАА был наибольшим у больных ИБС с нормальной массой тела (12,691±0,309), несколько ниже у больных с избыточной массой тела (12,492±0,208), а минимальным – у пациентов с ожирением (12,048±0,345).

Значимые различия между подгруппами были выявлены при анализе факторов риска ИБС с использованием критерия Wald–Wolfowitz. Как представлено в табл. 1, практически по всем факторам риска больные с ожирением достоверно отличались от пациентов с нормальной массой тела. Так, у больных с ИМТ выше 30 кг/м^2 достоверно чаще, чем у пациентов с нормальной и даже избыточной массой тела, регистрировались случаи наследственной отягощенности по ИБС и гипертоническая болезнь. При этом ИБС у больных с ожирением развивалась в среднем на 3 года раньше, чем у лиц с нормальной массой тела. Сахарный диабет у больных с ожирением выявлялся в 34,9% случаев, т. е. более чем в 2 раза чаще, чем у больных ИБС с нормальной (14,3%) и избыточной массой тела (16,%). Курящих оказалось больше в подгруппе больных ИБС с нормальной массой тела – 37,1%. Это было достоверно больше, чем в подгруппах больных с избыточной массой тела (29,2%) и с ожирением (23,1%).

Таблица 1

Факторы риска ИБС у обследованных больных в зависимости от величины индекса массы тела

Показатель	Больные с ИМТ до 25 кг/м^2 (n=35)	Больные с ИМТ от 25,0 до 30,0 кг/м^2 (n=65)	Больные с ИМТ выше 30,0 кг/м^2 (n=26)
Возраст, годы (M±m)	63,743±1,917	62,892±1,051	61,743±2,132
Возраст начала ИБС, годы (M±m)	56,914±1,331	54,923±1,013	53,460±1,746
Наследств. отягощенность по ИБС, абс./частота	10/0,285	21/0,323*	11/0,423*¤
Курение, абс./частота	13/0,371	19/0,292*	6/0,231*¤
Гипертоническая болезнь, абс./частота	27/0,771	53/0,815	22/0,846*¤
Сахарный диабет, абс./частота	5/0,143	11/0,169*	9 /0,349*¤
Гипоальфахолестеринемия, абс./частота	15/0,429	30/0,461*	18/0,692*¤
Гипертриглицеридемия, абс./частота	16/0,457	32/0,492*	17/0,654*¤

* Достоверные различия с больными ИБС с нормальной массой тела (непараметрический критерий Wald–Wolfowitz, p<0,005); ¤ достоверные различия между больными с избыточной массой тела и ожирением (непараметрический критерий Wald-Wolfowitz p<0,005).

Выполнение корреляционного анализа позволило установить, что уровень ХС ЛПВП в общей группе больных ИБС связан с ОАА положительной корреляционной связью (r=0,2804, p=0,031), а с уровнем АТ к окЛПНП – отрицательной (r= 0,2801, p=0,033). После деления всех больных ИБС на подгруппы в зависимости от величины ИМТ оказалось, что подобная корреляционная зависимость сохраняется у больных с ИМТ до 30,0 кг/м^2. Так, у пациентов с ИМТ в пределах нормальных значений прослеживалась высокодостоверная положительная связь между уровнем ХС ЛПВП и ОАА (r=0,5789, p=0,0001). В группе больных с избыточной массой тела и ИМТ не более 30,0 кг/м^2, уровень ХС ЛПВП был также связан с ОАА прямой корреляционной зависимостью (r=0,4317, p=0,001), а с титром АТ к окЛПНП – обратной (r=−0,2772, p=0,025). У пациентов с ожирением подобных взаимосвязей между этими параметрами не прослеживалось.

Проблемы патогенеза, диагностики и лечения метаболического синдрома вызывают повышенный интерес врачей многих специальностей, и прежде всего кардиологов. Обусловлено это тем, что проявления метаболического синдрома являются значимыми факторами риска ИБС и приво-

дят к более раннему развитию заболевания, что и было продемонстрировано в нашем исследовании. При этом у больных с ИМТ более 30 кг/м^2, т. е. с ожирением, закономерно чаще встречались гипертоническая болезнь, гипоальфахолестеринемия и сахарный диабет. Таким образом, большинство пациентов этой подгруппы страдали метаболическим синдромом. У этих больных также чаще отмечались случаи наследственной отягощенности по ИБС. В то же время среди них было меньше курящих, по сравнению с подгруппой больных ИБС с нормальной массой тела. В этой подгруппе, где процент курящих был выше, выявлены более высокие значения ОАА, несмотря на то, что хроническая гипоксия у курящих лиц закономерно приводит к активации ПОЛ и снижению антиоксидантной защиты [4]. Этот факт косвенно свидетельствует о существенной роли метаболических расстройств в снижении ОАА, выявленной у больных ИБС с ожирением.

В соответствии с аутоиммунной концепцией атеросклероза, атерогенное действие присуще не нативным, а модифицированным ЛПНП, обладающим к тому же аутоантигенными свойствами. Причиной появления у ЛПНП аутоантигенных свойств и последующей продукции АТ к окЛПНП чаще всего является их модификация вследствие активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) или недостаточно функционирующей системы антиоксидантной защиты [5]. В то же время именно оксидативный стресс, наряду с инсулинорезистентностью, рассматривают в последнее время в качестве одного из ведущих патогенетических механизмов развития метаболического синдрома [6, 7]. В связи с этим представляется вполне закономерным обнаружение снижения антиоксидантной защиты, проявляющегося в более низких показателях ОАА у обследованных нами больных ИБС с ожирением. Сходные данные получены в исследованиях A. Isogawa и соавт., обнаруживших отрицательную корреляцию между активностью супероксиддисмутазы – фермента антиоксидантной защиты, и такими компонентами метаболического синдрома, как ИМТ, уровень артериального давления, триглицеридов и глюкозы в сыворотке крови [8].

С другой стороны, как было показано в наших более ранних работах, а также в исследованиях и обзорах других авторов, ЛПВП обладают способностью препятствовать окислению ЛПНП в экспериментах *in vitro* и *in* vivo [2, 3]. Пониженное содержание ЛПВП в условиях активации ПОЛ может приводить к повышенному окислению ЛПНП и, как следствие, повышенной выработке АТ к окЛПНП. Данная зависимость была продемонстрирована нами в группах больных ИБС с нормальной и повышенной массой тела. У больных с ожирением взаимосвязь между этими параметрами не прослеживалась; это может указывать на срыв механизма защитного действия ЛПВП в условиях повышенной активации ПОЛ и угнетения антиоксидантной защиты, что проявляется снижением показателя ОАА. Эта точка зрения подтверждается серьезным исследованием B. Hansel и соавт., показавших значительное угнетение антиоксидантной функции ЛПВП у больных с метаболическим синдромом [9].

Заключение. Таким образом, больные ИБС с метаболическим синдромом характеризовались более низкими показателями антиоксидантной защиты и пониженным уровнем ХС ЛПВП. В группе больных ИБС с ожирением отсутствовали корреляционные связи между ХС ЛПВП, ОАА и титром АТ к окЛПНП, что свидетельствует о нарушении антиоксидантной функции ЛПВП.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации / под ред. Р. Г. Оганов и др. – 2-е изд. – М., 2009. – С. 106–143.

2. *Assvan G.* Atheroprotective effects of high density lipoproteins / G. Assvan, J. R. Nofer // Ann. Rev. Med. – 2003. – Vol. 54. – P. 321–341.

3. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo / A. N. Klimov, V. S. Gurevich, A. A. Nikiforovf et al. // Atherosclerosis. – 1993. – Vol. 100. – P. 13–18.

4. *Уразгильдеева С. А.* Курение как фактор риска ИБС: влияние на содержание холестерина в циркулирующих иммунных комплексах и интенсивность перекисного окисления липидов / С. А. Уразгильдеева, Л. В. Шатилина // Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 3. – С. 23–24.

5. Recognition of oxidized low density lipoprotein by the scavenger receptor of macrophages results from derivatization of apolipoprotein B by products of fatty acid peroxidation / U. P. Steinbrecher, M. Lougheed, W. C. Kwan, M. Dirks // J. Biol. Chem. – 1989. – Vol. 264 (26). – P. 15216–15223.

6. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unigying hypothesis / I. Grattagliano, P. Portincasa, A. Moschetta, G. Palasciano // J. Nutr. Biochem. – 2008. – Vol. 19. – P. 491–504.

7. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress / T. Hoops, D. Noto, G. Caimi, M. R. Averna // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2010. – Vol. 20. – P. 72–77.

8. Serum superoxide dismutase activity correlates with the components of metabolic syndrome or carotid artery intima-media thickness /A. Isogava, M. Yamakado, M. Yano, T. Shiba // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2009. – Vol. 86. – P. 213–218.

9. Metabolic Syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity / B. Hansel, Ph. Giral, E. Nobecourt et al. // J. Clin. Endocrin. Metabolism. – 2004. – Vol. 89. – P. 4963–4971.

10. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценок свободнорадикальных реакций в биологических субстратах / Е. И. Кузьмина, А. С. Нелюбин, М. К. Щенникова // Биохимия и биофизика микроорганизмов. – 1983. – С. 41–48.

УДК 616-008.9:616.9

© Коллектив авторов, 2010

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

METABOLIC SYNDROME AND INFECTIOUS DISEASE RELATIONSHIP

Успенский Ю. П., Захаренко С. М., Фоминых Ю. А.

Uspensky Yu. P., Zakharenko S. M., Fominykh Yu. A.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia; Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Представлен обзор современных иностранных исследований, посвященных поиску взаимосвязи различных инфекционных заболеваний и метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, инфекционные заболевания.

The article reviews modern foreign researches devoted to the interrelation of infectious disease and metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, infectious diseases.

Введение. Актуальность изучения метаболического синдрома и факторов, обусловливающих его возникновение и прогрессирование, связана с широкой распространенностью данной патологии. В медицинской литературе часто встречаются различные, а порой и противоречивые точки зрения авторов по вопросу оценки влияния различных инфекционных агентов на генез различных заболеваний. Далее представлен обзор современных статей иностранных авторов о взаимосвязи различных инфекционных агентов и метаболического синдрома.

Метаболический синдром относится к группе факторов риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Многие исследователи отождествляют его с синдромом X. Однако это не совсем верно. В 2000 г. врач Джеральд Ривен впервые описал синдром X в своей книге под названием «Синдром X: преодоление тихого убийцы, который может дать Вам сердечный приступ», объединившей информацию за последние шестьдесят лет [1]. Автор также описал состояние инсулинорезистентности. В отличие от метаболического синдрома, Дж. Ривен не включал в понятие синдрома X тучность, считая ее следствием данного патологического состояния [2].

Известно, что ключевыми моментами в патогенезе метаболического синдрома являются устойчивость к инсулину и уровень кортизола. Данный гормон часто называют «противорегулирующим», так как он является противоположным по «регулирующему» действию инсулина. Любое увеличение уровня кортизола вызывает соответствующее повышение устойчивости к инсулину, т. е. инсулинорезистентности.

Важную роль в повышении уровня кортизола в крови пациентов играет хронический стресс. Также интересен факт появления информации о несколько неожиданных взаимоотношениях между рядом инфекционных заболеваний и различными аспектами метаболического синдрома, что подтверждается значительным количеством выполненных за последнее время исследований. Параллельно проводятся исследования по изучению механизмов, лежащих в основе данных взаимодействий.

Ниже схематично представлены данные, показывающие возникновение устойчивости к инсулину и метаболического синдрома вследствие хронических инфекций и наличия постоянного стресса (схема 1).

Рассмотрим ряд инфекционных агентов, способствующих формированию метаболического синдрома, которые наиболее изучены в настоящий момент.

J. Zhu и соавт. (2000) описывали, что у пациентов с наличием вирусов простого герпеса (HSV-1, HSV-2), цитомегаловирусов (CMV), вирусов гепатита А (ВГА) и инфекции *Helicobacter pylori*, а также высоким уровнем С-реактивного белка увеличен относительный риск возникновения заболеваний коронарных артерий [3].

W. M. El-Sadr и соавт. в 2005 г. отметили, что у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) наблюдаются различные метаболические



Схема 1. Возникновение устойчивости к инсулину и метаболического синдрома вследствие хронических инфекций и постоянного стресса

отклонения, включая устойчивость к инсулину, липодистрофию и дислипидемии. Ранее данные изменения связывали с проведением активной антиретровирусной терапии данного заболевания, хотя метаболические нарушения определяются до начала лечения [4]. За последние годы получены доказательства, которые продемонстрировали, что ответ ВИЧ в Т-клетках без влияния противовирусных препаратов или других факторов, может стимулировать синтез новых клеточных ферментов и белков, способствующих увеличению количества жирных кислот, липопротеинов низкой плотности, окисляют липиды, разрегулируют их метаболизм и транспорт. Таким образом, происходит непосредственное воздействие на синтез, транспорт и метаболизм липидов [5, 6].

В 2007 г. было выполнено исследование Гермес по определению частоты метаболического синдрома среди ВИЧ-положительных пациентов. Распространенность метаболического синдрома составила 12,3%. Исходя из полученных результатов, авторы предположили, что ВИЧ-инфекция связана с метаболическим синдромом [7].

По результатам поперечного популяционного исследования, выполненного I. Nabipour и соавт. (2006), выявлена существенная положительная корреляция различных параметров, определяющих метаболический синдром, и хроническую инфекцию *Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori*, CMV и HSV-1 [8].

Другой пример доказанной взаимосвязи инфекционного агента и метаболических нарушений – определенные генотипы вируса гепатита С (HCV), которые через различные механизмы приводят к инсулинорезистентности, стеатозу, фиброзу, апоптозу и гепатоцеллюлярной карциноме. В литературе описаны предположения, что HCV вызывает изменения в гликолизе и цикле трикарбоновых кислот, в результате чего происходят компенсационные изменения метаболизма, нацеленные на поддержание гомеостаза энергии и жизнеспособности клетки во время вирусного ответа и увеличения клеточного напряжения [9].

Белки HCV генотипа 1 у пациентов связываются с митохондриями и эндоплазматической сетью и продвигают окислительное напряжение. В результате появляются сигналы, вовлекающие p38 активизированную митогеном киназу и активизируется ядерный транскрипционный фактор, который играет ключевую роль в производстве цитокинов, фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора роста опухоли-β. TNF-α запрещает функцию оснований рецептора инсулина и уменьшает выражение транспортера глюкозы и липазы липопротеина в периферических тканях, которые ответственны за инсулинорезистентность [10].

Эпидемиологические данные указывают на высокий риск развития устойчивости к инсулину и, в конечном счете, сахарного диабета у пациентов с хроническим вирусом гепатита С. Возникающий стеатоз, ведущий к метаболическому стеатозу, близко связан с резистентностью к инсулину у пациентов с генотипом 1 HCV вследствие экспрессии генов и деятельности стеринрегулирующего связывающего элемента белка 1 и пероксисомактивизированного распространителя γ-рецептора, в свою очередь, увеличивающего транскрипцию генов синтеза жирной кислоты, в то время как генотип 3 данной вирусной инфекции способствует появлению вирусного стеатоза [11–13].

Таким образом, вирус гепатита С расценивается как не простая вирусная инфекция, а сложный инфекционный агент, приводящий к инсулинорезистентности и метаболическому синдрому [14].

Кроме того, необходимо отметить важную функцию бактериальной инфекции, особенно микробиоты кишки, в возникновении тучности и метаболических нарушений. В настоящий момент наиболее изучена роль «подобных потере» рецепторов (TLR) и «подобных поклону» рецепторов (NLR) в патогенезе воспалительных заболеваний [15, 16]. Недавние результаты исследований указывают, что TLR в пораженных воспалением тканях способны вызывать перекрестную реакцию между иммунными системами (особенно макрофаги, нейтрофилы) и различными метаболическими реакциями организма [17, 18].

P. D. Cani и соавт. (2005) [19–24] выдвинули гипотезу, что бактериальные липополисахариды грамотрицательных бактерий микробиоты кишки способствуют развитию метаболического синдрома.

Рядом исследований было продемонстрировано, что рецептор липополисахаридов на грамотрицательных бактериях TLR4 вовлечен в индукцию цитокинов в макрофагах, адипоцитах и печени [18]. Рецепторы TLR4 также активизируются в ответ на свободные жирные кислоты, которые, как известно, играют ключевую роль в этиологии инсулинорезистентности.

По результатам исследования на мышах было выявлено, что рецепторы TLR5, узнающие флагеллин (мономер белка, составляющий нить бактериальных жгутиков, найденных практически на всех подвижных бактериях), вызывают гиперфагию и способствуют формированию признаков метаболического синдрома, включая гиперлипидемию, инсулинорезистентность, гипертонию и ожирение [25].

J. K. DiBaise и соавт. (2008) [19] описали взаимосвязь кишечной микрофлоры и метаболического синдрома, представленную на схеме 2.

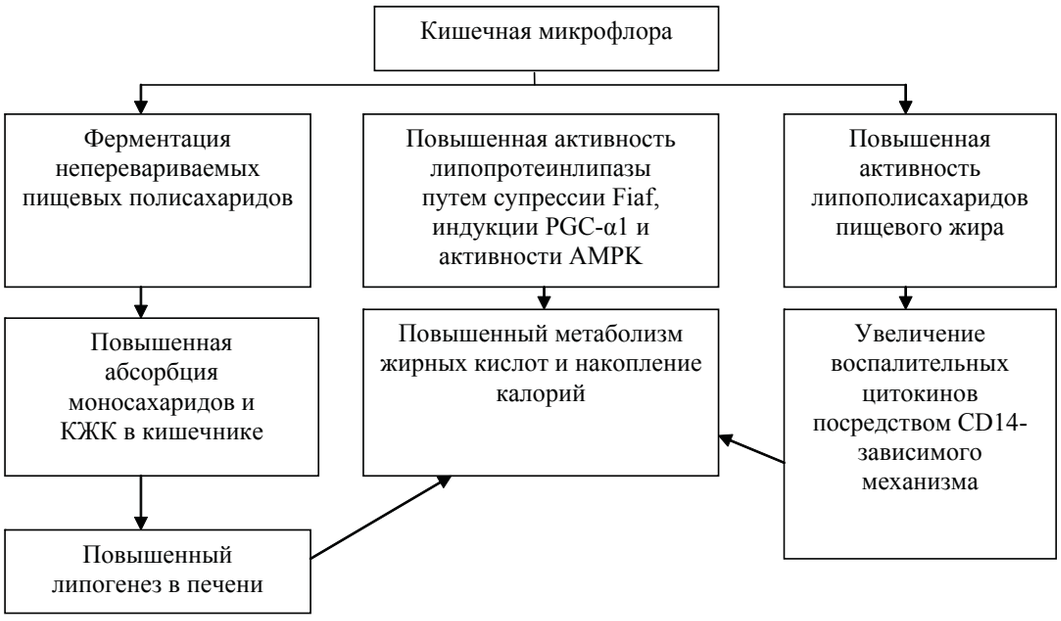


Схема 2. Механизмы влияния кишечной микрофлоры на развитие ожирения

Заключение. На основании вышеизложенного материала можно предположить взаимосвязь ряда инфекционных заболеваний и метаболического синдрома. Однако необходимо отметить, что патогенетические аспекты метаболического синдрома при инфекционных агентах описаны частично. Таким образом, требуется продолжение исследований в данной области с целью поиска возможной сопряженности с другими инфекционными агентами и уточнения механизмов патогенеза в генезе метаболического синдрома.

Литература

1. *Walker B. R.* Cortisol-cause and cure for metabolic syndrome? / B. R. Walker // Diabet Med. – 2006. – Vol. 23 (12). – P. 1281–1288.

2. Gut microbiota and its possible relationship with obesity / J. K. DiBaise, H. Zhang, M. D. Crowell et al. // Mayo Clin Proc. April. – 2008. – Vol. 83 (4). – P. 460–469.

3. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels / J. Zhu, A. A. Quyyumi, J. E. Norman et al. // Am. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 85. – P. 140–146.

4. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort / W. M. El-Sadr, C. M. Mullin, A. Carr et al. // HIV Med. – 2005. – Vol. 6. – P. 114–121.

5. HIV replication enhances production of free fatty acids, low density lipoproteins and many key proteins involved in lipid metabolism: a proteomics study / S. Rasheed, J. S. Yan, A. Lau, A. S. Chan // PLoS One. – 2008. – Vol. 3. – P. 3003.

6. *Sommer P.* Functional and Mechanistic Integration of Infection and the Metabolic Syndrome / P. Sommer, G. Sweeney // Korean Diabetes J. – 2010. – Vol. 34 (2). – P. 71–76.

7. Is Metabolic Syndrome Associated to HIV Infection Per Se? Results from the HERMES Study / P. Bonfanti, D. Socio, L. V. Giuseppe et al. // Current HIV Research. – 2010. – Vol. 8, № 2. – P. 165–171 (7).

8. The association of metabolic syndrome and Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: the Persian Gulf Healthy Heart Study / I. Nabipour K. Vahdat, S. M. Jafari et al. // Cardiovasc Diabetol. – 2006. – Vol. 5. – P. 25.

9. Temporal proteome and lipidome profiles reveal hepatitis C virus-associated reprogramming of hepatocellular metabolism and bioenergetics / D. L. Diamond, A. J. Syder, J. M. Jacobs et al. // PLoS Pathog. – 2010. – Vol. 6. – P. 1000719.

10. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome / M. Y. Sheikh, J. Choi, I. Qadri et al. // Hepatology. – 2008. – Vol. 47 (6). – P. 2127–2133.

11. *Serfaty L.* Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data / L. Serfaty, J. Capeau // Liver Int. – 2009. – Vol. 29, Suppl 2. – P. 13–25.

12. *Del Campo J. A.* Steatosis and insulin resistance in hepatitis C: a way out for the virus? / J. A. Del Campo, M. Romero-Gómez // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15 (40). – P. 5014–5019.

13. *Negro F.* Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data / F. Negro, A. J. Sanyal // Liver Int. – 2009. – Vol. 29, Suppl 2. – P. 26–37.

14. Hepatitis C virus infection:molecular pathways to metabolic syndrome / M. Y. Sheikh, J. Choi, I. Qadri et al. // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 2127–2133.

15. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease / J. H. Fritz, R. L. Ferrero, D. J. Philpott, S. E. Girardin // Nat. Immunol. – 2006. – Vol. 7. – P. 1250–1257.

16. Innate immune recognition at the epithelial barrier drives adaptive immunity: APCs take the back seat / J. H. Fritz, L. Le Bourhis, J. G. Magalhaes, D. J. Philpott // Trends Immunol. – 2008. – Vol. 29. – P. 41–49.

17. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders / M. Fukata, A. S. Vamadevan, M. T. Abreu // Semin. Immunol. – 2009. – Vol. 21. – P. 242–253.

18. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye et al.// J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 3015–3025.

19. Gut microbiota and its possible relationship with obesity / J. K. DiBaise, H. Zhang, M. D. Crowell et al. // Mayo Clin Proc. – 2008. – Vol. 83 (4). – P. 460–469.

20. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet. – P. involvement of glucagon-like peptide-1 / P. D. Cani, A. M. Neyrinck, N. Maton, N. M. Delzenne // Obes Res. – 2005. – Vol. 13 (6). – P. 1000–1007.

21. Obesity alters gut microbial ecology R. E. Ley, F. Backhed, P. J. Turnbaugh et al. // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. – 2005. – Vol. 102 (31). – P. 11070–11075.

22. *Berg R. D.* The indigenous gastrointestinal microflora / R. D. Berg // Trends Microbiol. – 1996. – Vol. 4 (11). – P. 430–435.

23. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, J. I. Gordon // Nature. – 2006. – Vol. 444 (7122). – P. 1022–1023.

24. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P. D. Cani, J. Amar, M. A. Iglesias // Diabetes. 2007. – Vol. 56 (7). – P. 1761–1772. Epub 2007, Apr. 24.

25. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5 / M. Vijay-Kumar, J. D. Aitken, F. A. Carvalho et al. // Science. – 2010. – Vol. 328. – P. 228–231.

УДК 613.287:637.146:579.864
© Цапиева А. Н., Суворов А. Н., 2010

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛАКТОБАЦИЛЛ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ МОЛОЧНОКИСЛЫХ ПРОДУКТОВ И ПРОБИОТИКОВ

INVESTIGATION OF ANTAGONISTIC ACTIVITY PROPERTIES OF LACTOBACILLI ISOLATED FROM FERMENTED MILK PRODUCTS AND PROBIOTICS

Цапиева А. Н., Суворов А. Н.

Tsapieva A. N., Suvorov A. N.

НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург , Россия
Institute of Experimental Medicine of the North West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (IEM NWB RAMS), Russia

Из молочнокислых продуктов и лечебно-профилактических препаратов, распространенных на территории России и ближнего зарубежья, выделено пять штаммов лактобацилл: *Lactobacillus delbrueckii* TS1-06, *Lactobacillus fermentum* TS3-06, *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* LM1, *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* LM2 и *Lactobacillus plantarum* 8P-A3. Видовые характеристики штаммов определены методом 16s рРНК типирования. Методом двухслойного агара определена их антагонистическая активность против патогенных стрептококков групп А и В и ряда грамотрицательных бактериальных патогенов человека и животных. Проведен генетический анализ ДНК штаммов на наличие генов, кодирующих синтез бактериоцинов. В штамме *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 впервые обнаружен плантарициновый локус, содержащий плантарицины A, EF и JK, и проведен анализ его генетической организации.

Ключевые слова: *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, антагонистическая активность, бактериоцины, плантарициновый локус.

Five lactobacillus strains were isolated from fermented milk products and probiotics widely used in Russia and other former Soviet republics: *Lactobacillus delbrueckii* TS1-06, *Lactobacillus fermentum* TS3-06, *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* LM1 and *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* LM2, *Lactobacillus plantarum* 8P-A3. Strain species characteristics were determined with 16s rRNA sequencing. Antagonistic activity to pathogenic group A and B streptococci and the number of gram-negative pathogenic bacteria was determined by double agar layer method. Genetic analysis of DNA strains for the genes encoding bacteriocins was carried out. In the strain *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 plantaricin locus was found which contained plantaricins A, EF and JK and analysis of its genetic structure was carried out.

Key words: *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, antagonistic activity, bacteriocins, plantaricin loci.

Введение. Бактерии рода *Lactobacillus* тесно связаны с повседневной жизнью человека. Они являются естественными обитателями желудочно-кишечного и урогенитального трактов, с их помощью получают молочнокислые продукты, сыры, колбасы, лекарственные и косметические препараты. В настоящее время в России широко применяются пробиотики на основе штаммов лактобацилл. Такие препараты предназначены для лечения и профилактики дисбиоза желудочно-кишечного тракта, они используются в комплексной терапии бактериальных и грибковых заболеваний урогенитального тракта, дерматитов различной этиологии, воспалительных заболеваний рта и носоглотки, хронических заболеваний ЖКТ, метаболического синдрома, ожирения, атеросклероза. В состав пробиотиков входят культуры, обладающие сильнейшими антагонистическими свойствами против грибов, грамположительных и грамотрицательных патогенов человека и животных. Потому исследования, направленные на выяснение молекулярно-генетических механизмов их пробиотического действия, являются актуальными. Наряду с такими факторами антагонистической активности бактерий, как выработка органических кислот, перекиси водорода, лизоцима, некоторые лактобациллы способны к выработке бактериоцинов. Доказано, что бактериоцины проявляют выраженную антимикробную активность, однако какой вклад они вносят в общий спектр антагонистической активности лактобацилл, остается не выясненным.

Материалы и методы исследования. Из молочнокислых продуктов Чака и Мацони выделено по два штамма лактобацилл – *Lactobacillus delbrueckii* TS1-06, *Lactobacillus fermentum* TS3-

06 и *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* LM1, *Lactobacillus delbrueckii subs. bulgaricus* LM2 соответственно. Из препарата Лактобактерин выделена культура *Lactobacillus plantarum* 8Р-А3. Культивирование проводили на жидкой среде МРС («Hi-media», Индия) и агаризованной среде МРС (НИЦФ, Россия) при 37 °С.

Индикаторные культуры. Для определения антагонистической активности исследуемых штаммов лактобацилл использовали метод двухслойного агара [1]. В качестве индикаторных культур, с помощью которых оценивали антагонистические особенности лактобацилл, использовали штаммы из коллекции Отдела молекулярной микробиологии НИИ ЭМ СЗО РАМН. В исследование вошли: 12 штаммов *Streptococcus pyogenes* (клинические изоляты 14, 2, 6, 7281, 4/70, 118, 171, 7761, 152, 128; SF370, NZ131), 11 штаммов *Streptococcus agalactiae* (клинические изоляты 74-430, 75-155, 86, 4272, 6816, 1706; 2/86, 1/92, 60/59, 1/82, 090R), 5 штаммов *Staphylococcus aureus* (клинические изоляты 42, 60, 76, 209; ATCC 25923), *Enterococcus faecalis ATCC 29212, Escherichia coli* M15, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* CS35, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, клинические изоляты *Pseudomonas aeruginosa* № 1, клинические изоляты *Pseudomonas aeruginosa* № 2, клинические изоляты *Klebsiella pneumonia* SH, клинические изоляты *Klebsiella pneumonia* № 62, клинические изоляты *Klebsiella oxytora* № 74, клинические изоляты *Klebsiella oxytora* № 49.

В качестве нижнего слоя использовали МРС агар, в него вносили культуры лактобацилл в концентрации от 10 до 10^7 КОЕ/мл. После его застывания наносили верхний слой агара. В качестве верхнего слоя использовали агар Тодд-Хевитт («Hi-media», Индия) для стрептококков и триптозный агар для грамотрицательных патогенов. Культивировали в течение 24 часов при 37 °С. Индикаторные культуры наносили на верхний слой агара по 10 мкл в концентрации 3×10^7 КОЕ/мл. Количественно степень антагонистической активности выражали минимальной ингибирующей концентрацией антагониста (МИКА). МИКА – это количество лактобацилл в нижнем слое агара, необходимого для подавления роста индикаторной культуры.

Идентификация лактобацилл. Для генетической идентификации выделенных лактобацилл проводили выделение ДНК фенол-хлороформным методом. Затем проведена полимеразная цепная реакция (ПЦР) с праймерами на ген, кодирующий 16s рРНК. Полученные амплификаты очищены и просеквенированы.

Условия амплификации. Температурный профиль ПЦР: 93 °С, 1 мин; 93 °С, 30 секунд, 57–59 °С, 40 секунд, 72 °С, 2,5 мин, 30 циклов; 72 °С, 10 мин («Терцик», Россия).

Электрофорез. Детекцию результатов после ПЦР проводили с помощью горизонтального электрофореза (Mini Horizontal Submarine Unit, «Pharmacia Biotech») в 1% агарозном геле, буфер ТАЕ (10 mM Трис, 0,025% уксусной кислоты, 0,4 mM EDTA)

Анализ генов бактериоцинов лактобацилл. Все исследуемые лактобациллы проанализированы на наличие в их геноме генов, кодирующих гены наиболее распространенных бактериоцинов лактобацилл методом ПЦР. Использованные праймеры представлены в табл. 1.

Таблица 1

Праймеры, соответствующие генам, кодирующим синтез лактоцинов

Название кодируемого гена	Нуклеотидная последовательность праймеров		Размер ожидаемого фрагмента
	прямой	обратный	
Лактоцин S	ctgagcttacacgcttctgc	tttgaagcaacctgcaacat	153
Лактоцин F	tagcagtcgttgttggtgga	cttgccaaaaccacctgttg	182
Лактоцин B	tgctgctgagcctttgataa	ttggtggaggaaatcctaaag	170
Лактоцин 705	tccaagacgtccctttttgt	gcatatggtcatgcacaagc	242
Сакацин P	aacagcaattacaggtggaaa	ttatttattccagccagcgttt	151
Плантарицин A	ggtggcgacaggagatttac	agaaacgcgttccgatttta	353
Сакацин A	aattaccggcggtgctagat	cattccagctaaaccactagcc	136
Плантарицин S	gtcgtccaagtgacctcgtt	atatccgatgtcgcccatag	495
Плантарицин EF	gccagtggataggttgcttaac	gggggagatcaacaattatgaa	458

Анализ плантарицинового локуса L. plantarum 8P-A3. Для анализа плантарицинового локуса в штамме *L. plantarum* 8Р-А3 были составлены праймеры (табл. 2). После постановки ПЦР и детекции результатов электрофорезом были выбраны участки плантарицинового локуса для последующего секвенирования.

Таблица 2

Праймеры, соответствующие генам плантарицинового локуса

Название гена, гомологичного праймеру	Нуклеотидная последовательность праймера	Ориентация праймера
napA1	cggtcaggtgactgcaacac	Прямой
plnR	agtgaattcaaaatacgtagcgcatag	Прямой
Область за plnJ (plnJ')	agtgaattcaaaatacgtagcgcatag	Обратный
plnJ	gcttcgccatcataaaatcc	Прямой
plnM	cgcaaccatcaaaataccaa	Обратный
plnN	gtgaaatgcaaacgggactt	Прямой
plnO	atcttcggacccctctgatt	Обратный
plnP	tgcattggcagaagaaagtg	Прямой
plnA	ccccatctgcaaagaatacg	Обратный
plnB	cgatacacaggctcgtttga	Прямой
plnC	ggtggcgacaggagatttac	Прямой
plnC	agaaacgcgttccgatttta	Обратный
plnI	gccagtggataggttgcttaac	Прямой
plnE	tcaaaggggattatttatgcta	Обратный
plnG	ttacaaggggtcagctatcgtt	Прямой
plnG	tcagtaattgcatccagtccac	Обратный
plnH	tacacgatcaaggcaaccaa	Прямой
plnU	tcaatcgagcaaccatacca	Обратный
plnW	tgattacggccaattggttt	Прямой
plnY	aacgatccgacactccaaag	Обратный

Секвекнирование амплификатов. Полученные амплификаты были очищены электрофорезом в 1% агарозном геле и последующей экстракцией из геля коммерческим набором для очистки ДНК согласно прилагаемой инструкции («Омникс», Россия). Очищенные фрагменты были просеквенированы методом Сэнгера и проанализированы с помощью компьютеной программы BLAST (http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?CMD=Web&PAGE_TYPE=BlastHome)

Результаты исследования. Из молочнокислых продуктов Чака и Мацони выделено по два штамма лактобацилл – *L. delbrueckii* TS1-06, *L. fermentum* TS3-06 и *L. delbrueckii subs. bulgaricus* LM1, *L. delbrueckii subs. bulgaricus* LM2 соответственно. Из препарата Лактобактерин выделена культура *L. plantarum* 8P-A3. Выделенные штаммы идентифицированы методом 16s рРНК типирования. Нуклеотидные последовательности фрагментов генов, кодирующих 16S рРНК исследуемых штаммов (кроме *L. plantarum* 8P-A3) депонированы в GenBank NCBI, и им присвоены идентификационные номера EU346727, EU346728, GU299484 и GU299485 соответственно.

Для исследуемых штаммов лактобацилл был проведен анализ спектра их антагонистической активности методом двухслойного агара. *L. plantarum 8P-A3,* изолированная из препарата Лактобактерин, была использована в качестве контрольной культуры лактобацилл с высокими антагонистическими свойствами. В табл. 3 представлены средние МИКА исследуемых лактобацилл против штаммов *Streptococcus pyogenes* (СГА), *Streptococcus agalactiae* (СГВ), *Staphylococcus aureus, Escherihia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa.*

Результаты исследования показали, что наиболее широким спектром антагонистической активности обладает штамм *L. plantarum* 8P-A3. Другие четыре штамма лактобацилл обладали более узким спектром антагонистической активности, однако характеризовались индивидуальными особенностями, проявляя свое действие в отношении определенных видов микроорганизмов. Например, штамм *L. fermentum* TS3-06 обладал антагонизмом к стрептококкам группы А и практически не действовал на СГВ, стафилококкии и клебсиеллы.

Таблица 3

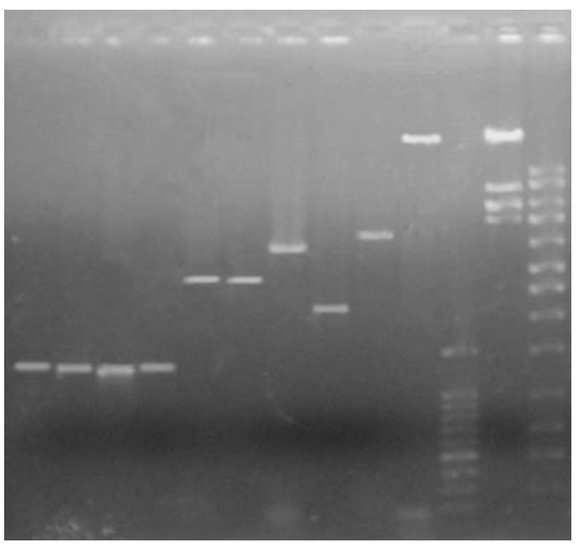
МИКА исследуемых лактобацилл, КОЕ/мл

Индикатор/антагонист	СГА	СГВ	*St. aureus*	*E. coli*	*Klebsiella spp.*	*Ps. aeruginosa*
L. plantarum 8P-A3	$3{,}5\times10^2$	$1{,}1\times10^3$	2×10^3	2×10^2	2×10^2	2×10^3
L. delbrueckii **TS1-06**	$1{,}3\times10^4$	$3{,}1\times10^4$	4×10^3	4×10^3	4×10^4	4×10^4
L. fermentum **TS3-06**	$\mathbf{10^3}$	–	–	10^5	–	5×10^5
L. delbrueckii subs. bulgaricus LM1	5×10^3	7×10^3	$2{,}5\times10^3$	5×10^2	$2{,}5\times10^2$	$2{,}5\times10^4$
L. delbrueckii subs. bulgaricus LM2	$1{,}5\times10^3$	7×10^3	6×10^3	10^3	10^3	5×10^3

Все исследуемые лактобациллы были проанализированы на наличие в их геноме генов, кодирующих синтез лактоцинов (см. табл. 1), несмотря на то, что исходно были обнаружены у других видов лактобацилл. В литературе описаны случаи, когда один и тот же бактериоцин был обнаружен в разных видах лактобацилл и имел два названия [2–4]. Анализ геномов исследуемых лактобацилл на наличие генов, кодирующих синтез бактериоцинов, выявил в геноме *L. plantarum* 8P-A3 гены плантарицина А и двухпептидного бактериоцина EF (рис. 1, дорожки 4 и 7). Наличие в геноме *L. plantarum* 8P-A3 этих генов говорит о том, что данный штамм имеет трехкомпонентную регуляторную систему синтеза бактериоцина EF. В зарубежной литературе подробно описано несколько штаммов лактобацилл, имеющих плантарициновый локус (плн-локус) с различной генетической организацией [5, 6].

Для анализа организации плн-локуса в штамме *L. plantarum* 8P-A3 нами были созданы праймеры на гены, кодирующие синтез двухпептидного бактериоцина JK и ген, кодирующий синтез ABC транспортера. Положительные ответы ПЦР с подтвержденным ожидаемым размером амплификатов (рис. 1, дорожки 1 и 5) позволили предположить наличие в геноме *L. plantarum* 8P-A3 распространенной среди штаммов *L. plantarum* [6] консервативной части плн-локуса [5]. Данная область включает гены трехкомпонентной регуляторной системы синтеза плантарицина EF, ABC-транспортера и вспомогательных белков. Помимо консервативной части плн-локуса, в штаммах, обладающих данным генетическим комплексом, часто обнаруживают и область гетерогенности, индивидуальную для каждого штамма *L. plantarum*. Наиболее хорошо исследованными на данный момент являются плн-локусы штаммов *L. plantarum* C11, V90, NC8, WCFS1, J23, J51 [3, 4, 6]. Для более подробного анализа организации плн-локуса в штамме *L. plantarum* 8P-A3 были составлены дополнительные праймеры (табл. 2), соответствующие известным нуклеотидным последовательностям штаммов *L. plantarum* C11, NC8, WCFS1. Результаты, полученные в результате ПЦР на матрице ДНК *L. plantarum* 8P-A3, представлены на электрофореграмме (рис. 1).

Из электрофореграммы видно, что для всех положительных ответов ПЦР размер продукта является ожидаемым, что говорит о вероятности высокой гомологии участков генома с ранее описанными в литературе. Все амплификаты с праймерами на консервативную часть плантарицинового локуса (дорожки 2, 3, 4, 5, 6) дали положительный результат и ожидаемый размер амплификата. Так, плн-локус *L. plantarum* 8P-A3 включает гены *plnR, plnL, plnA, plnB, plnC, plnD, plnI, plnF, plnE, plnG, plnH, plnS, plnT, plnU*. Эти результаты подтверждены частичными сиквенсами генов *plnR, plnL, plnA, plnB, plnC, plnI, plnF, plnE, plnG, plnH, plnS, plnT* плн-локуса *L. plantarum 8P-A3*. Нуклеотидные последовательности этих генов депонированы в GenBank NCBI. Участки генов консервативной области имеют высокую степень гомологии к ранее просеквенированным



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

Рис. 1. Результаты ПЦР плн-локуса *L. plantarum* 8P-A3: 1 – plnR–plnJ'; 2 – plnB–plnC; 3 – plnH–plnU; 4 – plnI–plnE; 5 – plnI–plnG; 6 – plnC–plnF; 7 – napA1–plnA; 8 – plnR–plnA; 9 – plnR–plnC; 10 – napA1–plnU; 11 – маркер молекулярной массы 100–1000, 1500 пн; 12 – ДНК фага рестр – EcoRI; 13 – маркер молекулярной массы 300–10 000

плн-локусам, а гены *plnR* и *plnL* на 100% гомологичны таковым для штамма *L. plantarum* J51, и только на 98% для *L. plantarum* WCFS1.

Остальные пары праймеров не дали положительных ответов в ходе ПЦР. Это говорит о том, что в плн-локусе *L. plantarum 8P-A3* нет генов *plnX, plnY*, а генов *plnM, plnN, plnO, plnP* или нет совсем, или они модифицированы и имеют низкую степень гомологии к таковым в штамме *L. plantarum* WCFS1. Набор Flash High-Fidelity PCR Master mix («Finnzymes») позволил получить фрагмент размером около 20 тыс. п. н. в результате ПЦР с праймерами napA1–plnU (рис. 1, дорожка 10). Этот результат свидетельствует о том, что в штамме *L. plantarum* 8P-A3 имеется часть плн-локуса, не обладающая консервативностью, но по размерам она соизмерима с уже исследованными штаммами.

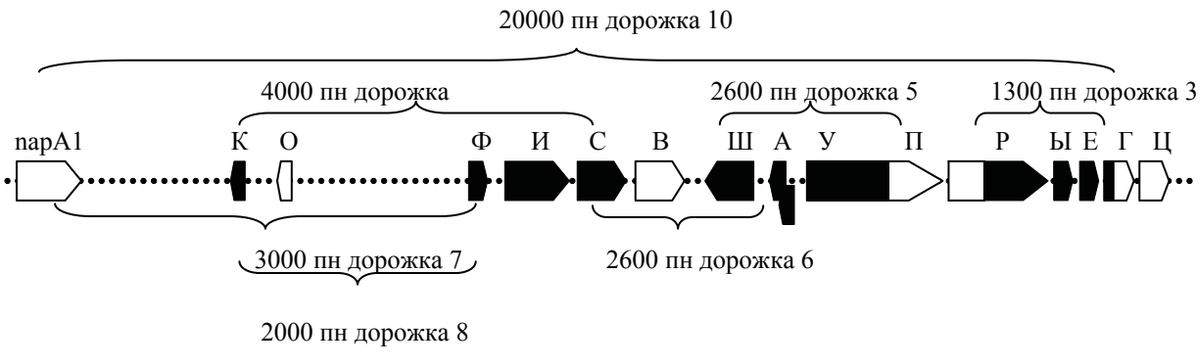


Рис. 2. Организация плн-локуса *Lactobacillus plantarum* 8P-A3

Выводы. Исследование, проведенное на коллекции штаммов лактобацилл, выделенных из национальных молочнокислых продуктов, показывает, что каждый штамм лактобацилл отличался индивидуальным спектром антагонистической активности по отношению к патогенным бактериям.

Впервые проанализирована часть генома штамма *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, ответственная за синтез плантарицина А и других потенциальных бактериоцинов. Доказана высокая степень гомологии обнаруженного плантарицинового локуса данного штамма с ранее исследованными штаммами *L. plantarum,* обладающими данным локусом. Перспективными являются исследования, направленные на подробное изучение индивидуального строения плн-локуса *L. plantarum* 8P-A3.

Доказанное наличие плантарицинового локуса *L. plantarum* 8P-A3 может объяснять высокие антагонистические свойства данного штамма.

Заключение. У большинства народов мира, занимающихся животноводством, распространены те или иные виды молочнокислых продуктов. При этом если первоначально они использовались как способ сохранения молока в услових теплого климата, то постепеннно отбирались культуры бактерий или консорциумы бактерий и грибов, оказывающих наиболее выраженное положительное воздействие на здоровье человека. Закваски бактерий и рецептура молочнокислых продуктов, таких как йогурт, джургот, айран, кумыс, мацони, стали передаваться из семьи в семью, из поколения в поколение как нечто, обладающее целебной или даже сакральной силой. Не случайно великий русский исследователь И. И. Мечников, подметивший связь между способностью к долгой жизни и приемом молочнокислых продуктов у ряда народов Болгарии, заинтересовался данной проблемой. В результате были выделены чистые линиии лактобацилл, в частности, болгарская палочка (*L. delbrueckii subs. bulgaricus),* ставшая основой препарата Лактобациллин, что положило начало лечебному применению лактобацилл. В результате к настоящему времени достаточно большое количество штаммов лактобацилл применяется в качестве основы или компонентов препаратов с живыми бактериями – пробиотиков. Наиболее детально исследовались свойства лактобацилл, связанные с их антагонизмом к патогенным микроорганизмам. В лактобациллах обнаружено большое количество бактериоцинов – лактоцинов, кодируемых генами, организованными в соответствующие регулонные структуры. Уровень экспрессии генов лактоцинов обычно контролируется низкомолекулярными сигнальными пептидами – феромонами. Однако до сих пор штаммовый состав, а также генетическая организация областей генома, ответственных за антимикробную активность многих национальных молочнокислых продуктов не исследовался. Неизвестны и генетические особенности многих ранее обнаруженных штаммов лактобацилл, используемых в качестве пробиотиков. Так, в штамме *L. plantarum* 8P-A3, распространенном и широко используемом на территории России и стран СНГ в качестве пробиотика, нами был впервые обнаружен генетический участок, ответственный за синтез лактоцинов. Вполне вероятно, что

с наличием плантарицинового локуса в геноме *L. plantarum* 8P-A3 связаны выраженные антагонистические свойства этого штамма. В последующем для понимания работы плантарицинового локуса в штамме *L. plantarum* 8P-A3, предполагается осуществить секвенирование уникальных последовательностей, обнаруженных в ходе исследования.

Авторы выражают благодарность д-ру мед. наук Е. И. Ермоленко, сотруднице Отдела молекулярной микробиологии НИИЭМ СЗО РАМН, за помощь, ценные советы и замечания.

Работа поддержана грантом РФФИ 10-04-00750а.

Литература

1. Количественная оценка антагонистической активности лактобацилл / Е. И. Ермоленко, В. А. Исаков, С. Х. Ждан-Пушкина, В. В. Тец // Журн. микробиол., эпидем., иммунобиол. – 2004. – № 5. – С. 94–98.

2. The lactobin A and amylovorin L471 encoding genes are identical, and their distribution seems to be restricted to the species Lactobacillus amylovorus that is of interest for cereal fermentations / L. De Vuyst, L. Avonts, P. Neysens et al. // Int. J. Food Microbiol. – 2004. – № 1. – P. 93–106.

3. Structure-Function Analysis of Immunity Proteins of Pediocin-Like Bacteriocins: C-Terminal Parts of Immunity Proteins Are Involved in Specific Recognition of Cognate Bacteriocins / L. Johnsen, G. Fimland, D. Mantzilas, J. Nissen-Meyer // Appl. Environ Microbiol. – 2004. – May. – № 70 (5). – P. 2647–2652.

4. Characterization of the amylovorin locus of Lactobacillus amylovorus DCE 471, producer of a bacteriocin active against Pseudomonas aeruginosa, in combination with colistin and pyocins / M. R. Moreno, B. Baert, S. Denayer et al. // FEMS Microbiol Lett. – 2008. – Sep., № 286 (2). – P. 199–206.

5. An overview of the mosaic bacteriocin pln loci from Lactobacillus *plantarum* / D. B. Diep, D. Straume, M. Kjos et al. // Peptides. – 2009. – Aug., № 30 (8). – P. 1562–1574.

6. Genetic diversity of the pln locus among oenological Lactobacillus *plantarum* strains / Y. Sáenz, B. Rojo-Bezares, L. Navarro et al. // Int. J. Food Microbiol. – 2009. – Sep., № 134 (3). – P. 176–183.

7. *Lönnermark E.* Lactobacilli in the normal microbiota and probiotic effects of *Lactobacillus plantarum* / E. Lönnermark. – Department of Infectious medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, 2010. – 101 p.

8. Characterization of a new organization of the plantaricin locus in the inducible bacteriocin-producing Lactobacillus *plantarum* J23 of grape must origin / B. Rojo-Bezares, Y. Sáenz, L. Navarro et al. // Arch Microbiol. – 2008. – May, № 189 (5). – P. 491–499.

9. Sense of quorum sensing in lactobacilli: a special focus on Lactobacillus *plantarum* WCFS1 / M. H. Sturme, C. Francke, R. J. Siezen et al. Making // J. Microbiology. – 2007. – Dec., № 153. – P. 3939–3947.

УДК 616.1-08:616-056.5

© Коллектив авторов, 2010

ИНТЕГРАТИВНЫЕ ПРИНЦИПЫ В ИННОВАЦИОННОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

INTEGRATIVE PRINCIPLES IN INNOVATIONAL CORRECTION OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH COMORBIDE CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

[1]Шабров А. В., [1]Парцерняк С. А., [2]Ищук В. Н.

[1]Shabrov A. V., [1]Partsernyak S. A., [2]Istchuk V.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия;
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
[1]St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia;
[2]Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Представлены результаты лечения 90 больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, сочетающейся с тревожно-депрессивными расстройствами и абдоминальным ожирением, и клинико-катамнестический анализ 250 историй болезни. Пациенты были разделены на две группы. 1-я группа состояла из 50 больных, которым проведена инновационная коррекция в кардиологическом отделении интегративной направленности, включающая медикаментозную и немедикаментозную терапию. Во 2-ю группу вошли 40 пациентов, получавших лечение в кардиологическом отделении. Интегративная (инновационная) коррекция метаболического синд-

рома у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и абдоминальным ожирением, сочетающимися с тревожно-депрессивным расстройством, сопровождается улучшением показателей липидного профиля, снижением артериального давления, уменьшением рецидивов как острых, так и хронических форм ИБС, стойким снижением массы тела, полным редуцированием тревожно-депрессивной симптоматики, в то время как лечение, проводимое в кардиологическом отделении, оказалось малоэффективным. Полученные результаты клинико-катамнестического анализа при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии, сочетающейся с ожирением и тревожно-депрессивным расстройством, доказывают развитие у этих больных синдрома взаимного отягощения.

Ключевые слова: метаболический синдром, полиморбидная сердечно-сосудистая патология, тревожно-депрессивное расстройство, ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Authors presented results of treatment of 90 patients with comorbide cardiovascular pathology combined with anxiety-depressive disorder and obesity; and clinical catamnesis analysis of 250 histories Patients were divided into two groups. First group consisted of 50 patients who underwent innovation correction in cardiological department of integrative orientation including medicamentous and non-drug therapy. Second group consisted of 40 patients who were treated in cardiology department. Integrative (innovation) correction of metabolic syndrome in patients with comorbide cardiovascular pathology and abdominal obesity combined with anxiety-depressive disorder accompanied by improvement in lipid profile, reduction in blood pressure, decrease in recurrence of both acute and chronic forms of coronary heart disease, persistent weight loss, complete reduction of anxiety–depressive symptoms, whereas treatment in cardiology department was ineffective. Results of clinical catamnesis analysis of patients with comorbide cardiovascular pathology combined with anxiety-depressive disorder and obesity demonstrate the development of mutual aggravation syndrome in these patients.

Key words: metabolic syndrome, comorbide cardiovascular pathology, anxiety-depressive disorder, obesity, arterial hypertension, coronary heart disease.

Введение. Болезни сердца и сосудов часто комбинируются между собой, а также с ожирением и патологией в психической сфере. В этих случаях выделить, какое заболевание является основным, а какое – сопутствующим, бывает нелегко, поэтому необходимо говорить о сочетании заболеваний, или полиморбидности.

В настоящее время полиморбидность, по данным наших исследований и литературы [1, 2], наблюдается у 80–90% больных с сердечно-сосудистой патологией.

Часто во врачебной практике встречаются случаи, когда вторая болезнь оказывается лишь необычным или маловероятным симптомом основного заболевания, что приводит к трудностям, а иногда и к ошибкам диагностики. Известны случаи, когда патологический процесс дебютирует или протекает под «маской» другого заболевания.

Сердечно-сосудистые заболевания являются самой частой причиной смерти в экономически развитых странах. Так, ишемическая болезнь сердца (ИБС) ежегодно уносит жизни около 2,4 млн человек. Этот тяжелый недуг является причиной смерти каждого пятого пациента. ИБС часто сочетается с гипертонической болезнью, и практикующему врачу часто приходится встречать это сочетание. В последнее время большое внимание у больных с кардиологической патологией уделяется психологическому состоянию. Е. И. Чазов рассматривает тревожно-депрессивные расстройства у больных ИБС, наряду с курением, гиперхолестеринемией, алкоголизацией, ожирением, как одно из основных патогенетических звеньев, запускающих заболевание [3].

По данным ВОЗ, около 30% жителей планеты (16,8% женщин и 14,9% мужчин) страдают избыточной массой тела. Численность людей с ожирением прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%.

В Российской Федерации около 25% лиц трудоспособного возраста имеют избыточную массу тела и 30% страдают ожирением [4]. Во многих индустриально развитых странах число больных ожирением за последние десятилетия увеличилось вдвое. Предполагается, что к 2025 году в мире от ожирения будут страдать 40% мужчин и 50% женщин [5].

У лиц с ожирением вероятность развития артериальной гипертензии (АГ) на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. На каждые лишние 4,5 кг систолическое артериальное давление (АД) повышается на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин. Особую опасность представляет центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и АГ и наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром.

Выделение метаболического синдрома (МС) имеет большое клиническое значение, так как это состояние предшествует возникновению таких заболеваний, как атеросклероз, ИБС, АГ. В настоящее время эти заболевания являются

основными причинами повышенной смертности населения [5].

Частота и тяжесть сопряженных с ожирением нарушений и заболеваний зависят не только от степени ожирения (по ИМТ), но и от особенностей отложения жировой ткани в организме.

Многочисленные наблюдения и исследования подтвердили: избыточное накопление абдоминальной жировой ткани, как правило, сопровождается метаболическими нарушениями и в значительной мере увеличивает риск развития ИБС, АГ и других атеросклеротических заболеваний.

При абдоминально-висцеральном ожирении дислипидемия характеризуется повышением уровня СЖК, гипертриглицеридемией, снижением ХС ЛПВП, повышением ХС ЛПНП, увеличением содержания мелких плотных частиц ЛПНП, повышением уровня аполипопротеина В, увеличением соотношения ХС ЛПНП/ ХС ЛПВП, выраженным постпрандиальным повышением уровня липопротеинов, богатых триглицеридами.

Наиболее частым вариантом дислипидемии при метаболическом синдроме является липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛПВП и повышения фракции мелких плотных частиц ЛПНП [4].

Наличие такой триады у пациентов увеличивает риск развития коронарной болезни сердца в 35 раз.

Для больных с висцеральным ожирением характерно также сочетание гиперинсулинемии, повышения аполипопротеина В и фракции мелких плотных частиц ЛПНП, которое выделяют под названием атерогенной метаболической триады [5]. Исследования Quebec Cardiovascular Study показали, что ее наличие увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 20 раз. Маркерами этой триады являются окружность талии >90 см и уровень триглицеридов >2,3 ммоль/л.

Нарушения метаболизма липопротеинов, сопровождающие абдоминальное ожирение, как показали исследования, способствуют осложнению течения ИБС [4].

В последние годы многие исследователи придают большое значение гипертриглицеридемии, особенно в постпрандиальный период, как фактору, ускоряющему развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются сообщения о наличии независимой корреляции между гипертриглицеридемией и атеросклерозом сонных артерий [4]. Многие исследования свидетельствуют о том, что гипертриглицеридемия, особенно в постпрандиальный период, способствует понижению уровня ХС ЛПВП, образованию мелких плотных частиц ЛПНП и нарушению гомеостатической системы: повышению факторов VII и ПАИ-1, а также нарушению реологических свойств крови [5–7].

Нарушения со стороны свертывающей системы крови при метаболическом синдроме характеризуются повышением уровня фибриногена и содержанием уровня ингибиторов фибринолиза – фактора VII и ингибитора активатора плазминогена 1 (ПАИ-1). Высокий уровень ПАИ-1, секретируемого преимущественно висцеральной жировой тканью, рассматривается, как один из важнейших параметров метаболического синдрома. Высокий уровень ПАИ-1, как свидетельствуют исследования, является независимым предиктором инфаркта у мужчин с ИБС [3, 8]. Предполагается, что в повышении уровня ПАИ-1 у больных с метаболическим синдромом также играют роль гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия и высокий уровень ФНО-α [5, 7]. Показано, что уменьшение массы висцерального жира сопровождается снижением уровня ПАИ-1.

Следует отметить важность наличия у больного ИБС с артериальной гипертензией и ожирением тревожно-депрессивного расстройства, которое усугубляет течение данных сочетанных заболеваний и, несомненно, говорит о неблагоприятном прогнозе [9].

Патофизиологическое воздействие тревожно-депрессивного расстройства включает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что сопровождается гиперкортизолемией, нарушением функций эндотелия, дислипидемией. Происходит активация симпатоадреналовой системы, что сопровождается повышением АД, снижением вариабельности сердечного ритма и увеличением риска жизнеопасных аритмий и внезапной коронарной смерти. Подавление активности серотонинергической системы способствует тромбообразованию за счет повышения агрегации тромбоцитов и снижения активности фибринолиза, а также развитию коронароспазма. Важно отметить непрямое воздействие тревожно-депрессивного расстройства, которое проявляется через изменение поведения больного. Таких пациентов отличают повышенная склонность к курению, злоупотребление алкоголем, снижение физической активности, несоблюдение диеты. У этих больных наблюдается сниженный уровень участия в лечебном и реабилитационном процессе [10].

Цель исследования: оценить преимущества интегративных принципов инновационной коррекции метаболического синдрома у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы исследования. Проведен клинико-катамнестический анализ 250 историй болезни лиц с моно– и полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, в сочетании с ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами. Из них выделено 80 больных с ИБС и

тревожно-депрессивными расстройствами, 90 больных с АГ в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами и 80 пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией (ИБС в сочетании с АГ, ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами).

Обследованы 90 больных с сочетанием ИБС, АГ (I или II ст.), ожирением и тревожно-депрессивным расстройством. Они были разделены на две группы. 1-ю группу (основную) составили 50 человек, которым проведена инновационная коррекция в кардиологическом – психосоматическом отделении интегративной направленности, включающая медикаментозную и немедикаментозную терапию. В основу работы этого отделения положены принципы интегративной медицины, предложенные А. В. Шабровым, С. А. Парцерняком и П. И. Юнацкевичем [10]: а) комплексное исследование психического и соматического состояния пациента, определение актуальных расстройств, их иерархии, взаимосвязей и взаимообусловленности; б) разработка динамичной лечебной тактики, основанной на результатах комплексной диагностики и ориентированной на системный подход к лечению патологии. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 40 пациентов, которые получали лечение в кардиологическом отделении. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела и длительности заболевания.

При поступлении в клинику всем больным выполняли комплексное обследование, включавшее оценку клинических данных, лабораторные и инструментальные исследования, а также исследования психического статуса (клинические шкалы депрессии и тревоги Гамильтона (HDRS17, HDRS).

Степень ожирения устанавливалась в соответствии с общепринятой классификацией ВОЗ (1997), согласно которой при ИМТ 30–34,9 кг/м^2 диагностировалась I степень, 35–39,9 кг/м^2 – II степень, 40 кг/м^2 и более – III степень ожирения.

Объем лабораторных исследований включал общеклинический анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови на липидограмму, сахар, креатинин, мочевину, общий белок и протеинограмму, ферментный спектр, показатели электролитного баланса (калий, магний, кальций, натрий), фибриноген, сиаловые кислоты, СРБ.

Для количественного определения показателей продукции нейропептидов группы пропиомеланокортина (β-эндорфина), провоспалительных (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией применялся метод иммуноферментного анализа (ИФА). Использовали тест-системы для определения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-4 – фирмы «BioSource International» (США, Калифорния) и ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-10 – фирмы «ProCon» (Санкт-Петербург, Россия). Показатели продукции β-эндорфина определяли с использованием тест-систем фирмы «BioSource International» (США, Калифорния). Чувствительность тест-систем для определения цитокинов составила 2 пг/мл, β-эндорфина – 0,04–0,06 пг/мл. Результат оценивали спектрофотометрически на фотометре серии EL-808 («Bio-Tec instruments, inc», USA).

Эти исследования проводились в научно-исследовательской лаборатории клеточного и гуморального иммунитета Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России.

Медикаментозная терапия

- Метаболическая терапия.
- Антиангинальные средства: нитраты (изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат, нитроглицерин и его депо-препараты), БКК (верапамил, амлодипин, исрадипин, нифедипин), БАБ (пропранолол, окспренолол, бисопролол, метопролол).
- Гипотензивные средства: диуретики (дихлотиазид, циклометазид, фуросемид, спиронолактон), ИАПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл) или АРА II (лозартан, валсартан).
- Гиполипидемические средства: статины (симвастатин, ловастатин), фибраты (безафибрат, фенофибрат).
- Антитромботические средства: антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел).
- Коррекция тревожно-депрессивного расстройства: психотропные препараты – бензодиазепиновые и не бензодиазепиновые транквилизаторы, антидепрессанты – преимущественно четырехциклические и блокаторы обратного захвата серотонина.

В лечении больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией применялись препараты, утвержденные Комитетом здравоохранения при Правительстве Санкт-Петербурга.

Немедикаментозная терапия

- Диетотерапия (умеренная гипокалорийная диета с дефицитом 500–600 ккал/сут, снижение содержания жиров в пище до 20–30%, гиполипидемическая направленность диеты – допустимое содержание насыщенных жиров не должно превышать 10%).
- Повышенная физическая активность.
- Эфферентная терапия (плазмаферез; лазеро- и ультрафиолетовое облучение крови).
- Психофизиологическая (визуально-аудиальная) коррекция (по авторской методике). Визуально-аудиальная коррекция представляет собой комплексную коррекцию психического статуса путем цве-

тоформовоздействия с экрана монитора компьютера и звукового сопровождения. Методика базируется на специально отобранных цветовых гаммах и движущихся на экране монитора компьютера геометрических фигурах либо реальных изображениях и звуковых эффектах. Цель данной методики – оптимизация эффективности лечения больных с моно- и полиморбидной патологией, протекающей на фоне психовегетативных нарушений, в том числе тревожно-депрессивных расстройств.

Основная задача визуально-аудиальной коррекции – оптимизация функционирования эффекторных систем (сердечно-сосудистой, дыхательной и др.) через изменения взаимодействий основных регуляторных систем (центральной нервной, вегетативной нервной и иммунной систем). Применяется данный метод в клинике внутренних болезней при соматической патологии, сопровождающейся психовегетативными проявлениями [11, 12].

При визуальной стимуляции используется частота от 0,5 до 50 Гц. В зависимости от частоты подаваемого сигнала визуальная стимуляция способствует активации логического мышления, творчества, воображения и интуиции. Интенсивность подбирается индивидуально по субъективным ощущениям. Для комфортности процедуры используются плавное увеличение интенсивности и плавное гашение светодиодов. Частота подачи стимулов может быть одинаковой, но соотношение времени включения и выключения сигналов может быть разным. Обычно используется соотношение 50 : 50.

При аудиальной стимуляции применяется частота от 50 до 2000 Гц; наиболее используемый диапазон – от 60 до 400 Гц. При аудиальной стимуляции выделяют несколько форм звуковых сигналов: синусоидальный (приятен для восприятия), прямоугольный (наиболее действенный, хотя и неприятен на слух), треугольный (более приближен к естественным видам звуковых сигналов), пилообразный (оказывает активизирующее действие), а также различные формы произвольных сигналов, в том числе «розовый» шум (похож на шум моря, водопада, дождя, лиственного леса), «белый» шум (похож на шум телевизора при отключенной антенне).

Визуальные воздействия реализуются путем влияния на зрительный анализатор с экрана монитора компьютера специально отобранными цветовыми гаммами движущихся объектов и реальных изображений; последовательным изменением характера цветовых гамм движущихся объектов и изображений; последовательной заменой одного предлагаемого образа или пейзажа на другие; ускорения или замедления (в зависимости от заданного интервала); последовательной заменой изображений, пейзажей и внутренних объектов; ускорения или замедления (в зависимости от заданного интервала) движения образов и внутренних объектов разнохарактерного содержания во времени и пространстве; активации/деактивации изображений; изменения объемов и яркости предлагаемых изображений, пейзажей и внутренних объектов.

Аудиальные воздействия реализуются звуковой стимуляцией органа слуха через стандартную компьютерную аудиосистему; последовательной заменой одного звукового сигнала или музыкального сопровождения на другой; изменения громкости аудиальной системы с помощью регулятора или компьютерной оболочки; активации/деактивации звука и музыки.

Программный комплекс направленной коррекции психоэмоционального состояния «Визуальная и аудиальная коррекция» является авторским и представлен сертификатом соответствия № РОСС RU.СП04.Н00113 от 13.05.2009 г.

• Психотерапия – телесноориентированная, поведенческая, суггестивная с обучением методам саморегуляции.

Подробная характеристика обследованных, в том числе с учетом наличия у них ожирения, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов (M±σ)

Показатель	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=40)	Всего (n=90)
Пол (м/ж)	35/15	27/13	62/28
Возраст, лет	48,9±3,5	50,3± 4,7	49,6±4,0
ИМТ, кг/м²	35,8±5,9	34,0±5,1	35,1±5,3
ОТ/ОБ	1,27±0,09	1,25±0,06	1,26±0,07
Ожирение I–II ст. (кол-во больных)	43	36	79
Ожирение III ст. (кол-во больных)	7	4	11
Продолжительность заболевания, лет	5,1±1,2	5,6±1,2	5,3±1,1

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – соотношение объема талии к объему бедер.

У всех обследуемых в группах были выявлены гипотимные ситуационные реакции, ситуационная тревога имела значительную выраженность, беспредметная тревога была выражена умеренно. Всем пациентам было присуще чувство тоски, угнетенности, подавленности, апатии, раздражительно-недовольное настроение, чувство неудовлетворенности.

Возможность развития синдрома взаимного отягощения определяли посредством сравнительного ретроспективного анализа историй болезни при различных вариантах сочетаемости сердечно-сосудистых заболеваний с психическими нарушениями и ожирением. В течение года после выписки мы оценивали количество обращений больных за амбулаторной помощью, число их повторных госпитализаций и длительность пребывания их в стационарах, а также объемы медицинских затрат.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel-2003. Рассчитывали средние значения, стандартную ошибку, среднее квадратичное отклонение. Достоверность различий показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считались различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Оценка данных ретроспективного анализа историй болезни. На основании сравнительного ретроспективного анализа 250 историй болезни нами было установлено, что при первом варианте сочетаемости соматической патологии (ИБС) с тревожно-депрессивным расстройством (n=80) в течение года после выписки из стационара ухудшение самочувствия наблюдалось у 70% (56) больных, что привело к повторным госпитализациям у 45% (36) пациентов. Из них 30% (24) госпитализировались в клинический стационар однократно, 15% (12) – дважды. К кардиологу поликлиники по месту жительства обратились 25% (20) больных.

У больных (n=90) с АГ и тревожно-депрессивным расстройством в течение года после выписки ухудшение самочувствия наблюдалось у 55% (50) пациентов, из которых (22) 25% были госпитализированы в клинический стационар однократно, 15% (14) – дважды. К кардиологу поликлиники по месту жительства обратились 15% (14) больных.

При сравнительном ретроспективном анализе 80 историй болезни пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией сочетаемой с абдоминальным ожирением и тревожно-депрессивным расстройством в течение года после выписки из клинического стационара ухудшение самочувствия наблюдалось у 85% (68) пациентов, что привело к повторным госпитализациям у 65% больных (52 человек). Из них 30% (24) больных госпитализировалось в клинический стационар однократно, 20% (16) – дважды, 15% (12) – трижды.

Средний койко-день при одной госпитализации – 14 суток, двух – 28 суток, трех – 42 суток.

У больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, сочетающейся с ожирением и тревожно-депрессивным расстройством, число повторных госпитализаций ($p<0,01$) и койко-день ($p<0,01$) в год были статистически достоверно больше по сравнению с пациентами с монопатологией. Объемы затрат на медицинскую помощь (расходы на оплату труда медицинскому персоналу, проведение клинико-инструментальных исследований и расходы на медикаменты) при данной сочетанной патологии увеличиваются в 1,5–2 раза.

Полученные результаты свидетельствуют о развитии у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, сочетающейся с ожирением и тревожно-депрессивным расстройством, синдрома взаимного отягощения.

Результаты собственных исследований. Из общего количества пациентов (90) – 42 человека основной группы и 36 – группы сравнения, имели повышение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) в крови.

Ретроспективный анализ показал, что за год наблюдения в 1-й группе больных не зарегистрировано ни одного нового случая инфаркта миокарда, в то время как среди пациентов 2-й группы, к концу периода наблюдения диагностировано 9 новых случаев инфаркта миокарда.

В 1-й группе пациентов безболевая ишемия миокарда (БИМ), стенокардия напряжения I и II функциональных классов (ФК) через год после проведенного лечения встречались достоверно реже, чем до лечения ($p<0,05$). Пациенты 2-й группы страдали БИМ и стенокардией I ФК по окончании периода наблюдения примерно с той же частотой, а число больных со стенокардией напряжения II ФК существенно увеличилась ($p<0,05$).

При анализе структуры артериальной гипертензии (АГ) у обследуемых пациентов установлено, что в 1-й группе пациентов АГ I и II степени через год после проведенного комплексного лечения стала встречаться достоверно ($p<0,05$) реже, чем до лечения. Среди больных 2-й группы по окончании периода наблюдения частота АГ II степени достоверно ($p<0,05$) увеличилась, а АГ I степени – значимо уменьшилась.

У пациентов 1-й группы после проведенного лечения наблюдалось снижение концентрации триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, общего холестерина сыворотки крови ($p<0,05$). Во 2-й группе сравнения существенной динамики показателей липидограммы не выявлено.

У больных 1-й группы уже на 3-й неделе терапии отмечены достоверное снижение депрессивных проявлений, уменьшение уровня тревоги и раздражительности, нормализация сна, повышение когнитивных функций, редукция астении. Во 2-й группе обследованных уровень депрессии, тревожности, раздражительности и астении после лечения оставался на прежнем уровне.

Показатели системной гемодинамики до начала лечения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели системной гемодинамики, индекса массы тела и соотношения объема талии к объему бедер у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией до начала лечения

Показатель	Больные (ИБС+АГ+О+ТДР) до начала лечения		p
	1-я группа	2-я группа	
АД сист., мм рт. ст.	164,1±11,4	161,5±10,9	<0,01
АД диаст., мм рт. ст.	98,3±9,6	100,8±9,8	<0,05
АД ср. ао, мм рт. ст.	119,6±9,6	120,1±9,9	<0,01
ЧСС в 1 мин	98,7±3,1	97,2±2,2	<0,05
УО, мл	91,67±4,8	94,70±4,6	
УИ, мл/м^2	43,65±3,4	45,10±3,2	
МО, л	7,24±0,4	7,29±0,5	<0,05
МИ, л/м^2	3,45±0,3	3,47±0,3	
ИМТ, кг/м^2	35,8±5,9	34,0±5,1	<0,05
ОТ/ОБ	1,27±0,09	1,25±0,06	<0,05

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: ЧСС – частота сердечных сокращений; УО – ударный объем; УИ – ударный индекс; МО – минутный объем; МИ – минутный индекс.

Частота сердечных сокращений в обеих группах больных выходила за пределы нормы. Существенно повышенными оказались все параметры артериального давления большого круга кровообращения: систолического, среднего, диастолического ($p<0,05$). Средние значения этих показателей были практически одинаковыми в обеих группах больных и соответствовали артериальной гипертензии I и II степени. Увеличение ударного объема (УО) сердца и минутного объема (МО) циркуляции сочеталось с некоторым повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПС). Следует заметить, что приведение МО и УО к единице поверхности тела, т. е. расчет минутного и ударного индексов (МИ и УИ), не выявил существенного их увеличения.

Таким образом, выявленные нарушения гемодинамики, изученные до начала лечения, сводились к следующему: повышение всех видов системного артериального давления, увеличение показателей сердечного выброса (УО и МО) при уменьшении этих параметров по отношению к единице поверхности тела (УИ и МИ), тенденции к повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПС). Различий между группами больных, получавших лечение в различных отделениях, не найдено. За год наблюдения группы больных различались по большинству гемодинамических показателей (табл. 3). В 1-й группе произошло снижение всех видов системного артериального давления (систолического, среднего, диастолического), нормализовалось общее периферическое сосудистое сопротивление.

Таблица 3

Показатели системной гемодинамики, индекса массы тела и соотношения объема талии к объему бедер у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией через год после начала лечения

Показатель	Больные (ИБС+АГ+О+ТДР) через год после выписки из стационара		p
	1-я группа	2-я группа	
АД сист, мм рт. ст.	146,1±8,3	165,9±9,1	<0,001
АД диаст, мм рт. ст.	86,5±8,0	106,5±9,7	<0,01
АД ср ао, мм рт. ст.	105,1±7,9	125,3±8,9	<0,05
ЧСС, в 1 мин	70,0±3,0	81,2±2,3	<0,001
УО, мл	99,16±3,2	88,34±7,8	<0,01
УИ, мл/м^2	47,22±2,6	42,02±4,1	
МО, л	6,92±0,3	7,16±0,4	<0,05
МИ, л/м^2	3,30±0,2	3,41±0,2	
ИМТ, кг/м^2	26,8±5,9	35,1±5,1	<0,001
ОТ/ОБ	3,47±0,09	1,15±0,06	<0,05

В то же время нами впервые установлена десинхронизация в функционировании центральной нервной, вегетативной нервной и иммунной систем, проявляющаяся перестройкой регуляторных взаимодействий на уровне нейропептидно-цитокинового звена у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, протекающей с психовегетативными нарушениями. Установлено, что повышение показателей невротической триады (HS, D, HY по тесту СМИЛ), тревожности и стресс-опосредованных реакций сочетаются с низкой продукцией надсегментарной области вегетативной нервной системы (ВНС) β-эндорфина и изменением в цитокиновом пуле иммунной системы в виде увеличения уровня провоспалительных (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) и уменьшения содержания противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов [12].

У больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, протекающей с тревожно-депрессивными нарушениями, верифицирован синдром взаимного отягощения, проявляющийся более тяжелым течением заболевания: выраженными тревожно-депрессивными нарушениями, учащением приступов стенокардии, стойкой АГ, резистентностью к стандартной терапии на госпитальном и постгоспитальном этапах, рецидивированием заболевания (увеличение частоты повторных госпитализаций) и значительной затратностью лечения (увеличение значений койко-дня в течение года). Следует подчеркнуть, что важное место структуре синдрома взаимного отягощения при этой патологии занимает метаболический синдром.

Визуально-аудиальные воздействия в комплексной терапии полиморбидной сердечно-сосудистой патологии, протекающей с психовегетативными нарушениями, позволяют оптимизировать функционирование нейропептидно-цитокинового пула, стабилизировать проявления метаболического синдрома и клиническую картину заболевания, повысить эффективность лечения.

Таким образом, инновационная терапия полиморбидной сердечно-сосудистой патологии, сочетающейся с ожирением и тревожно-депрессивным расстройством, основанная на принципах интегративной медицины, сопровождалась стабилизацией проявлений метаболического синдрома: стойким улучшением показателей липидного и углеводного обмена, снижением массы тела; полным редуцированием тревожно-депрессивной симптоматики, нормализацией клинической картины ИБС и АГ и, что немаловажно, заинтересованностью и участием самих обследуемых в проводимой терапии.

Выводы.

1. При полиморбидной сердечно-сосудистой патологии, сочетающейся с ожирением и тревожно-депрессивным расстройством, по сравнению с больными с монопатологией, отмечается статистически достоверно большее число повторных обращений за медицинской помощью и госпитализаций в год. Объемы затрат на медицинскую помощь (расходы на оплату труда медицинскому персоналу, проведение клинико-инструментальных исследований и расходы на медикаменты) при данной сочетанной патологии увеличиваются в 1,5–2 раза.

2. Результаты собственных исследований и данные клинико-катамнестического анализа эффективности лечения больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, в сочетании с ожирением и тревожно-депрессивным расстройством, доказывают наличие при этой патологии синдрома взаимного отягощения; важную роль играет метаболический синдром.

3. Внедрение интегративных принципов в инновационную коррекцию метаболического синдрома у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией сопровождается улучшением показателей липидного профиля, стойким снижением массы тела, снижением артериального давления, уменьшением частоты рецидивов ИБС, полным редуцированием тревожно-депрессивной симптоматики.

Литература

1. *Денисюк В. И.* Болезни сердца и сосудов в сочетании с патологией других органов и систем / В. И. Денисюк. – Винница: ДП «ДКФ», 2002. – 352 с.

2. *Крылов А. А.* К вопросу о сочетаемости заболеваний / А. А. Крылов // Клин. мед. – 2000. – № 1. – С. 56–58.

3. *Ross T.* The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s / T. Ross // Nature. – 1993. – Vol. 362. – P. 801–809.

4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. – М., 2008. – 389 с.

5. Ожирение. Руководство для врачей / под ред. Н. А. Белякова и В. И. Мазурова. – СПб.: издво СПбМАПО, 2003. – 520 с.

6. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 456 с.

7. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / В. А. Алмазов, Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто и др. – СПб.: СПБГМУ, 1999. – 208 с.

8. Importance of TNF-alfa and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise / M. Halle, A. Berg, H. Northoff et al. // Exp. Immunol. Rev. – 1998. – Vol. 4. – P. 77–94.

9. Психокардиология / А. Б. Смулевич, А. Л. Сыркин, М. Ю. Дробижев, С. В. Иванов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005.– 780 с.

10. *Парцерняк С. А.* Интегративная медицина: путь от идеологии к методологии здравоохранения / С. А. Парцерняк; под ред. акад. РАМН А. В. Шаброва.– СПб.: Нордмедиздат, 2007.– 424 с.

11. *Partsernyak S. A.* Virtual information technologies in complex correction of post-stress disorders in servicemen / S. A. Partsernyak, Yu. A. Kvasov // XXXYI World Congress on Military Medicine. – St. Petersburg, 2005. – P. 237.

12. Влияние тяжести расстройств тревожно-депрессивного спектра на основные нейроиммунные звенья патогенеза у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией / Н. М. Калинина, С. А. Парцерняк, А. В. Герцев, В. Н. Ищук // Медико-биологич. и социально-психологич. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2009. – № 3. – С. 26–31.

13. Новая идеология здравоохранения России: интегративная медицина / А. В. Шабров, С. А. Парцерняк, П. И. Юнацкевич. – СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2004. – 60 с.

УДК 616.33:616-022

© Шемеровский К. А., 2010

ХРОНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

CHRONIC-PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF METABOLIC SYNDROME

Шемеровский К. А.

Shemerovsky K. A.

НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия
Research Institute of Experimental Medicine, RAMS, St. Petersburg, Russia

Приведены данные исследования циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника у здоровых лиц и у пациентов кардиологического профиля. Обсуждается два поведенческих аспекта: своевременность режима опорожнения кишечника и своевременность режима питания – в плане профилактики основного фактора метаболического синдрома – ожирения.

Ключевые слова: циркадианный ритм, кишечник, питание, опорожнение, ожирение.

Data on circadial rhythm of the intestinal evacuatory function in healthy persons and in patients with cardiac pathology are presented. Two behavioural aspects are discussed – timely bowel evacuation and timely regimen of nutrition – as far as it concerns prevention of the main factor of metabolic syndrome, obesity.

Key words: circadial rhythm, intestines, nutrition, evacuation, obesity.

Введение. Известно, что основные компоненты метаболического синдрома – ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность и артериальная гипертензия – существенно зависят от функционирования органов пищеварения [1–3]. Главными элементами патогенеза метаболического синдрома признаны нарушение пищевого поведения, дисбаланс энтеральных гормонов, дисфункция печени и поджелудочной железы, дисбактериоз толстой кишки. По данным Л. Б. Лазебника [3], у пациентов с метаболическим синдромом выявлялась сопутствующая патология: повреждения пищевода – у 72% обследованных, патология желудка и двенадцатиперстной кишки – у 66%, гепатобилиарная патология – у 64%, заболевания поджелудочной железы – у 18%, патология толстой кишки – у 74% обследованных. Толстокишечная патология у больных с метаболическим синдромом проявлялась метеоризмом, абдоминальной схваткообразной болью и упорными запорами, требующими постоянного приема слабительных (74% больных).

Цель исследования: изучение роли двух поведенческих актов (сознательный выбор своевременного момента максимального по объему приема пищи и сознательное отношение к своевременности опорожнения кишечника) в генезе одного из главных факторов метаболического синдрома – ожирения.

Материалы и методы исследования. Методом хроноэнтерографии [4–6] и с помощью опросников по изучению основных аспектов качества жизни (самочувствие, физическая активность, настроение) обследованы 40 пациентов кардиологического отделения городского стационара в возрасте от 24 до 76 лет (25 женщин и 15 мужчин), у которых антропометрически вычисляли индекс массы тела. Кроме того, обследован 61 работающий врач в возрасте от 25 до 69 лет (58 женщин и 3 мужчин) по специальным анкетам с учетом качества питания, физической активности, режима сна-бодрствования и качества жизни. Регулярной эвакуаторной функцией кишечника

считали такое его функционирование, при котором стул был ежедневным (одно-, двух- или трехкратным) и частота этой функции составляла не менее 7 раз в неделю [7, 8]. Брадиэнтерией считали такую активность кишечника, при которой частота его эвакуаторной функции была менее 7 раз в неделю (от 1 до 6 раз в неделю) [8–10].

Результаты исследования. Нарушение циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника обнаружено у 19 из 40 больных (48%). У кардиологических пациентов с регулярным функционированием кишечника утренняя акрофаза циркадианного эвакуаторного ритма наблюдалась в 88% случаев. Среди больных кардиологического профиля, страдающих брадиэнтерией, утренняя акрофаза ритма имела место в 31% случаев. Следовательно, утренняя акрофаза циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника повышает вероятность регулярности этой функции в 2,8 раза.

Удовлетворенность самочувствием на 80–100% (верхний квинтиль) была отмечена у 67% лиц с регулярным ритмом кишечника, но лишь у 25% лиц с брадиэнтерией. Регулярность эвакуаторной функции кишечника повышает вероятность хорошего самочувствия в 2,8 раза.

Среди лиц с регулярным кишечным ритмом выявлено 12% пациентов с ожирением (индекс массы тела более 30), а среди лиц с брадиэнтерией – 33%. Регулярность эвакуаторной функции кишечника понижает риск ожирения у пациентов кардиологического профиля в 2,8 раза.

Самочувствие, физическая активность и настроение у пациентов с регулярным ритмом кишечника (68, 58 и 70% от оптимального) были в среднем на 9% выше, чем у больных с брадиэнтерией: 64, 44 и 61% соответственно.

Неуравновешенность эмоций у лиц с регулярным кишечным ритмом наблюдалась в 2,2 раза реже (17%), чем у кардиологических больных с брадиэнтерией (37%).

Следовательно, брадиэнтерия выявляется почти у каждого второго пациента с сердечно-сосудистой патологией. У кардиологических пациентов с регулярным ритмом эвакуаторной функции кишечника вероятность хорошего самочувствия, пониженный риск ожирения и уравновешенность эмоций существенно (более чем в 2 раза) выше, чем у больных с брадиэнтерией. У пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы утренняя акрофаза циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника повышает вероятность регулярности этого ритма в 2,8 раза. Регулярность циркадианного ритма кишечника способствует уменьшению риска метаболического синдрома у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Из 61 человека, считающего себя здоровым, нарушение регулярности циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника выявлено у 34 (55%). Среди них с брадиэнтерией I степени (стул 5–6 раз в неделю) было 53%, с брадиэнтерией II степени (стул 3–4 раза в неделю) – 32% и с брадиэнтерией III степени (стул 1–2 раза в неделю) – 15% обследованных. У лиц с регулярным кишечным ритмом его акрофаза была утренней в 77%, а среди лиц с брадиэнтерией – в 32% случаев. Следовательно, у считающих себя здоровыми лиц утренняя акрофаза циркадианного кишечного ритма повышает его регулярность в 2,4 раза.

Следует обратить внимание на тот факт, что при случайной выборке лиц, считающих себя здоровыми, в группу лиц с регулярным ритмом кишечника попали преимущественно обследованные в возрасте 25–58 лет (средний возраст около 43 лет), а в группу лиц с брадиэнтерией – в возрасте 26–69 лет (средний возраст 49 лет). В группе из 27 человек с регулярным кишечным ритмом было 25 женщин и 2 мужчин, а из 34 человек с брадиэнтерией – 33 женщины и 1 мужчина. Средняя масса тела у лиц с регулярным ритмом кишечника составляла 62 кг, а у обследованных с брадиаритмией – 68 кг. Средний индекс массы тела для лиц с регулярным кишечным ритмом составлял 22,4 кг/м и не выходил за границы нормы, а для субъектов с брадиэнтерией – 25,1 кг/м , что свидетельствует о тенденции к избытку массы тела у лиц, считающих себя здоровыми, с констатированной брадиэнтерией.

Среди лиц с брадиэнтерией, считающих себя здоровыми, избыток массы тела (ИМТ от 25 до 27,5 кг/м) диагностирован у 20% (7 из 34), а ожирение (ИМТ от 27,5 до 40 кг/м) – у 24% (8 из 34) обследованных (табл. 1).

Среди лиц, считающих себя здоровыми, с регулярным кишечным ритмом избыток массы тела обнаружен у 2 из 27 (7%), ожирение имело место у 2 из 27 (7%) обследованных. Следовательно, риск ожирения у лиц с брадиэнтерией в 3,4 раза выше, чем у лиц с регулярной эвакуаторной функцией кишечника (рис. 1 и 2). По данным В. И. Мазурова (2005), ожирение в возрасте 40–60 лет встречается в 3–4 раза чаще, чем в возрасте 15–20 лет. Значит, повышение риска ожирения под влиянием брадиэнтерии (в 3–4 раза) соизмеримо с повышением этого риска (в 3–4 раза) при увеличении возраста почти в 2 раза.

Следует отметить, что в группе лиц с регулярным циркадианным ритмом эвакуаторной функции кишечника доминировала именно утренняя фаза этого ритма, которая встречалась практически в 3,5 раза чаще, чем вечерняя (21 случай против 6). Однако в группе обследованных с нарушенным (нерегулярным) ритмом этой функции, наоборот, доминировала вечерняя фаза функционирования кишечника, которая встречалась почти в 2 раза чаще, чем утренняя (см. табл. 1).

Таблица 1

Зависимость риска ожирения от частоты стула

Показатель	Частота стула, раз в неделю	
	1–6 (нерегулярный ритм)	7 (регулярный ритм)
Возраст (средний)	29–69 лет (49 лет)	25–58 лет (43 года)
Число лиц (ж : м)	34 (33 : 1)	27 (25 : 2)
Рост (средний)	164 см	166 см
Масса тела (средняя)	68 кг	62 кг
ИМТ (средний)	25,1 кг/м²	22,4 кг/м²
Избыток массы тела (ИМТ>25 кг/м²)	У 20% лиц (7 из 34)	7% лиц (2 из 27)
Ожирение (ИМТ>27,5 кг/м²)	У 24% лиц (8 из 34)	7% лиц (2 из 27
Число лиц с утренним стулом	11	21
Число лиц с вечерним стулом	23	6

У лиц с регулярным ритмом стула ожирение встречается в 7% случаев

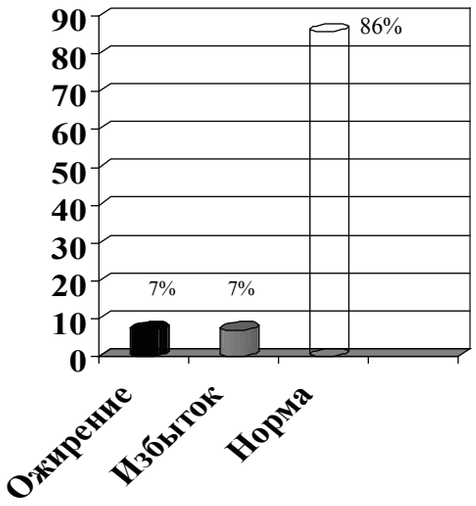


Рис. 1. Индекс массы тела у лиц с регулярным ритмом стула

У лиц с нерегулярным ритмом стула ожирение встречается в 24% случаев

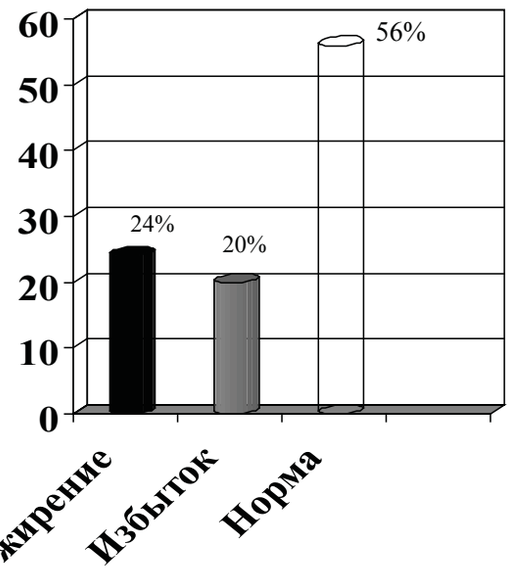


Рис. 2. Индекс массы тела у лиц с нерегулярным ритмом стула

Исследование качества жизни у лиц, считающих себя здоровыми (табл. 2), позволило выявить существенные различия этого показателя в зависимости от регулярности эвакуаторного ритма кишечника. Так, среди лиц с регулярным циркадианным кишечным ритмом верхний квинтиль уровня качества жизни (от 80 до 100% от максимума) был обнаружен у 15% лиц. Однако среди лиц с брадиэнтерией высокий уровень качества жизни был лишь у 3% обследованных. Следовательно, у лиц с регулярным ритмом кишечника вероятность высокого уровня показателей качества жизни повышена в 5 раз по сравнению с теми, у кого обнаруживается брадиэнтерия. И наоборот, среди лиц с брадиэнтерией неудовлетворительный уровень показателя качества жизни обнаруживался в 3 раза чаще (9%), чем среди лиц с регулярным ритмом кишечника (3%).

Таблица 2

Показатели качества жизни у лиц с разной частотой стула

Показатель	Частота стула, раз в неделю	
	1–6 (нерегулярный ритм)	7 (регулярный ритм)
Качество питания (среднее), %	68	72
Качество движения (среднее), %	59	61
Качество сна (среднее), %	61	69
Отличное качество жизни, % лиц	3	15
Неудовлетворительное качество жизни, % лиц	9	3

Таким образом, брадиэнтерия повышает риск ожирения, а следовательно, и метаболического синдрома, более чем в 3 раза и снижает качество жизни у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и у лиц, считающих себя здоровыми.

В связи с тем, что брадиэнтерия является функциональным фактором риска метаболического синдрома, одной из целей лечения больных с этим синдромом должно стать устранение брадиэнтерии. Причем ключевым моментом восстановления циркадианной регулярности ритма кишечника является смещение акрофазы этого ритма в оптимальное для этой функции утреннее время.

У лиц с регулярным (циркадианным) ритмом эвакуаторной функции кишечника максимальный уровень возраст-зависимого риска ожирения приходился на возраст 50–59 лет. Однако для лиц с нерегулярным стулом (5–6 раз в неделю) максимальный уровень риска ожирения приходился почти на 10 лет раньше – на период 40–49 лет. Кроме того, величина риска ожирения у лиц 40–49 лет с нерегулярным стулом была (около 35%) почти в 2 раза выше, чем у лиц того же возраста с регулярным ритмом стула (около 15%) (рис. 3).

Следовательно, даже самая малая степень нерегулярности ритма стула (5–6 раз в неделю) ассоциирована с существенным повышением риска ожирения (почти в 2 раза), причем в более молодом возрасте по сравнению с возрастным риском ожирения у лиц с регулярным ритмом эвакуаторной функции кишечника.

Сравнительный анализ акрофазы циркадианного ритма питания у лиц с нормальной массой тела (ИМТ до 25 кг/м^2) и у тучных лиц (ИМТ 26–36 кг/м^2) представлен на рис. 4.

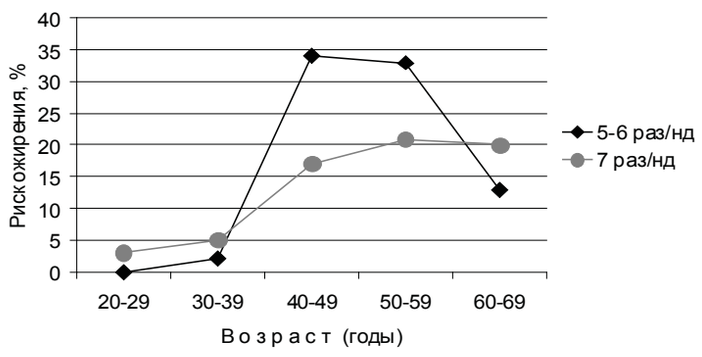


Рис. 3. Риск ожирения у лиц с регулярным и нерегулярным ритмом эвакуаторной функции кишечника

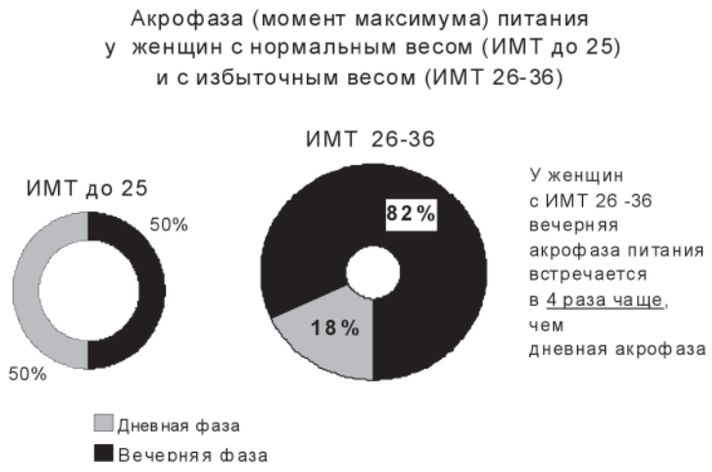


Рис. 4. Акрофаза (момент максимума) питания у женщин с нормальной массой тела (ИМТ до 25 кг/м^2) и с избыточной массой тела (ИМТ 26–36 кг/м^2)

Оказалось, что вероятность приема пищи максимального объема у лиц с нормальной массой тела была практически одинаковой (около 50%) в дневное (дневная фаза питания от 12:00 до 18:00) и вечернее время (вечерняя фаза питания от 18:00 до 24:00 часов). Однако у лиц и с избытком массы тела, и с ожирением максимальный по объему прием пищи доминировал именно в вечернее время (от 18:00 до 24:00), причем у тучных женщин вечерняя акрофаза питания встречалась почти в 4 раза чаще, чем дневная.

Следовательно, можно заключить, что смещение акрофазы циркадианного ритма приема пищи вправо (в вечернее время – после 18:00) ассоциировано с повышением риска ожирения. И наоборот, дневная акрофаза циркадианного ритма питания (а точнее, вероятность дневной акрофазы питания на уровне около 50%) характерна для лиц с нормальной массой тела.

Таким образом, результаты исследования циркадианного ритма питания и циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника у лиц с нормальной и с избыточной массой тела свидетельствуют о том, что поддержание нормальной массы тела (ИМТ до 25 кг/м^2) ассоциировано с такими поведенческими привычками, как своевременное (физиологически оптимальное – утреннее) опорожнение кишечника и физиологически адекватное питание преимущественно в дневные часы. Несоблюдение этих привычек (отсутствие утренней фазы циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника или преимущественно вечерняя фаза приема пищи наибольшего объема) существенно повышает риск ожирения – одного из ключевых факторов развития метаболического синдрома.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация, исходя из принципов доказательной медицины и рациональной фармакотерапии, рекомендует как одно из наиболее эффективных средств для нормализации ритма дефекации препарат дульколакс, который стимулирует нервные окончания в слизистой оболочке толстой кишки, ускоряет перистальтику и повышает секрецию слизи в толстой кишке. Эффект препарата в форме свечей развивается через 15–30 минут, поэтому дульколакс в свечах показан тем пациентам, у которых утрачена полезная для здоровья привычка к утреннему опорожнению кишечника. Способствовать такой поведенческой реакции, направленной на восстановление утреннего опорожняющего рефлекса, может помочь вызываемое дульколаксом в свечах ежедневное опорожнение кишечника. Дульколакс устраняет гипотонические и резистентные хронические запоры у взрослых и у детей, показан у лежачих больных, для регулирования стула при геморрое, в предоперационной подготовке и в послеоперационном периоде. В плацебоконтролируемом исследовании показано, что это средство в свечах, устраняя послеоперационный парез кишечника, вызывало появление стула в 100% случаев, тогда как эффект плацебо составил 20% случаев.

Хрономедицинский подход к кишечной брадиаритмии, базирующийся на фундаментальном феномене циркадианности пищеварительных функций организма, позволяет отказаться от не совсем физиологичной рекомендации прошлого: «Обучать больного жить с неежедневным стулом». Хронофизиологический подход к этой проблеме дает основания предложить физиологически обоснованную рекомендацию: «Помочь больному жить с ежедневным регулярным стулом».

Литература

1. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Н. А. Беляков, Г. Б. Сеидова, С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 440 с.

2. *Лазебник Л. Б.* Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.

3. *Мазуров В. И.* Ожирение: этиология, патогенез, клиника и лечение / В. И. Мазуров // Бюллетень Санкт-Петербургской ассоциации врачей-терапевтов. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 3–19.

4. *Шемеровский К. А.* Хронофизиологический фактор риска запора / К. А. Шемеровский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – Т. 10, № 3. – С. 84–87.

5. *Шемеровский К. А.* Хроноэнтерография – мониторинг околосуточного ритма эвакуаторной функции кишечника. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 5. – С. 582–584.

6. *Шемеровский К. А.* Околосуточный ритм ректальной реактивности у лиц с регулярной и нерегулярной эвакуаторной функцией кишечника / К. А. Шемеровский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 134, № 12. – С. 654–656.

7. *Шемеровский К. А.* Кишечная брадиаритмия и риск ожирения / К. А. Шемеровский // Бюллетень Санкт-Петербургской ассоциации врачей-терапевтов. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 94.

8. *Шемеровский К. А.* Брадиэнтерия – функциональный фактор риска метаболического синдрома / К. А. Шемеровский // Эфферентная терапия. – 2007. – № 1. – С. 72–74.

9. *Шемеровский К. А.* От доказательной фармакотерапии через хрономедицину к медицине профилактической / К. А. Шемеровский // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2008. – № 1. – С. 29–35.

10. *Шемеровский К. А.* Умеренное потребление алкоголя и регулярность функционирования кишечника. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. – 2008, прил. к т. XV, № 1. – С. 75–80.

УДК 616.441:616-056.5

© Шишкин А. Н., Лукина Е. В., 2010

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ТИРЕОИДНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

METABOLIC SYNDROME AND THYROID DYSFUNCTION

Шишкин А. Н., Лукина Е. В.

Shishkin A. N., Lukina E. V.

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия
St. Petersburg State university, Russia

В обзоре представлены данные о взаимосвязи метаболического синдрома и тиреоидной дисфункции. Показана роль тиреоидных гормонов как компонента метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, тиреоидная дисфункция, гипотиреоидизм, ожирение.

The article reviews actual questions of metabolic syndrome and thyroid dysfunction. It considers points of contact in these two syndromes and possible role of thyroid dysfunction in metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, thyroid dysfunction, hypothyroidism, obesity.

Сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) наряду с онкологическими и хроническими респираторными заболеваниями являются самыми грозными «убийцами» в мире – причиной приблизительно 35 млн смертей в год [1]. Метаболический синдром (МС) – основа развития инсулиннезависимого СД (ИНСД), а также ССЗ [2–6]. Национальная образовательная программа по холестерину для лечения взрослых Panel lll (ATP lll) определяет МС как состояние высокого риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) вне зависимости от уровней ЛПНП [7]. МС значительно увеличивает риск развития ССЗ (в 3 раза) и риск смерти от них (в 2 раза), а также повышает риск развития СД (в 5 раз) [8]. Распространенность этого состояния постоянно увеличивается. Примерно у каждого четвертого в популяции имеются его признаки. Это состояние является обратимым, т. е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или

уменьшения выраженности основных его проявлений. Многие вопросы, касающиеся диагностики и тактики ведения пациентов с МС, сложны и требуют пересмотра стандартных терапевтических схем [9].

Сегодня МС можно считать эпидемией – этим недугом страдает около 25% взрослого населения [10]. Всего в мире – более 310 млн лиц с МС, по прогнозам специалистов, количество пациентов с МС к 2025 г. может превысить 500 млн человек [11]. Выявлена существенная разница в распространенности данной патологии в зависимости от ряда факторов – пола, страны, этнической группы [12]. Данное клиническое состояние зависит и от образа жизни, который, в свою очередь, определяется социально-экономическим статусом, культурными привычками и особенностями образовательных возможностей в определенной стране. МС – широко распространенное патологическое состояние во многих популяциях, особенно в развивающихся странах; он имеет изменяющийся фенотип с все возрастающим преобладанием среди лиц молодого возраста [13, 14].

До сих пор нет единого мнения о патофизиологических механизмах МС [15]. Современная концепция метаболического синдрома связана с именем Ривена, предложившего систему взглядов, в которой он объединил в одну патофизиологическую структуру биологические механизмы, на первый взгляд не связанные между собой. Согласно этой гипотезе, инсулинорезистентность является основным механизмом «запуска» других ассоциированных нарушений – уровня артериального давления, холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и глюкозотолерантности [16]. Существующие на сегодняшний день представления о патогенезе МС укладываются в рамки трех теорий: 1) глюкоцентрической, по которой в основе развития МС лежит инсулинорезистентность; 2) липоцентрической, согласно которой ключевую роль в патогенезе МС играет центральное (абдоминальное) ожирение; 3) липокиновой, которая связана с обнаружением продукции адипоцитами цитокинов, регулирующих метаболизм [9, 17–20].

Кроме того, в качестве основного или второстепенного механизма рассматривались хроническая активация иммунной системы; нарушения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, нарушенное функционирование глюкокортикоидного гормона; постоянный стресс; влияние гормонов и других молекул, которые продуцируются адипоцитами [21–23]. Важную роль играет и влияние, оказанное в пренатальный период и в раннем возрасте [24], а также различные генные комбинации [25], вот почему в современных определениях учтены гетерогенные фенотипы разных этнических групп.

Недавно проведенные исследования показали наличие связи между МС и многими клиническими состояниями, в частности с неалкогольным стеатогепатитом [26–29], синдромом апноэ [30], онкологическими [31], гастроэнтерологическими заболеваниями (язвенной болезнью, хроническим гастродуоденитом, панкреатитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника) [32, 33]. Особенно широко обсуждается связь МС с гиперурикемией (ГУ), микроальбуминурией, синдромом поликистозных яичников, гиперфибриногенемией, показателями воспалительного статуса (С-реактивный протеин) [34, 35].

Щитовидная железа также страдает при синдроме резистентности к инсулину [36]. Повышенный уровень циркулирующего инсулина вызывает повышенную тиреоидную пролиферацию. Клинические проявления –больший объем щитовидной железы и образование узелков. Э. Г. Гаспарян и соавт. (1999) при обследовании 95 больных с центральным ожирением обнаружили аутоиммунный тиреоидит у 38% больных, явный или латентный гипотиреоз у 24% больных, увеличение объема щитовидной железы у 67% пациентов [37]. Очевидно, что нам мало известно о данной группе факторов риска и что необходимо проведение дальнейших исследований.

Вопрос о диагностических критериях метаболического синдрома возник практически сразу после описания этого состояния. Не так давно достигнут консенсус в вопросе диагностики МС [10, 38, 39]. Согласно рекомендациям International Diabetes Federation (IDF) (2005), обязательным критерием МС является центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин – у европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих факторов:

- повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин или специфическое лечение;
- повышение АД: систолического (САД) более 130 мм рт. ст. или диастолического (ДАД) более 85 мм рт. ст. либо антигипертензивная терапия;
- повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный СД 2-го типа (при гликемии натощак более 5,6 ммоль/л настоятельно рекомендуется проведение орального глюкозотолерантного теста – ОГТТ, но для постановки диагноза МС ОГТТ не является обязательным).

Объем талии – основной показатель для оценки риска в дальнейшем, однако существуют трудности с определением данного параметра с учетом этнических характеристик [40, 41].

Существуют разные формы МС в зависимости от количества и комбинации его компонентов. Предложено считать метаболический синдром полным, когда присутствуют четыре его компонента и более, например, так называемый смертельный квартет: абдоминальное ожирение, АГ, дислипидемия и нарушения углеводного обмена. О неполной форме МС свидетельствует наличие трех компонентов [42].

Данные литературы, позволяющие предположить вклад тиреоидной дисфункции в развитие метаболического синдрома, в большей степени касаются гипотиреоза. Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме. В подавляющем большинстве случаев гипотиреоз обусловлен поражением щитовидной железы (примерно в 95% случаев), т. е. является первичным [43]. Две наиболее значимые для клинической практики причины гипотиреоза – это хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и оперативные вмешательства на щитовидной железе, либо терапия ^{131}I по поводу различных форм зоба [44]. Тяжесть гипотиреоза может варьировать от бессимптомного течения заболевания, при котором минимальная гипофункция щитовидной железы выявляется только с использованием современных лабораторных методов, вплоть до микседематозной комы [45].

В основе современной диагностики гипотиреоза лежит определение в крови уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4) [46, 43], причем доминирующее значение отводится определению уровня ТТГ. При постепенном развитии гипотиреоза вначале происходит повышение уровня ТТГ – наиболее чувствительного показателя, оценивающего функцию щитовидной железы. Феномен повышении уровня ТТГ при нормальном уровне свободного Т4 обозначается как субклинический гипотиреоз. Присутствие или отсутствие каких-либо симптомов гипотиреоза для постановки диагноза субклинического гипотиреоза значения не имеет. Дальнейшее снижение функции щитовидной железы сопровождается снижением уровня Т4 в крови и приводит к манифестному гипотиреозу. Что касается выраженности клинических симптомов гипотиреоза, то даже при явных лабораторных сдвигах их может не быть [47].

Распространенность гипотиреоза в популяции, по данным разных исследователей, составляет от 0,1 до 10% и характеризуется значительным увеличением среди женщин старшего возраста. Субклинический гипотиреоз встречается чаще, чем явный гипотиреоз [48].

Известно, что гормональные нарушения наряду с генетическими факторами, индивидуальными особенностями питания могут играть определенную роль в развитии ожирения. В нашем организме нет такой системы, на которую бы не влиял дефицит или избыток тиреоидных гормонов. Активно действуя на энергетический обмен, углеводный и жировой метаболизм, они изменяют массу тела, способствуя ее увеличению при дефиците уровня тиреоидных гормонов, и наоборот, уменьшая ИМТ при их избытке. Таким образом, ТТГ может оказывать самостоятельное действие на жировую ткань, влияя как на метаболизм в ней, так и на распределение в организме [49].

Субклинический гипотиреоз выявляется у каждого 5–6-го пациента с выраженным ожирением. Повышение уровня ТТГ ассоциировано с показателями инсулинорезистентности. Возможно, некоторое снижение функциональной активности ЩЖ способствует развитию патологических изменений, лежащих в основе метаболического синдрома [50]. При исследовании гормонального статуса больных с ожирением наиболее частым нарушением было повышение уровней тиреотропного гормона ТТГ – у 36%, что свидетельствовало о гипофункции щитовидной железы. Пациенты с повышенным уровнем ТТГ характеризовались выраженным ожирением висцерального характера. На фоне улучшения антропометрических показателей (уменьшения ИМТ) была выявлено значительное снижение и нормализация уровня ТТГ [49]. В то же время у больных с субклиническим гипотиреозом прием тироксина (Т4) в течение 6 месяцев в дозах, нормализующих уровень тиреотропного гормона, не влиял на массу тела больных [51]; это указывает на то, что субклинический гипотиреоз не является существенной причиной прибавки массы тела. Было показано, что при лечении больных с ожирением, имеющих патологию щитовидной железы, диетой низкой энергетической ценности и препаратами тиреоидных гормонов, наблюдали снижение массы тела на 14–35 кг и улучшение показателей липидного обмена; авторы указывают на необходимость изучения функции щитовидной железы у больных с центральным ожирением [37].

Изучалось влияние снижения массы тела на функцию щитовидной железы у больных с гипотиреозом и выраженным ожирением, перенесших лапароскопическую операцию желудочного шунтирования. В подавляющем большинстве случаев течение гипотиреоза у этих пациентов улучшилось за исключением тех, у которых болезнь щитовидной железы носит аутоиммунный характер [52] .

При поиске взаимосвязи между тиреоидными гормонами и метаболизмом жировой ткани было показано, что несмотря на то, тиреоидная

функция была нормальной у пациентов с ожирением, ТТГ и ИМТ были положительно связаны между собой. ТТГ также коррелировал с лептином с поправкой на ИМТ. Сделан вывод о том, что ТТГ может быть маркером измененного баланса энергии у женщин, страдающих тяжелым ожирением [53]. Установлена положительная корреляционная связь между ТТГ и индексом массы тела больных с ишемической болезнью сердца [54] и отрицательная связь между ИМТ и свободным T_4 [55].

У пациентов с метаболическим синдромом выявлен более высокий уровень инсулина и FT_3 в сыворотке крови и суточного норадреналина мочи, по сравнению с пациентами без МС. Эти результаты свидетельствуют о том, что инсулин, катехоламины, гормоны щитовидной железы способствуют развитию клинических признаков метаболического синдрома [56]. У очень тучных пациентов с высокой степенью ожирения имеются более высокие уровни T_3, FT_3, T_4, ТТГ по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела; возможно, это результат сдвига центральной регуляции тиреоидных гормонов в сторону более высоких значений [50]. T_3 обладает способностью активировать липолиз и в какой-то степени поддерживать стабильную массу тела. Под влиянием диеты низкой энергетической ценности уровень T_3 снижается в результате нарушения дейодинации T_3; одновременно снижается и метаболический клиренс T_3. Можно полагать, что снижение уровня тиреоидных гормонов при голодании является адаптивной реакцией организма человека [57].

Прогрессивное накопление абдоминального жира связано с увеличением уровня FT_3 и ТТГ в сыворотке крови, независимо от чувствительности к инсулину, метаболических параметров и кровяного давления. Эти результаты позволяют предположить, что (1) прогрессивное накопление абдоминального жира связано с параллельным увеличением FT_3, возможно, в качестве адаптивной термогенной реакции, и (2) контроль секреции ТТГ свободными тиреоидными гормонами, возможно, нарушен при ожирении [58].

Не решен до конца вопрос о чувствительности периферических тканей больных с ожирением к тиреоидным гормонам. Есть точка зрения, что при ожирении снижается чувствительность тканей к тиреоидным гормонам, возможно за счет уменьшения числа рецепторов к ним или за счет уменьшения связывающей способности рецепторов [57].

Информации о щитовидной экспрессии генов в человеческой жировой ткани очень мало. Была изучена экспрессия генов тиреоидных рецепторов и рецепторов ТТГ в жировой ткани больных с патологическим ожирением и/или сахарным диабетом 2-го типа. Согласно полученным результатам, при ожирении экспрессия этих генов снижается как в подкожном, так и в висцеральном жире. После операции (желудочное шунтирование) снижение ИМТ на 33% было связано с уменьшением ТТГ и св. T_3 и с увеличением количества рецепторов к тиреоидным гормонам на 70%. Эти изменения позволяют предположить роль адипоцитов в регуляции ТТГ и тиреоидных гормонов [59].

Более сложными представляются отношения ожирения и нормальной функции щитовидной железы. По данным N. Manji, у эутиреодиных пациентов связь между ИМТ и показателями тиреоидного статуса (ТТГ и CT_4) отсутствует [60]. В то же время норвежские ученые обнаружили положительную связь между ТТГ и ИМТ у некурящих эутиреоидных пациентов [61]. У эутиреоидных пациентов, страдающих ожирением, часто встречается повышение уровней ТТГ и CT_3 в пределах их нормальных значений [59]. У эутиреоидных женщин с ожирением уровень CT_4 ниже, чем у худых эутиреоидных женщин. После внесения поправки на возраст и курение CT_4 (но не ТТГ) существенно отрицательно коррелирует с ИМТ. После внесения поправки на возраст, курение и индекс массы тела CT_4 отрицательно коррелирует с триглицеридами в значительной степени [62].

Итальянские ученые изучали уровни ТТГ, CT_3 и CT_4 у тучных пациентов с нормальной функцией щитовидной железы до и после стойкого и значительного снижения массы тела, полученного в результате лапароскопического бандажирования желудка. Исходно уровни ТТГ, CT_3 и CT_4 были в пределах нормы, но выше, чем у пациентов с нормальной массой тела; отношение CT_3/CT_4 (индекс $Д_1$- и $Д_2$-дейодиназной активности) было нормальным. С потерей веса показатель CT_3/CT_4 снижался, в то время как CT_4 повышался, ТТГ оставался стабильным. Уровень альбумина и холестерина в крови оставался прежним, в то время как триглицериды, инсулин и инсулинорезистентность снизились, ЛПВП повысились. Эти изменения, однако, не повлияли на ТТГ, что заставляет предположить связь этих изменений с уменьшением $Д_1$- и $Д_2$-дейодиназной активности [63]. По данным голландских исследователей, даже в рамках эутиреоидного диапазона низко-нормальная функция щитовидной железы может отрицательно сказаться на сердечно-сосудистом риске [64].

Многообразие изменений со стороны сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе определяется разнообразными прямыми и опосредованными влияниями тиреоидных гормонов на сердце и сосуды [65]. Известно, что трийодтиронин (T_3) опосредует процессы сокращения и расслабления сердечной мышцы, влияет на периферическое сопротивление сосудов. Влияние

тиреоидных гормонов на сердечнососудистую систему проявляется положительными инотропным, хромотропным и батмотропным эффектами, ведущими к усилению и учащению сердечных сокращений, улучшению проведения возбуждения по миокарду, а также снижению системного периферического сопротивления [66, 67]. Тиреоидные гормоны также регулируют экспрессию генов структурных белков миокарда [68].

У больных с ИБС часто отмечаются субклинические нарушения функции щитовидной железы. При сопоставлении данных коронарографии и уровня тиреотропного гормона (ТТГ) у больных ИБС оказалось, что частота поражения ствола левой коронарной артерии закономерно увеличивалась по мере возрастания уровня ТТГ. У больных гипотиреозом (ТТГ более 4,0 мМЕ/л) чаще выявлялись поражения ствола левой коронарной артерии и трехсосудистое поражение. Трехсосудистое поражение венечных артерий и стеноз ствола левой коронарной артерии относят к тяжелым изменениям коронарного русла [54].

Ускорение процессов атеросклероза при гипотиреозе традиционно приписывалось атерогенному липидному профилю, диастолической гипертензии и нарушению функции эндотелия. Кроме того, последние исследования показывают, что гипотиреоз связан с новыми факторами риска атеросклероза, такими как гипергомоцистеинемия и увеличение уровня С-реактивного белка. Тиреоидные гормоны дают прямые антиатеросклеротические эффекты, такие как расширение кровеносных сосудов, продукция вазодилатационных веществ и торможение экспрессии рецепторов ангиотензина II и передачи его сигналов. Эти данные позволяют предположить, что гормоны щитовидной железы подавляют атеросклероз путем прямого воздействия на сосуды, а также путем изменения факторов риска атеросклероза [69].

Обширные данные свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистая система реагирует даже на минимальные, но постоянные изменения уровней циркулирующих гормонов щитовидной железы, которые характерны для лиц с субклинической дисфункцией щитовидной железы. Субклинический гипотиреоз связан с нарушением диастолической функции ЛЖ и легкой систолической дисфункцией, а также с повышенным риском атеросклероза и инфаркта миокарда [70]. При субклиническом гипотиреозе выявлено снижение уровня эндотелиальной вазодилатации (маркер раннего атеросклероза) [71].

При гипотиреозе может наблюдаться выпот перикарда [72]. Кроме того, у больных с субклиническим гипотиреозом почти в 3 раза выше вероятность фибрилляции предсердий (в течение 10-летнего периода наблюдения), в результате чего встает вопрос, должны ли пациенты с субклиническим гипертиреозом получать лечение для предотвращения фибрилляции предсердий. Однократные измерения низкого уровня ТТГ в сыворотке крови у лиц в возрасте 60 лет и старше, как сообщается, связаны с повышением смертности от всех причин, в частности, от болезней кровообращения и сердечно-сосудистых заболеваний в 10-летнем последующем исследовании [73, 74].

Лица с субклиническими заболеваниями щитовидной железы имеют более высокий риск смерти. Однако неизвестно, будет ли лечение субклинического заболевания щитовидной железы оказывать какой-то эффект на повышенный риск смерти. Пока нет консенсуса относительно преимуществ лечения больных с субклиническими заболеваниями щитовидной железы. Представляется целесообразным строгий мониторинг функции щитовидной железы [75].

Состав транспортных липопротеинов серьезно нарушается при заболеваниях щитовидной железы. Изменения липидного обмена в целом характеризуются как атерогенные и наблюдаются у подавляющего большинства пациентов. Манифестный гипотиреоз характеризуется повышением уровня общего холестерина, ЛПНП и аполипопротеина В. Уровень ЛПВП остается нормальным или даже немного повышается [76, 77]. Изолированная триглицеридемия встречается только примерно в 5% случаев, однако сочетание гиперхолестеринемии и триглицеридемии наблюдается в 40–70% [37]. Субклинический гипотиреоз тоже оказывает негативное влияние на липидный профиль, считается, что после сахарного диабета он является второй по распространенности причиной вторичной дислипидемии [48]. Но, он, скорее всего, приведет к проатерогенным изменениям пропорций липидных частиц, которые характеризуются нормальным или слегка повышенным уровнем общего холестерина, повышением ЛПНП, и более низкими ЛПВП. Кроме того, субклинический гипотиреоз связан с дисфункцией эндотелия, аортальным атеросклерозом и инфарктом миокарда. И хотя исследования общей смертности и заболеваемости сердечно-сосудистой системы не были полностью «единодушны» в своих выводах, повышенный сердечно-сосудистый риск, скорее всего, будет при субклиническом гипотиреозе [76, 77].

При гипотиреозе сокращается потребление кислорода сердечной мышцей. Это связано с увеличением периферического сосудистого сопротивления и снижением сократимости. Гипотиреоз часто сопровождается диастолической гипертензией, что в сочетании с дислипидемией может способствовать атеросклерозу. Тем не менее, терапия тироксином в ТТГ-подавляющих

дозах, как правило, приводит к значительному улучшению липидного профиля. Изменения липопротеидов коррелируют с изменениями уровня свободного тироксина [77]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) у пациентов с гипотиреозом развивается не часто. Однако у пациентов с гипотиреозом наблюдается повышенная частота остаточной ишемии после ОИМ [78].

У жителей Нидерландов была показана связь между FT_4 в пределах нормальных его значений и липидами (ОХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ). Кроме того, низкий нормальный уровень FT_4 был в значительной степени связан с повышенной устойчивостью к инсулину. Эти данные согласуются с повышенным риском сердечно-сосудистой системы у лиц с низконормальной функцией щитовидной железы [79].

Имеются данные о влиянии лептина на систему гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа. Нормальное функционирование рецептора лептина необходимо для поддержания нормальной секреции тиреотропного гормона [80]. Снижение уровня лептина в ответ на голодание сопровождается снижением уровня T_3; в то же время введение экзогенного лептина голодающим мышам устраняет нарушение у них тиреоидного статуса [81].

Концентрация лептина сыворотки повышена у женщин с субклиническим и манифестным гипотиреозом в постменопаузе. Связь между тиреоидным статусом и лептином сыворотки крови дополнительно подтверждается тем фактом, что лечение тироксином с целью восстановления эутиреоидного статуса снижало уровень лептина при манифестном гипотиреозе в отсутствие значительного влияния на ИМТ. У женщин гипотиреоз влияет либо на секрецию лептина, либо на его деградацию, и этот эффект более выражен в постменопаузе, чем в пременопаузе [82].

Субклинический тиреотоксикоз характеризуется нормальными уровнями свободного тироксина и свободного трийодтиронина сыворотки крови и уровнем тиреотропина, подавленным ниже нормальных значений. Он связан с увеличением сердечного ритма, мерцательной аритмией, повышением массы ЛЖ, нарушением релаксации желудочка, снижением физической работоспособности [83]. Гипертиреоз приводит к снижению содержания общего холестерина и ЛПНП, а уровень ЛПВП снижается или не изменяется [77]. Субклинический тиреотоксикоз не связан с ИБС и смертностью от сердечно-сосудистых причин, но он ассоциируется с фибрилляцией и трепетанием предсердий и кардиоэмболическим инсультом [84]. Также имеются сообщения, что увеличение фактора X активности у больных с субклиническим тиреотоксикозом представляет собой потенциальное состояние гиперкоагуляции [72, 85].

Есть работы, в которых уже сделана попытка изучения взаимосвязей функциональных нарушений щитовидной железы с основными компонентами метаболического синдрома. Так, обнаружено, что при наличии отдельных компонентов метаболического синдрома: глюкозы плазмы крови ≥5,6 ммоль/л или ТГ >1,7 ммоль/л – уровень ТТГ достоверно выше, чем в группах, имеющих более низкие значения этих компонентов. При высоко-нормальных значениях ТТГ в диапазоне 1,71–4,05 мЕд/л липидный спектр крови характеризуется более высокими значениями ТГ, ОХС, ХС-ЛНП по сравнению с низконормальным уровнем ТТГ – 0,17–0,47 мЕд/л. У лиц с признаками метаболического синдрома по критериям NCEP ATP III (2004), ВНОК (2008) средний уровень ТТГ выше, чем у людей того же возраста при отсутствии метаболического синдрома [86]. У женщин с СПКЯ найдена значимая связь между инсулинорезистентностью и ТТГ >2 мМЕ/л, не зависимая от возраста и ИМТ [87]. Известно также, что наличие тиреопатий у женщин 45–55 лет повышает риск развития у них метаболического синдрома в течение ближайших пяти лет, особенно при наличии прогрессирующего ожирения в сочетании с гипергликемией, двусторонней овариэктомией и отягощенной наследственностью по ожирению, гипертонической болезни и сахарному диабету [88].

Таким образом, субклиническая тиреоидная дисфункция в настоящее время является предметом многочисленных исследований и остается спорным вопросом. Научные сведения, представленные в нашей статье, свидетельствует о том, что ведутся многочисленные исследования в направлении изучения возможного влияния тиреоидных дисфункций на развитие метаболического синдрома и его составляющих. Уже установлены общий атерогенный характер изменений липидного спектра и повышенный кардиоваскулярный риск как при МС, так и при тиреоидных дисфункциях; есть данные о положительной динамике этих изменений на фоне заместительной терапии левотироксином. Известно влияние самих тиреоидных гормонов на жировой обмен и массу тела, изучены особенности артериальной гипертензии у больных с гипотиреозом. Интересно участие лептина как в регуляции обмена жировой ткани, так и в обмене тиреоидных гормонов. Наличие общих клинических симптомов у больных с гипотиреозом и МС наряду с тем, что диагноз гипотиреоза, в особенности субклинического, устанавливается как лабораторный феномен, наводит на мысль о недооценке вклада тиреоидных дисфункций в развитие метаболического синдрома, особенно учитывая широкую распространенность обоих видов патологии.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что тиреоидная дисфункция может внести свой вклад в развитие метаболического синдрома, что побудило нас к изучению влияния функциональных нарушений щитовидной железы на течение метаболического синдрома и рассмотрению вопроса о возможности включения показателей тиреоидной функции в диагностические критерии метаболического синдрома.

Литература

1. World Health Organization 2008–2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. – Geneva: WHO, 2008.

2. Report of WHO Expert Consultation. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? / R. Simmons et al. // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53. – P. 600–605.

3. *Асташкин Е. И.* Ожирение и артериальная гипертония / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. – 2008. – Т. 3, № 4.

4. Метаболический синдром / О. В. Александров и др. // Рос. мед. журн. – 2006. – № 6. – С. 50–55.

5. *Holvoet P.* Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease / P. Holvoet // Verh K Acad Geneeskd Belg. – 2008. – 70(3). – 193-219.

6. Van Zwieten P. A. The metabolic syndrome – a therapeutic challenge / P. A. Van Zwieten, G. Mancia. – Netherlands: Van Zuiden Communications B.V.; 2005. – P. 79.

7. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – 285 (19). – P. 2486–2497.

8. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa et al. // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24 (4). – P. 683–689.

9. *Чазова И. Е.* Метаболический синдром: подходы к лечению / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Consilium provisorum. – 2003. – № 8.

10. Метаболический синдром: лечение ожирения и нарушений углеводного обмена / В. С. Задионченко и др. // Справочник поликлинического врача.– 2005. – № 5. – С. 59–66.

11. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний / М. В. Шестакова, С. А. Бутрова, О. Ю. Сухарева // Тер. арх. – 2007. – № 10. – С. 5–8.

12. *Wild S. H.* The global burden of the metabolic syndrome and its consequences for diabetes and cardiovascular disease / S. H. Wild, C. D. Byrne // The metabolic syndrome / ed. C. D. Byrne. – Wiley: Chichester, 2005. – P. 1–43.

13. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents / R. Weiss et al. // N. Engl. J. Med. – 2004. – 350. – 2362–2374.

14. High prevalence of the metabolic syndrome in Iranian adolescents / A. Esmaillzadeh et al. // Obesity. – 2006. – Vol. 14. – P. 377–382.

15. The metabolic syndrome / R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1415–1428.

16. *Reaven G. M.* Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – 1595–1607.

17. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 2. Патогенез / Ю. И. Строев и др. // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Сер. 11, № 1. – С. 3–15.

18. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome / D. B. Carr et al. // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 2087–2094.

19. Информативность оценки содержания в крови мультимерного адипонектина в качестве маркера метаболических нарушений / Д. А. Танянский, Э. М. Фирова, А. Д. Денисенко // Сб. тез. Всероссийского конгресса «Современные технологии в эндокринологии» (тиреоидология, нейроэндокринология, эндокринная хирургия). – М., 2009. – С. 170.

20. Гинсар Е. А. Компоненты метаболического синдрома и гормональные механизмы его формирования у некоренных жителей Якутии: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Е. А. Гинсар. – Новосибирск, 2009.

21. The metabolic syndrome / R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1415–1428.

22. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence / E. S. Ford, W. H. Giles, W. H. Dietz // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 1769–1778.

23. Independent influence of insulin, catecholamines, and thyroid hormones on metabolic syndrome / Giovanni De Pergola et al. // Obesity. – 2008. – Vol. 16. – P. 2405–2411.

24. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome / D. S. Fernandez-Twinn, S. E. Ozanne // Physiol. Behav. – 2006. – Vol. 88. – P. 234–243.

25. The search for putative unifying genetic factors for components of the metabolic syndrome / M. Sjogren et al. // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51. – P. 2242–2251.

26. *Kotronen A.* Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome / A. Kotronen, Y. Jarvinen // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28. – P. 27–38.

27. *Корнеева О. Н.* Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом / О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (приложение 29). – 2007. – Vol. 17 (1). – С. 65.

28. Hepatic histology in patients undergoing bariatric surgery / M. Machado, P. Marques-Vidal, H. Cortez-Pinto // J Hepatol. – 2006. – Vol. 45. – P. 600–606.

29. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients / G. Targher et al. // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 1212–1218.

30. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome / A. N. Vgontzas, E. O. Bixler, G. P. Chrousos // Sleep Med. Rev. – 2005. – Vol. 9. – P. 211–224.

31. Metabolic syndrome and cancer risk / A. Russo, M. Autelitano, L. Bisanti // Eur. J. Cancer. – 2008. – Vol. 44. – P. 293–297.

32. Язвенная болезнь и метаболический синдром (механизмы формирования, клинико-инструментальные проявления и подходы к терапии) / В. Б. Гриневич и др. – СПб., 2006. – 31 с.

33. Сравнительный анализ диагностических критериев метаболического синдрома и отдельных его компонентов. / Г. Е. Ройтберг, Н. В. Кондратова, Т. И. Ушакова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья – 2006. – № 3. – С. 43–48.

34. Место метаболического синдрома в сердечно-сосудистом континууме / А. Л. Верткин и др. // Лечащий врач. – 2008. – № 3. – С. 71–77.

35. *Larter C. Z.* Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat? / C. Z. Larter, G. C. Farrell // J. of Hepatology. – 2006. – Vol. 44, Is. 2. – P. 253–261.

36. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome / J. Rezzonico et al. // Thyroid. –2008. – P. 461-464.

37. Thyroid function in patients with central obesity / Gasparian E. et al. // Int. J. Obesity. – 1999. – Vol. 23, Suppl. № 5. – P.147.

38. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.

39. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. Alberti et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 1640–1645.

40. Selection of measures in epidemiologic studies of the consequences of obesity / J. Stevens, J. E. McClain, K. P. Truesdale // Int. J. Obes. – 2008. – Vol. 32, Suppl. 3. – S60–S66.

41. *Canoy D.* Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women / D. Canoy // Curr. Opin. Cardiol. – 2008. – Vol. 23. – P. 591–598.

42. Распространенность и структура метаболического синдрома у работающих женщин г. Мирного (Республика Саха – Якутия) / Е. А. Гинсар и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2008. – № 6.

43. *Петунина Н. А.* Гипотиреоз / Н. А. Петунина // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 12. – С. 38–43.

44. *Фадеев В. В.* Современные подходы к диагностике и лечению гипотиреоза / В. В. Фадеев, Т. Б. Моргунова // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 4. – С. 40–43.

45. *Трошина Е. А.* Угрожающие жизни осложнения гипотиреоза / Е. А. Трошина, М. Ю. Юкина // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 2. – С. 4–6.

46. *Zosin I.* The importance of screening of thyroid dysfunctions / I. Zosin // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – № 1 (19). – P. 33–46.

47. *Фадеев В. В.* Гипотиреоз / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. – М.: РКИ Соверо пресс, 2004. – 216 с.

48. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodiesin the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHALES-lll) / J. G. Hollowel et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 489–499.

49. *Демидова Т. Ю.* Динамика гормональных нарушений функционального характера на фоне выраженной регрессии висцеральной жировой ткани при лечении пациентов с ожирением / Т. Ю. Демидова, Е. Л. Круглова // РМЖ. – 2009. – № 10. – С. 39–43.

50. Thyroid function in humans with morbid obesity / M. A. Michalaki et al. // Thyroid. – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 73–78.

51. Energy balance in subclinical hypothyroidism: no predisposition to obesity / M. Sheikh et al. // Int. J. Obesity. – 1999. – Vol. 23, Suppl., № 5. – P. 82.

52. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Morbidly Obese Patients with Hypothyroidism / R. Fazylov et al. // Obesity Surgery. – 2008. – Vol. 18, № 6. – P. 644–647.

53. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women / G. Iacobellis et al. // Clin. Endoc rinol. (Oxf). – 2005. – Vol. 62 (4). – P. 487–491.

54. Выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца с различными функциональными состояниями щитовидной железы / А. Р. Волкова и др. // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 3 (27).

55. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population / N. Knudsen et al. // J. Cl in. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 4019–4024.

56. Independent Influence of Insulin, Catecholamines, and Thyroid Hormones on Metabolic Syndrome / G. De Pergola et al. // Obesity. – 2008. – Vol. 16. – 2405–2411.

57. *Беляков Н. А.* Ожирение / Н. А. Беляков, В. И. Мазуров. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – 520 с.

58. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women / G. De Pergola et al. // Clinical Endocrinology. –2007. – Vol. 67 (2). – P. 265–269.

59. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss / M. Nannipieri et al. // Int. J. of Obesity. – Sep 2009. – Vol. 33, № 9. – P. 1001–1006.

60. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects / N. Manji et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2006. – Vol. 64 (2). – P. 125–128.

61. Serum TSH is positively associated with BMI / A. Nyrnes, R. Jorde, J. Sundfjord // Int. J. Obes. (Lond). – 2006. – Vol. 30 (1). – P. 100–105.

62. Free T4 is negatively correlated with body mass index in euthyroid women / Ho Sang Shon et al. // Korean J. Int. Med. – 2008. – Vol. 23 (2). – P. 53–57.

63. Weight Loss Through Gastric Banding: Effects on TSH and Thyroid Hormones in Obese Subjects With Normal Thyroid Function / C. Dall'Asta et al. // Obesity. – 2010. – Vol. 18, № 4. – P. 854–857.

64. Carotid artery intima media thickness is inversely related to serum free thyroxine in euthyroid subjects / R. P. Dulaart et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2007. – Vol. 67 (5). – P. 668–673.

65. *Kahaly G. J.* Thyroid hormone action in the heart / G. J. Kahaly, W. H. Dillmann // Endocr. Rev. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 704–728.

Фибрилляция предсердий и тиреотоксикоз / Т. В. Тавровская и др. // Вестник аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 59–77.

67. Atrial fibrillation and thyroid glahd / M. Bindi et al. // Recenti Prog. Med. – 2005. – Vol. 96, № 11. – P. 548–551.

68. Effect of Levo-Thyroxine Replacement on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypothyroid Patients / M. Ito et al. // Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, № 2. – P. 608–611.

69. *Ichiki T.* Thyroid hormone and atherosclerosis / T. Ichiki // Vascul Pharmacol. – 2010 Mar-Apr. – Vol. 52 (3–4). – 151–156.

70. *D rr M.* Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction / M. D rr, H. V lzke // Minerva Endocrinol. – 2005. – Vol. 30 (4). – P. 199–216.

71. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impairedin subjects with hypothyroidism, border-line hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values / J. Lekalis et al. // Thyroid. – 1997. – Vol. 7, № 3. – P. 411–414.

72. Pericardial effusion associated with subclinical hypothyroidism / G. Dattilo et al. // International journal of cardiology. – 2009. – Apr.

73. Cardiovascular risk with subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism: pathophysiology and management / J. Duggal et al. // J Cardiometab Syndr. – 2007. – Vol. 2 (3). – P. 198–206.

74. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults / A. R. Cappola et al. // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 1033–1041.

75. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study / J. A. Sgarbi et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 162 (3). – P. 569–577.

76. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular risk / J Jiskra, Z L manov , M Antosov // Vnitr. Lek. – 2007. – Vol. 53 (4). – 382–385.

77. *Duntas L. H.* Thyroid disease and lipids / L. H. Duntas // Thyroid. – 2002. – Vol. 12 (4). – P. 287–293.

78. Thyroid and lipid metabolism / E. Pucci, L. Chiovato, A. Pinchera // IJO. – 2000. – Vol. 24, Suppl. 2. – P. S109–S112.

79. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects / A. Roos et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92 (2). – P. 491–496.

80. *Панков Ю. А.* Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции / Ю. А. Панков // Биохимия. – 1999. – Т. 64, вып. 6. – С. 725–734.

81. *Mantzoros C.* Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine regulation of food intake / C. Mantzoros // Mol. Psychiatry – 1999. – Vol. 4. – P. 8–12.

82. Serum Leptin in Overt and Subclinical Hypothyroidism: Effect of Levothyroxine Treatment and Relationship to Menopausal Status and Body Composition / P. F. S. Teixeira et al. // Thyroid. – 2009. – May. – P. 443–450.

83. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system / S. Fazio et al. // Recent Prog. Horm. Res. – 2004. – Vol. 59. – P. 31–50.

84. Thyroid diseases and cerebrovascular disease / A. Squizzato et al. // Stroke. – 2005. – Vol. 36 (10). – P. 2302–2310.

85. *Мельник И. Р.* Нарушения в системе гемостаза у больных с тиреотоксикозом / И. Р. Мельник // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 26–29.

86. *Мустафина С. В.* Структурно-функциональные нарушения щитовидной железы и компоненты метаболического синдрома в Сибири: клинико-популяционное исследование: автореф. дис. …канд. мед. наук / С. В. Мустафина. – Новосибирск, 2009. – С. 23.

87. Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome / A. Mueller et al. // Human Reproduction. – 2009. – Vol. 24 (11). – P. 2924–2930.

88. *Дерябина Е. Г.* Тиреоидная патология у женщин после естественной и хирургической менопаузы в йододефицитном регионе: автореф. …дис. д-ра мед. наук / Е. Г. Дерябина. – М., 2010. – 40 с.

УДК 612.3-053.2

© Коллектив авторов, 2010

ОЦЕНКА СОСТАВА ТЕЛА КАК СПОСОБ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

ASSESSMENT OF BODY COMPOSITION AS A WAY TO REVEALING PREDICTORS OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN

[1]Эдлеева А. Г., [2]Хомич М. М., [3] Волков Н. Ю., [1]Леонова И. А., [2]Юрьев В. В.

[1] Edleeva A. G., [2]Khomitch M. M., [3]Volkov N. Yu., [1]Leonova I. A., [2]Yuriev V. V.

[1] Федеральный перинатальный центр ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;
[2]Институт перинатологии и педиатрии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
[3]Закрытое акционерное общество «Диамант», Санкт-Петербург, Россия
[1]Federal Perinatal center of the Federal state establishment «Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre of the Ministry of Health and Social Development», St. Petersburg, Russia;
[2]Institute of Perinatalogy and Pediatrics of the Federal state establishment «Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre of the Ministry of Health and Social Development», St. Petersburg, Russia;
[3]Closed Joint-Stock Company «Diamant», St. Petersburg, Russia

Ожирение у детей и подростков является одним из предикторов развития метаболического синдрома, что с возрастом приводит к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям. В работе представлен сравнительный анализ методов оценки процента жировой массы. Показаны недостатки и преимущества наиболее часто используемых методов и необходимость введения автоматизированных методик.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, дети, биоимпедансометрия.

Obesity in children and adolescents is one of the predictors of metabolic syndrome development, which leads to serious cardiovascular complications with age. The work presents comparative analysis of methods for the assessment of body fat percentage. The advantages and disadvantages of the most frequently used methods and the need for automated techniques are shown.

Key words: metabolic syndrome, obesity, children, bioimpedansometry.

Введение. Метаболический синдром представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, механизмов регуляции артериального давления и функций эндотелия, формирующихся на фоне нейроэндокринной дисфункции, в условиях пониженной чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентности. В последнее время наблюдается неуклонное увеличение числа пациентов, страдающих метаболическим синдромом, что делает его одной из актуальных медицинских проблем [1–5]. Безусловно, истоки его формирования необходимо искать в детском и подростковом возрасте [4, 6–8], главную роль в профилактике метаболического синдрома играют выявление и устранение факторов риска его развития. Наряду с генетическими, диетическими факторами, низкой физической активностью и психологическим стрессом одним из основополагающих модифицируемых факторов является ожирение [1, 3, 9, 10]. Метаболический синдром развивается у 30–50% подростков с избыточной массой тела, причем чем больше процент избытка жировой массы, тем выше вероятность его развития [3, 11].

Ожирение детей и подростков за два последних десятилетия превратилось в важную социально-экономическую и медицинскую проблему. Увеличение распространенности избыточной массы тела в детской популяции многих стран позволяет отнести это заболевание к неинфекционной эпидемии [12–16]. Несмотря на наличие определенной этнической предрасположенности, наблюдается тенденция к увеличению распространенности ожирения вне зависимости от пола, расы, социальной принадлежности [17]. По данным национальных эпидемиологических исследований, от 10 до 40% детей в развитых странах в настоящее время имеют избыточную массу тела, а 15% страдают ожирением [18, 19].

В постановке диагноза принципиально важно применение достоверных методов выявления избытка жировой ткани, так как не всякий избыток массы тела – это жир. Однако в настоящее

время в педиатрической практике постановка диагноза ожирения и дальнейшее наблюдение основываются на данных соматоскопии и определении соответствия массы тела длине тела ребенка. Выявление с использованием сигмальных таблиц избытка массы тела от долженствующей для данной длины в пределах 15–24% свидетельствует об ожирении I степени, 25–49% – II степени, 50–99% – III степени, при избытке более 100% – IV степени. К сожалению, данная методика не предусматривает возможность определения составляющих избыточной массы (жировой компонент, мышечная масса или жидкость).

На сегодняшний день предложено несколько методов определения состава тела [3]:

– антропометрические методы (индексы массы тела, калиперометрия);
– физические методы (подводное взвешивание, волюминометрия, воздушная плетизмография, фотонное сканирование);
– биофизические методы (изотопное разведение, биоимпедансометрия, инфракрасное отражение, определение естественной радиоактивности всего тела, нейтронный активационный анализ, радиоизотопные, рентгенологические, ультразвуковые методы, магнитно-резонансная томография и спектроскопия).

Наиболее часто используются антропометрический и биоимпедансометрический методы. Их преимущество заключается в простоте применения, доступности и возможности использования в масштабных популяционных исследованиях. Физические методы зачастую весьма трудоемки, требуют дорогостоящего оборудования и, как правило, используются только в научных исследованиях.

Все вышеуказанные методы являются непрямыми, так как в настоящее время отсутствуют способы непосредственного измерения компонентного состава тела живого организма. Эталоном («золотым стандартом») считается оценка компонентов тела путем гидростатического взвешивания. Оценка методом калиперометрии или импедансометрии строится на линейных регрессионных зависимостях путем сопоставления с эталонным методом.

Антропометрический метод

- Использование весоростовых таблиц и индексов, представляющих собой соотношение длины и массы тела (индекс Тура, индекс Чулицкой, соответствие фактической массы тела долженствующей для данной длины тела ребенка, индекс Кетле II). Однако их использование ограничено констатацией факта несоответствия без возможности интерпретации нарушений изменения массы тела (дефицит/избыток за счет мышечной массы, воды, жировой ткани), что имеет значение у детей раннего возраста, у юных спортсменов и пациентов с различными заболеваниями.
- Для расчета процента жировой массы в организме ребенка из многочисленных формул возможно использование формулы Эллиса (Ellis) (для детей европеоидной расы) [3, 11] (табл. 1).

Таблица 1

Формулы для расчета массы жира в организме и процента жировой массы у детей

Пол	Масса жира в организме	Процент жировой массы
Девочки	Жир (кг) = 0,642×Масса тела (кг) – 0,120×Длина тела (см) – 0,606×Возраст (годы) + 8,98	Процент жировой массы = = Жир (кг)/Масса тела (кг)×100
Мальчики	Жир (кг) = 0,534×Масса тела (кг) – 1,59×Возраст (годы) + 3,03	

- **Калиперометрия** – измерение толщины кожно-жировых складок в определенных точках. Большое количество формул для определения относительного и абсолютного содержания жира в организме связано с разнородностью популяций в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности, уровня физической активности, состояния здоровья и других факторов.

Для детей 8–17 лет используются формулы Слотера (Slaughter) (табл. 2) [20–22].

Существует множество других формул для расчета процента жировой массы по толщине кожно-жировых складок в 1, 2, 3 или 4 точках. В табл. 3 приведены некоторые из них: формула Деценберга (Dezenberg) для расчета жировой массы с учетом этнической принадлежности и формула для расчета жировой массы для детей с недостаточным питанием [20, 21, 23].

В целом выбор формулы для оценки состава тела у детей на основе калиперометрии существенно влияет на получаемый результат определения процента жировой массы тела. Немаловажно учитывать погрешность измерений самого калипера, квалификацию персонала, проводящего исследование, а также отсутствие единых стандартов измерений и универсальных формул для оценки состава тела у детей, особенно младшего возраста.

Таблица 2

Формулы для расчета процента жировой массы с учетом пола и суммы толщины складки на трицепсе и под лопаткой для детей 8–17 лет

Пол	Сумма складок на трицепсе и под лопаткой	Процент жировой массы
Мальчики	Не более 35 мм	Процент жировой массы = 0,735× ($S_{трицепс}$ (мм) + $S_{лопатка}$ (мм)) + 1,0
		Процент жировой массы = 1,21* ($S_{трицепс}$ (мм) + $S_{лопатка}$ (мм)) – 0,008× ($S_{трицепс}$ (мм) + $S_{лопатка}$ (мм))^2 – 1,7
	Более 35 мм	Процент жировой массы = 0,783× ($S_{трицепс}$ (мм) + $S_{голень}$ (мм)) + 1,6
Девочки	Не более 35 мм	Процент жировой массы = 0,610 × ($S_{трицепс}$ (мм) + $S_{лопатка}$ (мм)) + 5,1
		Процент жировой массы = 1,33× ($S_{трицепс}$ (мм) + $S_{лопатка}$ (мм)) – 0,013× ($S_{трицепс}$ (мм) + $S_{лопатка}$ (мм))^2 – 2,5
	Более 35 мм	Процент жировой массы = 0,546× ($S_{трицепс}$ (мм) + $S_{голень}$ (мм)) + 9,7

Примечание: S – толщина кожно-жировой складки.

Таблица 3

Формулы для расчета содержания жировой массы у детей по данным калиперометрии

Использование	Формула
Для детей 4–11 лет (формула Деценберга (Dezenberg))	Жир (кг) = 0,38×Масса тела (кг) + 0,30×$S_{трицепс}$ (мм) + 0,87×Пол (1 – мальчики, 2 – девочки) – 0,81×Этническая принадлежность (1 – европеоиды, 2 – афроамериканцы) – 9,42
Для детей с недостаточностью питания	Процент жировой массы = 8,21 + 0,12×$S_{лопатка}$ (мм) + 0,41×$S_{бицепс}$ (мм)+ 0,11× ×$S_{верхнеподвздошная}$ (мм) + 0,57×$S_{трицепс}$ (мм)

Примечание: S – толщина кожно-жировой складки.

Среди биофизических методов в настоящее время широко используется метод биоимпедансометрии, который основан на измерении электрического сопротивления тканей – импеданса (Z) всего тела или отдельных его частей с использованием биоимпедансных анализаторов (например, биоимпедансометр для анализа внутренних сред организма «Диамант-АИСТ», ЗАО «Диамант», Санкт-Петербург) и позволяет оценивать множество параметров состава тела и основного обмена на основании высокой корреляции между импедансом и количеством общей воды в организме (ОВО), безжировой массы тела (БЖМ) и жировой массы (ЖМТ) [24, 25] у детей подросткового возраста. Измерение проводится по стандартной тетраполярной схеме с расположением электродов на голеностопных и лучезапястных суставах при частоте зондирующего тока 28 и 115 кГц в однократном режиме. Первоначально рассчитывается количество жидкости в организме, что, несомненно, расширяет возможности применения данного метода. На основании рассчитанного количества жидкости, используя соответствующие формулы, определяют безжировую массу тела, а затем и массу жира в организме (и, соответственно, процент жировой массы). С учетом популяционной специфичности состава тела в используемые формулы включены такие параметры, как пол, возраст, длина и масса тела.

Достоинствами биоимпедансометрии являются приемлемая точность и высокая воспроизводимость результатов измерения, а также портативность и невысокая стоимость оборудования, комфортность исследования и удобство автоматической обработки данных. Недостатки – отсутствие единой стандартизации оборудования и способов измерения, что затрудняет оценку результатов, особенно применимых к детской популяции, а также не учитывает уровень биологической зрелости ребенка. Специалистами Института перинатологии и педиатрии ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития России совместно с компанией «Диамант» разрабатывается программа автоматизированной оценки состава тела у детей с 5 лет.

Ранняя диагностика избытка жировой ткани как предиктора развития метаболического синдрома будет способствовать своевременной коррекции выявленных нарушений и разработке комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в дальнейшем.

Литература

1. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение / М. М. Гинзбург, Г. С. Козупица, Н. Н. Крюков. – Самара: Парус, 2000. – 200 с.

2. Метаболический синдром у детей / П. А. Синицын, М. Ю. Щербакова, В. И. Ларионова, Е. Е. Петряйкина // Педиатрия. – 2008. – № 5. – С. 124–127.

3. Метаболический синдром у детей и подростков / под ред. Л. В. Козловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 96 с.

4. *Bray G. A.* Health hazards associated with overweight / G. A. Bray // Contemporary diagnosis and management of obesity / ed. G. A. Bray. – N. Y., 1998. – P. 68–103.

5. *Bray G. A.* Obesity: a time bomb to be defused / G. A. Bray // Lancet. – 1998. – Vol. 18. – P. 160–161.

6. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T. J. Cole, M. C. Bellizzi, K. M. Flegal // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P. 1240–1243.

7. Growth and body mass index of Brazilians ages 9 through 17 years / R. Sichieri, E. Recine, J. E. Everhart // Obes. Res. – 1995. – Vol. 3 (2) – P. 117–121.

8. Trends in obesity differences by educational level in Spain / A. Ardizzi, G. Grugni, D. Moro et al. // J. Clin. Epidemiol. – 1996. – Vol. 49 (3). – P. 351–354.

9. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков / Н. В. Болотова, С. В. Лазебникова, А. П. Аверьянов // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 35–39.

10. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 / S. Cook, A. Weitzman, P. Auinger, M. Nguyen, W. H. Dietz. // Arch. Pediatr. Adole sc. Med., 2003. – Vol. 157(8). – P. 821–827.

10. Одуд Е. А. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения / Е. А. Одуд, О. В. Бородина, А. В. Тимофеев // Фарматека. – 2003. – № 8. – С. 18–21.

12. In uence of television viewing and physical activity on the metabolic syndrome in Australian adults / D. Dunstan, J. Salmon, N. Owen et al. // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48. – P. 2254–2261.

13. *Lobstein T.* Prevalence of overweight among children in Europe / T. Lobstein, M.-L. Frelut // Obes. Rev. – 2003. – Vol. 4. – P. 195–200.

14. Octreotide Therapy of Pediatric Hypothalamic Obesity: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / R. H. Lustig, P. S. Hinds, K. Ringwald-Smith // J. Clin. Endocrinol. Meta b. – 2003. – Vol. 88 (6). – P. 2586–2592.

15. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence / S. S. Guo, W. Wu, W. C. Chumlea, A. F. Roche // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76. – P. 653–658.

16. *Dietz W. H.* Overweight children and adolescents / W. H. Dietz, T. N. Robinson // N. Engl. J. Med. – 2005. –Vol. 352. – P. 2100–2109.

17. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000 / C. L. Ogden, K. M. Flegal, M. D. Carroll et al. // JAMA, 2002. – Vol. 288. – P. 1728–1732

18. *Vaska V. L.* Increasing prevalence of obesity in South Australian four-year olds: 1995-2002 / V. L. Vaska, R. Volkmer // J. of Paediatr. and Child Health. – 2004. – Vol. 40 (7). – P. 353–355.

19. Технологии и методы определения состава тела человека / Э. Г. Мартиросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. – М.: Наука, 2006. –248 с.

20. Evaluation of body fat in fatter and leaner 10-y-old African American and white children: the Baton Rouge Children's Study / G. A. Bray, J. P. DeLany, D. W. Harsha, J. Volaufova, C. C. Champagne // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 73. – P. 687–702.

21. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth / M. H. Slaughter, T. G. Lohman, R. A. Boileau et al. // Hum. Biol. – 1988. – Vol. 60 (5). – P. 709–723.

22. Predicting body composition from anthropometry in pre-adolescent children / C. V. Dezenberg, T. R. Nagy, B. A. Gower et al. // Int. J. Obes. –1999. – Vol. 23. – P. 253–259.

23. Correlation of whole-body impedance with total body water volume / E. C. Hoffer, C. K. Meador, D. C. Simpson // J. Appl. Physiol. – 1969. – Vol. 26. – P. 531–534.

24. *Houtkooper L. B.* Assessment of body composition in youths and relationship to sport / L. B. Houtkooper // Intern. J. Sport. Nutr. – 1996. – Vol. 6, № 2. – P. 146–164.

25. *Ellis K. J.* Measuring body fatness in children and young adults: comparison of bioelectric impedance analysis, total body electrical conductivity, and dual-energy X-ray absorptiometry / K. J. Ellis // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. –1996. – Vol. 20. – P. 866–873.

ТЕЗИСЫ

© Бабунина Е. В., Кратнов А. Е., 2010

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ НЕЙТРОФИЛОВ И ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ

Бабунина Е. В., Кратнов А. Е.

Государственная медицинская академия, г. Ярославль, Россия

Введение. В последние годы распространение метаболического синдрома, наличие которого повышает риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний, приняло характер эпидемии. Опасной тенденцией, в том числе и в России, является «омоложение» пациентов с метаболическим синдромом. Известна важная роль в патогенезе СД окислительного стресса, в развитии которого принимают участие свободные радикалы кислорода, образуемые активированными нейтрофилами (НФ).

Цель исследования: изучение показателей внутриклеточного метаболизма НФ у детей с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Обследован 61 ребенок в возрасте от 6 до 17 лет. Для выявления метаболического синдрома использовались критерии International Diabetes Federation (2007) – наличие ожирения более 90-го перцентиля по нормограммам индекса массы тела для соответствующего возраста и пола плюс минимум два симптома: триглицериды ⩾1,7 ммоль/л; ЛПВП ⩽1,03 ммоль/л у мальчиков и ⩽1,3 ммоль/л у девочек; артериальная гипертензия ⩾130/85 мм рт. ст.; уровень глюкозы натощак ⩾5,6 ммоль/л. Для определения состояния углеводного обмена определяли уровень гликемии натощак, уровень эндогенного инсулина натощак и через 2 часа после еды, уровень С-пептида натощак и через 2 часа после еды, рассчитывался гомеостатический индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR). У 44 (72,1%) детей был диагностирован метаболический синдром, у 7 (11,8%) – ожирение III степени (индекс массы тела более 40 кг/м^2). Для изучения внутриклеточной метаболической активности НФ использовали тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), определение в клетках активности миелопероксидазы, каталазы, глутатионредуктазы, пероксида водорода. В сыворотке крови определяли уровень циркулирующих иммунных комплексов.

Результаты исследования. У пациентов с крайней степенью ожирения наблюдались достоверно более высокие показатели глюкозы капиллярной крови (5,5±1>4,5±0,7 ммоль/л; p=0,004), HOMA-IR (5,5±2,9>3,3±1,7 у. е.; p=0,01), инсулина (73,6±114,5>29,6±24,3 мкЕД/мл; p=0,04) и С-пептида (62,2±76>5,9±3,2 нг/дл; p=0,002) через 2 часа после еды. Увеличение риска развития СД у этих пациентов сопровождалось активацией мембранной НАДФ-оксидазы по данным НСТ-теста (195,7±95,4>130,5±70,7 нмоль восст. НСТ; p=0,04) и снижением активности каталазы (825,8±213,3<1240,5±1056,3 мкат/л; p=0,07) в НФ.

Заключение. Наличие у детей ожирения III степени, несущее угрозу развития СД, сопровождается активацией кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, т. е. опасностью развития окислительного стресса.

© Базанов Г. А., Щелоченков С. В., 2010

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Базанов Г. А., Щелоченков С. В.

Тверская государственная медицинская академия, Россия

Введение. В настоящее время мировая фармацевтическая промышленность располагает широким спектром лекарственных препаратов, которые могут быть использованы для лечения больных с метаболическим синдромом. Однако до сих пор отсутствуют общепринятые подходы и схемы фармакотерапии данной патологии, которые бы отвечали последним данным об ее этиологии, патогенезе и снижали полипрагмазию.

Цель исследования: сформулировать принципы фармакотерапии метаболического синдрома с точки зрения его этиологии, патогенеза, а также современных представлений о полипрагмазии.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ ряда современных отечественных и зарубежных научных публикаций по изучаемой теме.

Результаты исследования. Проанализированные публикации в качестве основных звеньев патогенеза метаболического синдрома определяют висцеральное ожирение, снижение толерантности к глюкозе, нарушение углеводного обмена, атерогенную дислипидемию, артериальную гипертензию. При этом перечисленные симптомокомплексы могут протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что определяет приоритетные направления терапии метаболического синдрома в каждом конкретном случае. В комплексной терапии висцерального ожирения применяются препараты центрального действия (сибутрамин), периферического действия (орлистат), различного действия (андрогены). Для коррекции инсулинорезистентности используются следующие фармакологические группы: бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидаз, тиазолидиндионы. Для лечения дислипидемии применяются статины, фибраты, никотинаты, секвестранты желчных кислот. Особое место в патогенезе метаболического синдрома занимает артериальная гипертензия, для лечения которой в настоящее время используются препараты из следующих фармакологических групп: бета-адреноблокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, агонисты имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокаторы.

Особенное внимание в публикациях уделялось комплексному подходу к лечению метаболического синдрома и созданию патогенетически целесообразных комбинаций препаратов из разных фармакологических групп.

Заключение. Современная фармакотерапия метаболического синдрома является комплексной и направлена на коррекцию разных звеньев патогенеза заболевания. При выборе препаратов для лечения больного необходимо ориентироваться на результаты комплексного обследования и понимание всех звеньев патогенеза в конкретном наблюдении, учитывать возможность неблагоприятного влияния применяемых средств на чувствительность рецепторов к инсулину.

© Коллектив авторов, 2010

ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Балакирева Е. Е., Генералова Г. А., Якупова Л. П.

НЦПЗ РАМН; Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия

Введение. В последнее десятилетие в клинической медицине накоплен большой объем научно-практического материала о сочетанной соматической и психической патологии, что неизбежно диктует расширение границ исследования и решение проблем психосоматических соотношений при выявлении и лечении нарушений пищевого поведения (НПП) с метаболическими расстройствами.

Цель исследования: изучить мультифакторную модель НПП у больных при эндогенных заболеваниях, при психосоматических состояниях, соматогениях, усиленных аффективными, конверсионными, тревожно-фобическими и другими психическими расстройствами, и у пациентов с соматоформными расстройствами. Основным направлением работы было изучение НПП, а именно нервной анорексии (НА), НА с нервной булимией (НБ), НА-НБ с вомитоманией. Изучалась взаимосвязь форм синдрома с экзогенными и наследственными факторами, проводилась оценка сходства нейрофизиологических характеристик больных и членов их семей.

Материалы и методы исследования. Исследовались психопатологические, клинико-соматические и нейрофизиологические особенности НПП как у детей и подростков (206 пациентов, средний возраст 13,2±2,1 года), так и членов их семей (66 человек). Проводилась оценка соотносительного вклада генетических и средовых факторов в изменчивость клинических признаков НПП. Изучение психосоциальных факторов было направлено на установление характера влияния семьи на процесс созревания личности больных.

Результаты исследования. Проведенный сравнительный клинико-психопатологический анализ структуры и разновидностей клинических проявлений НПП при разных нозологических формах заболеваний продемонстрировал их клиническую неоднородность. В результате исследования НПП выделены группы больных с метаболическими нарушениями, а именно с нарушенным обменом белка («повышенным» или напряженным за счет эндогенной нагрузки; «сниженным» и «незавершенным» – как проявление эндогенной интоксикации), сниженным обме-

ном липидов (гиполипидемией), гипокортицизмом (сниженным уровнем кортизона в крови), гипокальциемией с сосудистой гипотонией, а также гиперфосфатурией со снижением энергетического потенциала. Предположительно можно говорить о значительном вкладе социальных средовых факторов и случайных средовых факторов в формирование непсихотических форм с преобладанием расстройств из круга патологии влечений и непосредственно НПП. Вклад генетических факторов был более весомым в структуре псевдоневротических и псевдопсихопатических проявлений шизофрении. Проведенное обследование позволило выявить сходные клинические расстройства в обследованных семьях, что позволяет рассматривать НПП в рамках сквозного синдрома. По нейрофизиологическим данным в ЭЭГ больных и их матерей также были обнаружены сходные изменения.

Заключение. Полученные данные были положены в основу дифференцированного выбора терапевтических стратегий и реабилитационных мероприятий для больных с различными нозологическими формами НПП как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, а также методов индивидуальной и семейной психотерапии. Полученные результаты обосновывают необходимость интеграции психиатрии в педиатрическую сеть для создания ступенчатой системы взаимодействия специалистов. Применение такого подхода в диагностике и назначении комбинированной сомато и психофармакотерапии у больных с НПП и метаболическими расстройствами особо актуально в связи с продолжающимся увеличением частоты нарушений пищевого поведения. Преемственность наблюдения продиктована потребностями практической медицины.

© Билецкая М. П., Костина В. Ю., 2010

СЕМЕЙНАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ ПОДРОСТКОВ С ПСИХОСОМАТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, СТРАДАЮЩИХ АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Билецкая М. П., Костина В. Ю.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия

Введение. В структуре психосоматических расстройств функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто наблюдается развитие ожирения, которое ограничивает адаптационные возможности подростка и может служить основой развития метаболического синдрома. В этиопатогенезе психосоматических расстройств значимое место принадлежит семейным факторам. Семья может способствовать толерантности к различным стрессорам, поэтому рассмотрение данной проблемы с позиции системного семейного подхода наиболее целесообразно и эффективно для данного контингента больных.

Цель исследования: изучение психологических особенностей семей подростков 15–16 лет с психосоматическими расстройствами ЖКТ, страдающих алиментарным ожирением II степени.

Материалы и методы исследования. Основную группу составили 100 полных семей: подростки 15–16 лет с психосоматическими расстройствами ЖКТ, страдающие алиментарным ожирением II степени (50 мальчиков, 50 девочек), и их родители (100 отцов, 100 матерей). Контрольная группа – 100 полных семей: условно здоровые подростки 15–16 лет (50 мальчиков, 50 девочек) и их родители (100 отцов, 100 матерей).

Методы исследования: 1. Клинико-биографический. 2. Психодиагностический: опросники «Анализ семейной тревоги», «Анализ семейных взаимоотношений» Э. Г. Эйдемиллера – В. В. Юстицкиса; опросник «Родителей оценивают дети» И. А. Фурманова, А. А. Аладьина; методика диагностики агрессивности А. Басса-Дарки; «Дифференциальная шкала эмоций» К. Изарда (ДШЭ); Гиссенский личностный опросник в адаптации НИПНИ им. В. М. Бехтерева; «Незаконченные предложения» А. Сакса и С. Леви. 3. Статистический метод.

Результаты исследования. Семьи подростков с ожирением являются дисфункциональными. Подростки с психосоматическими расстройствами ЖКТ, страдающие ожирением, являются идентифицированными пациентами, а их избыточный вес — симптомом семейной системы. В семьях подростков с ожирением формируются специфические паттерны эмоционально-повед енческого реагирования, поддерживающие семейную дисфункцию и препятствующие нормализации массы тела больных.

На основании анализа результатов проведенного исследования нами были выделены мишени семейной психотерапии подростков с ожирением: патологизирующие семейные роли, накопление дисфункциональных паттернов поведения членов семьи, противоречивые семейные правила с выраженными алекситимическими блоками, патогенные стандарты взаимодействия.

Для подростков с ожирением: преобладание негативных эмоций (высокий уровень раздражительности, вины, стыда); высокий уровень физической агрессии (у мальчиков); негативное отношение к себе (у девочек); повышенный контроль своих действий, снижение навыков социального взаимодействия. Анализ выделенных мишеней позволил разработать программу семейной психотерапии подростков с ожирением, основанную на системном семейном, телесно-ориентированном и онтогенетическом подходах. Цель программы — обеспечение адаптивного внутрисемейного функционирования, выявление саногенного эффекта семьи, выработка у подростков с ожирением умения понимать телесные выражения своих эмоций. Данная программа основана на модели краткосрочной «ромбовидной» векторной семейной психотерапии, разработанной М. П. Билецкой. Программа семейной психотерапии подростков с ожирением включает подготовительный этап; работу по «векторам» родительской и детской подсистем; реконструктивный и поддерживающий этапы. Психотерапия детской подсистемы проводится в группе подростков, страдающих ожирением (6–8 человек), включает три основных блока: ознакомительный, основной и завершающий. В. Ю. Костиной разработан комплекс упражнений с элементами танцевальной терапии, позволяющий выработать у подростков с ожирением умение понимать телесное выражение эмоций, отреагировать агрессивные проявления и улучшить свое психоэмоциональное состояние. Оценка эффективности проводилась с помощью опросника «Анализ семейной тревоги». Полученные данные сравнивались с исходными. Выявлены значимые различия по всем шкалам ($p<0,001$), свидетельствующие о снижении уровня общей семейной тревоги после лечения. У больных подростков после психотерапии отмечено снижение вины ($p<0,01$), стыда ($p<0,01$), агрессивности ($p<0,01$) и улучшение навыков социального взаимодействия ($p<0,05$). Проведение катамнестического исследования: 80% семей через 6 месяцев после окончания лечения отмечают снижение частоты и степени выраженности конфликтов в семье, преобладание конструктивных решений проблем.

Заключение. Таким образом, ожирение у подростков с психосоматическими расстройствами функций ЖКТ – это не только заболевание самих пациентов, но и проблема всей семьи в целом. Вследствие этого диагностика, психотерапия и психопрофилактика ожирения должны осуществляться с позиции системного семейного подхода.

© Коллектив авторов, 2010

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА И ПАРАМЕТРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДКА

Власенко М. А., Дударенко С. В., Ушал И. Э., Яковлева М. В., Шантырь И. И., Митяева Т. В.

ФГУЗ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В последние годы в современном обществе возрастает интерес к проблеме нарушения гомеостаза организма, что, в свою очередь, является причиной различных нарушений, в том числе метаболического синдрома. Важный участник обменных процессов в организме – биогенные элементы. Для нормальной жизнедеятельности организма и обмена веществ макро- и микроэлементы необходимы в весьма малых дозах. В случае их несбалансированного содержания могут возникать те или иные патологические изменения. Однако нужно учитывать, что при разных патологиях могут наблюдаться относительно сходные изменения микроэлементного состава в исследуемых биологических субстратах, особенно в сыворотке крови. Диагностически ценным может быть параллельное определение количественного содержания микроэлементов и металлоферментов. Оно может иметь прогностическое значение, а также повлиять на дальнейшее лечение.

Цель исследования: оценить особенности обмена биоэлементов и его взаимосвязь с показателями перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у сотрудников государственной пожарной службы при патологических процессах желудка.

Материалы и методы исследования. Группу обследованных составили 90 человек в возрасте от 25 до 40 лет. Диагноз заболеваний пищеварительного тракта ставился на основании типичных жалоб, анамнеза, эзофагогастродуоденоскопии, УЗИ брюшной полости. Определение макро- и микроэлементов (B, Na, Mg, P, Be, Al, K, Ca, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Rb, Sr, Ag, Cd, Ba, Tl, Pb, Hg, Se, I, Li, Mo) проводилось в двух биосубстратах – волосах и сыворотке крови – с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Активность систем АОЗ и ПОЛ определялась стандартными биохимическими методами. Забор материалов для исследования проводился натощак по общепри-

нятым методикам. Результаты обрабатывались с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты исследования. В обследованной группе выявлена тенденция к снижению уровня жизненно необходимых биоэлементов по сравнению с референтными значениями. В пробах волос зафиксировано снижение селена, магния, кальция, цинка и повышение количества токсичных металлов, таких как кадмий, свинец и алюминий. Биоэлементный анализ сыворотки крови выявил пониженное содержание цинка на фоне повышенного уровня кадмия. При этом уровень цинка был максимально снижен у лиц с высоким содержанием кадмия, у которых установлен диагноз гастрита. Параллельно оценивались параметры систем АОЗ и ПОЛ. В результате в обследованной группе выявлено снижение уровня восстановленного глутатиона, каталазы, супероксиддисмутазы и параметров общих антиоксидантов. Одновременно отмечено повышение уровня окисленного глутатиона и параметров ПОЛ: ТБК-АП сывороточного стимулированного, ТБК-АП сывороточного спонтанного. Анализ корреляционных связей выявил достоверную взаимосвязь между системой антиоксидантной защиты, показателями биоэлементного статуса и заболеваниями желудка. Система АОЗ положительно коррелировала с концентрацией цинка в сыворотке крови и волосах, в то же время выявлена достоверная зависимость между уровнем тяжелых металлов (кадмий, свинец), повышением параметров ПОЛ и поражением слизистой оболочки желудка.

Заключение. Таким образом, при анализе особенностей метаболизма у обследованных с гастритом получены результаты, свидетельствующие о взаимосвязи особенностей биоэлементного статуса и активации ферментативных систем, ПОЛ и АОЗ, что может повлиять на патогенез заболеваний желудка.

© Коллектив авторов, 2010

ДИЕТОТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОДУКТОВ ПЕРЕРАБОТКИ СОИ В КОМПЛЕКСЕ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Гапонова Л. В., Доценко В. А., Полежаева Т. А., Барова И. В., Матвеева Г. А., Кузьмин А. Л.

Всероссийский научно-исследовательский институт жиров, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Метаболический синдром представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных нарушений: чувствительности тканей к инсулину, углеводного, липидного, пуринового обмена, абдоминального ожирения и артериальной гипертензии. Распространенность метаболического синдрома, по данным разных авторов, составляет 5–20%. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, основными клиническими критериями метаболического синдрома являются нарушение углеводного обмена различной степени: от толерантности к глюкозе до сахарного диабета 2-го типа; инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, повышение уровня холестеринов ЛПНП и снижение холестеринов ЛПВП, висцеральное ожирение, артериальная гипертензия и др. Один из видов патогенетической терапии метаболического синдрома – лечение ожирения за счет умеренной гипокалорийной диеты: диета с дефицитом 500–600 ккал/сут, сниженное содержание жиров в пище (до 20–30%), гиполипидемическая направленность диеты (допустимое содержание насыщенных жиров не более 10%). К такой диете можно с успехом отнести питание на основе растительных белково-липидно-углеводных комплексов, среди которых первое место несомненно принадлежит сое благодаря ее сбалансированному аминокислотному и жирнокислотному составу.

Материалы и методы исследования. Во ВНИИЖ в течение нескольких десятилетий проводится большая работа по совершенствованию технологии получения соевых продуктов с заданными диетическими свойствами – заменителей коровьего и женского молока, изолятов и концентратов растительных белков и сухих смесей на соевой и соево-молочной основе, в том числе для питания больных сахарным диабетом и ожирением. Проведены многочисленные клинические исследования, подтверждающие лечебные свойства данных продуктов.

Целью одной из работ была оценка возможного лечебного действия соевого молока, включавшегося ежедневно в состав 8-й лечебной диеты и полностью заменившего рацион разгрузочного дня у больных ожирением. Наблюдения проводились на женщинах репродуктивного возраста с ожирением II–III степени. При этом анализировались клинико-инструментальные показатели, белковый, липидный и углеводный обмен, неспецифическая иммунорезистентность.

Результаты исследования. Соевое молоко хорошо переносилось пациентками и положительно влияло на антропометрические показатели. Степень ожирения при выписке снизилась за счет жировой ткани. За счет соевой диеты улучшились обмен липидов и углеводов, а также некоторые показатели белкового обмена. Отмечено снижение в крови триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, что является важнейшим показателем для больных ожирением. После диетотерапии с применением соевого молока наблюдался переход дисбактериоза в начальную стадию и в некоторых случаях – нормализация микрофлоры толстого кишечника. У всех больных перед началом диетотерапии был выявлен кожный дисбактериоз. После лечения микробная обсемененность поверхностных слоев кожи уменьшилась. Показатели адаптации проявили четкую положительную динамику: у всех пациенток патологические реакции стресса и хронического стресса перешли в нормальные реакции адаптации и тренировки, что свидетельствует о повышении неспецифической резистентности системы кровообращения. Улучшился лимфоцитарный индекс, что свидетельствует о переходе от относительной иммунной недостаточности к нормальному состоянию.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлены диетологические свойства соевых продуктов, что позволяет рекомендовать их применение в терапии больных с нарушениями обмена веществ, в том числе страдающих метаболическим синдромом.

© Коллектив авторов, 2010

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ APOC3, APOE И TCF7L2 У ДЕТЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ ДЕТЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РОССИИ

Глотов О. С., Вавилова Д. Е., Махрова И. А., Глебова М. А., Иващенко Т. Э., Баранов В. С.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Вопросы профилактики, диагностики и лечения метаболического синдрома (МС) представляют собой острейшую медико-социальную проблему современности (Дедов, 2004). Эта патология представляет собой комплекс сцепленных метаболических нарушений, способствующих развитию и прогрессированию ряда сердечнососудистых заболеваний, ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Изучение проблемы метаболического синдрома человека в настоящее время является одной из наиболее актуальных тем для проведения разных исследований.

С недавнего времени все больше внимания исследователи уделяют изучению молекулярно-генетических факторов развития МС, поиску генов предрасположенности и анализу ассоциации их полиморфизма с различными компонентами метаболического синдрома. Имеются сообщения об ассоциации МС с полиморфизмом некоторых генов, продукты которых контролируют адипогенез, воспалительный процесс, углеводный и липидный метаболизм, но вклад их в возникновение МС требует дальнейшего изучения.

Одними из генов-кандидатов МС являются ген аполипопротеина С3 (*APOC3*), ген аполипопротеина Е (*APOE*) и ген транскрипционного фактора, кодирующий β-катенин, активирующий циклины и клеточное дыхание (*TCF7L2*). В ряде исследований зарубежных авторов были показаны ассоциации полиморфизма по данным генам с ожирением, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, сахарным диабетом 2-го типа, гиперлипидемией, гипертриглицеридемией и атеросклерозом. Но, к сожалению, в России исследований посвященных генетике метаболического синдрома проведено, на сегодняшний день, очень мало.

Цель исследования: изучить полиморфизм генов *APOC3, APOE* и *TCF7L2* у детей Санкт-Петербурга с метаболическим синдромом и в контрольной группе.

Материалы и методы исследования. Обследованы две группы пациентов: в группу МС включили 61 ребенка с метаболическим синдромом (поликлиника № 64); 2-ю группу составили 50 здоровых детей без данного заболевания (контроль). Все дети проживали в Северо-Западном регионе России. Группы обследуемых были сопоставимы по возрасту и полу. В группе МС было 39 девочек и 22 мальчика, в группе «К» 29 девочек и 21 мальчик.

В обеих группах методом ПДРФ анализировали полиморфизм трех генов *APOE* (Cys112Arg, Arg158Cys), *APOCIII* (5163 G>C), *TCF7L2* (rs7903146). В качестве основного генетического маркера предрасположенности к инсулинорезистентности и развития сахарного диабета 2-го типа использовали один из наиболее значимых полиморфизмов (rs7903146) IVS3C>T гена *TCF7L2.*

Результаты и их обсуждение. У детей с ожирением выявлены основные компоненты метаболического синдрома: ожирение центрального

типа (30,3%), артериальная гипертензия (9,3%), дислипидемия (15,0%), нарушение толерантности к глюкозе (6,4%), которые сопровождались инсулинорезистентностью(14,3%) и компенсаторной гиперинсулинемией (18,0%).

В группе детей с МС выявлено статистически значимое увеличение частоты генотипа G/C по сравнению с контролем (18,03 и 4% соответственно, p=0,035, OR=5,28). Полученный результат можно объяснить тем, что аполипопротеин С3 является маркером богатых триглицеридами липопротеинов, число которых увеличено при метаболическом синдроме, и вариант G полиморфизма С3238G характеризуется атерогенными сдвигами липидного профиля (повышенным уровнем триглицеридов, ЛПНП-холестерина и аполипопротеина В), что увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и МС.

Известно, что полиморфизм гена *APOE* человека играет важную роль в метаболизме липопротеинов и является важной предпосылкой для возникновения гиперлипопротеинемии и развития атеросклероза в различных популяциях. Однако, согласно полученным данным, частоты аллелей и генотипов в двух группах детей по изученному полиморфизму данного гена достоверно не различаются. Распределение частот генотипов между двумя группами детей достоверно различалось (χ^2=16,9, df=2, p=0,0002). Сравнительный анализ частоты носительства аллели Т гена *TCF7L2* между выборками детей с МС и здоровых детей (контроль) выявил статистически значимые различия (p<0,0001). Частота носительства данной аллели была выше в группе детей с МС, чем в контроле (28,7 и 6% соответственно). Полученные результаты свидетельствуют, что носительство аллели Т гена *TCF7L2*, видимо, ассоциировано с метаболическим синдромом.

Интересно отметить, что при проверке по критерию χ^2 отдельных групп выяснилось, что у девочек с генотипом С/Т различия между группами недостоверны (χ^2=1,8, p=0,2). Различия по этому генотипу достоверны только у мальчиков (χ^2=6,5, p=0,01). Таким образом, можно предполагать, что функциональный полиморфизм гена *TCF7L2* в зависимости от пола имеет разное проявление.

Важно отметить, что, частота носительства аллели Т у детей с дислипидемией была значительно выше по сравнению с детьми без данного заболевания (55,5% и 31,9% соответственно, χ^2=5,08, p=0,02, df=1, OR=2,9); так же как и в группе детей с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) по сравнению с контрольной группой (67,9 и 11,4% соответственно, χ^2=14,2, p<0,001, df=1, OR=16,5) частота гетерозиготного генотипа (С/Т) по гену *TCF7L2* у детей с возможным метаболическим синдромом с дислипидемией почти в 2 раза выше, чем без нее. Частота этого же генотипа в данной группе различается при сравнении детей с НТГ и без нее. Таким образом, частота носительства аллели Т была выше в группе детей с предполагаемым метаболическим синдромом, имеющих такие осложнения, как НТГ, гиперинсулинемия и дислипидемия, по сравнению со здоровыми детьми.

Выводы. Полученные данные подтверждают участие генов *APOC3* и *TCF7L2* в патогенезе метаболического синдрома, вовлеченность в возникновение некоторых сопутствующих заболеваний, таких как дислипидемия и сахарный диабет 2-го типа, что согласуется с многочисленными работами отечественных и зарубежных авторов последних 3 лет. Для гена *TCF7L2* показана зависимость распределения частот генотипов от пола.

© Гончар Н. В., Удалова А. Н., 2010

ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ ОЖИРЕНИЕМ КАК ВЕДУЩАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ЛАТЕНТНОЙ ФОРМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Гончар Н. В., Удалова А. Н.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова;
Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Эпидемия ожирения взрослого населения во многих странах мира стала одной из наиболее важных причин увеличения заболеваемости, смертности, расходов на здравоохранение. Среди детей школьного возраста частота избыточной массы тела и ожирения последние годы достигает 15–20%. Выделяют первичные и вторичные формы ожирения. Симптоматическое (вторичное) ожирение имеет эндокринно-метаболический или церебральный генез. Первичное ожирение (90–95% всех случаев) подразделяется на конституцио нально-экзогенную (простую) и нейроэндокринную (гипоталамическую) формы. Чаще встречается простая форма ожирения. Избыточная масса тела, наряду с артериальной гипертензией и дислипопротеинемией, входит в перечень обязательных

компонентов метаболического синдрома (МС), включая его латентные формы. Сочетание любых признаков МС, даже при их неполной манифестации, свидетельствует о наличии высокого риска развития заболеваний, обусловленных атеросклеротическим процессом. Распространенность МС у детей и подростков не установлена, о ней судят по частоте выявления ожирения.

Инсулинорезистентность (ИР) – главный и наиболее трудно определяемый маркер МС. Исходами ИР являются компенсаторная гиперинсулинемия, дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия. Европейской группой по изучению ИР в качестве простого косвенного метода ее диагностики предложено выявление гиперинсулинемии на основании определения уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак. О наличии ИР свидетельствует гиперинсулинемия при нормогликемии натощак (нормальные значения ИРИ составляют 11,0–15,3 мкМЕ/мл).

Материалы и методы исследования. В эндокринологическом отделении ДГБ № 1 в течение одного года мы наблюдали 7 мальчиков с ожирением II–III степени в возрасте от 13 до 17 лет (14,7±0,6 года), у которых был диагностирован МС. Конституционально-экзогенная форма ожирения была установлена у одного пациента (14,3%), гипоталамическая дисфункция с ожирением верифицирована у 6 (85,7%). Проводили комплексное клиническое обследование больных с выявлением наследственной предрасположенности к ожирению, сахарному диабету (СД) 2-го типа; наблюдением за колебаниями артериального давления (АД), оценкой ЭКГ; изучением биохимических показателей углеводного и жирового обмена; оценкой данных УЗИ печени и эндоскопической картины верхнего отдела пищеварительного тракта.

Результаты исследования. Как показали результаты исследования, отягощенная наследственность по ожирению имела место у 5 (71,4%) детей, по СД 2-го типа – у 3 (42,9%). Повышение АД отмечено у 5 (71,4%) пациентов, изменения на ЭКГ метаболического характера – у 6 (85,7%) детей. У всех больных было выявлено повышение уровня ИРИ в сыворотке крови в пределах от 29,9 до 111,7 мкМЕ/мл (44,8±11,6 мкМЕ). Диагностику ИР проводили по данным расчета показателя NOMA-R, значения которого у всех больных превышали норму и колебались от 5,77 до 36,7 (12,12±4,2). Признаки стеатогепатоза были выявлены у 3 пациентов (42,9%). Дислипидемия зафиксирована у всех детей, в том числе повышение уровня общего холестерина более 4,38 ммоль/л (рекомендации Академии Педиатрии США, 2008) у 7 (100%) пациентов, повышение уровня бета-липопротеидов – у 2 (28,6%), гипертриглицеридемия – у 5 (71,4%). У 6 (85,7%) больных было отмечено увеличение количества эритроцитов в периферической крови (5,47±0,18), что косвенно указывало на возрастание агрегации эритроцитов, снижение их деформируемости, повышение вязкости крови, нарушение микроциркуляции, формирование внутритканевой гипоксии. Хронический гастродуоденит верифицирован у 6 пациентов, у большинства (83,3%) диагностирована эндоскопически позитивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Заключение. Наши наблюдения свидетельствуют о связи ИР с ожирением, о неполной манифестации метаболического синдрома у детей с ожирением, о решающем значении выявления гиперинсулинемии для диагностики и лечения инсулинорезистентности.

© Коллектив авторов, 2010

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КИШЕЧНИКЕ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИСБИОЗЕ

[1]Громова Л. В., [1]Борщёв Ю. Ю., [2]Ермоленко Е. И., [3]Трефнер Н. М., [1]Алексеева А. С., [4]Шаронова В. И., [1]Груздков А. А.

[1]Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН; [2]ГУ НИЭМ РАМН; [3]Институт цитологии РАН; [4]СПбГАВМ, Санкт-Петербург, Россия

Материалы и методы исследования. В опытах на крысах исследованы некоторые функциональные показатели организма и активности мембранных пищеварительных ферментов (мкмоль/мин на участок кишки, мкмоль/мин/г) в гомогенатах слизистой оболочки и химуса тонкой и толстой кишки через 3 и 5 дней после применения антибиотиков – ампициллина и метронидазола, в дозе 15 и 10 мг/сут *per os* (группы А1 и А2) и в контроле – без применения антибиотиков (группы К1 и К2).

Результаты исследования. Масса тела животных в группах А1 и А2 через 3 и 5 дней опыта не отличалась от таковой в контрольных группах. При этом в фекалиях животных в группах А1 и А2 было снижено содержание лактобацилл, энтерококков, бифидобактерий и эшерихий и повышено, в особенности в группе А1, количество *Klebsiella*

spp., Proteus spp., *Staphylococcus aureus, Clostridium spp.* и *Candida spp.* В группе А1 были снижены масса слизистой оболочки тонкой и толстой кишки и высота ворсинок в тонкой кишке, а также повышена активность аспартатаминотрансферазы, -глутамилтрансферазы и -амилазы в плазме крови. Действие антибиотиков в отношении активности мембранных пищеварительных ферментов: мальтазы, сахаразы, лактазы, щелочной фосфатазы, аминопептидазы М и глицил-L-лейцинди пептидазы – в слизистой оболочке проявлялось по-разному в различных отделах кишечника и зависело от времени, прошедшего после введения препаратов. Действие антибиотиков в отношении некоторых мембранных ферментов, содержавшихся в химусе тонкой и толстой кишки: мальтазы, щелочной фосфатазы, аминопептидазы М и глицил-L-лейциндипептидазы — в основном было сходным: их активность повышалась как через 3, так и через 5 дней после введения. Активность сахаразы и лактазы в химусе различных отделов кишечника после введения антибиотиков была такой же, как в контроле.

Заключение. Таким образом, при дисбиозе, индуцированном антибиотиками (ампициллин и метронидазол), введенными *per os*, наблюдается изменение некоторых системных показателей организма, микробиоты и структурных показателей кишечника, а также активности ряда кишечных ферментов, участвующих в полостном и мембранном пищеварении. Эти изменения зависят от времени, прошедшего после применения антибиотиков.

Работа поддержана программой ОБН-2010.

© Коллектив авторов, 2010

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И ОТДЕЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТКОМ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

[1]Гусева А. А., [2]Гурова М. М., [1]Калугина Е. В., [1]Никитина Ж. Г.

[1]Областная детская клиническая больница;
[2]Государственный медицинский университет, Курск, Россия

Введение. Ожирение среди болезней обмена веществ у детей в настоящее время занимает первое место по частоте. В качестве облигатного проявления метаболического синдрома ожирение относится к тяжелым, почти всегда прогрессирующим заболеваниям с неблагоприятным прогнозом.

Цель исследования: изучить состояние гепатобилиарной системы и ряд метаболических параметров у детей с избытком массы тела и ожирением.

Материалы и методы исследования. Обследованы 20 детей с избыточной массой тела – 7 девочек и 13 мальчиков, средний возраст 12,75±0,56 года, ИМТ 25,2±1,08 (1-я группа) и 20 детей с ожирением I–II степени – 8 девочек и 12 мальчиков, средний возраст 13,02±0,84 года, ИМТ 27,3±1,24 (2-я группа). Помимо общего осмотра, всем пациентам проводился лабораторно-инстр ументальный комплекс обследований, дополнительно включавший липидограмму, глюкозотолерантный тест (ГТТ), определение уровня инсулина, индекса инсулинорезистентности (ИР) HOMA, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Статистический анализ данных осуществлялся с помощью статистического пакета SSPS 13.0 для Windows.

Результаты исследования. При отсутствии клинических жалоб со стороны пищеварительной системы по данным УЗИ были выявлены следующие изменения. Со стороны печени: гепатомегалия определялась в 70% случаев (14 детей) в 1-й группе и в 100% случаев во 2-й группе (p=0,015), диффузное повышение эхогенности печени в 35% случаев (7 детей) в 1-й группе против 85% (17 детей) во 2-й группе (p=0,026); затухание ультразвукового сигнала к диафрагмальному краю отмечалось в 3 раза чаще во 2-й группе – 35% случаев (7 детей) против 10% (2 детей) в 1-й группе (p=0,066). Изменения со стороны желчного пузыря (ЖП) были представлены структурными аномалиями в виде деформации желчного пузыря, встречавшимися одинаково часто в обеих группах – 35% наблюдений (7 человек) в 1-й группе и 55% (11 человек) во 2-й (p=0,211), утолщением стенок ЖП, выявляемым в 2 раза чаще во 2-й группе – 80% (16 детей) против 40% (8 детей) (p=0,014), наличием билиарного осадка – 65% (13 детей) во 2-й группе и 50% (10 детей) в 1-й группе (p=0,34). Нарушение моторики желчевыводящих путей выявлялось с одинаковой частотой в исследуемых группах с преобладанием гипермоторной дискинезии ЖП – 60% (12 детей) в 1-й группе и 55% (11 детей) во 2-й группе. При оценке липидного спектра крови выявлены дислипидемия с повышением уровня триглицеридов в 45,0% случаев (9 детей) в 1-й

группе и 50% (10 детей) во 2-й группе (p=0,75), повышение коэффициента атерогенности более 3 в 40,0% случаев (8 детей) в 1-й группе и 65% (13 детей) во 2-й группе (p=0,121). Со стороны углеводного обмена определялось преобладание гипергликемии натощак во 2-й группе больных – 30% (6 детей) против 5% (1 человек) в 1-й группе (p=0,043), равно как гиперинсулинемии – 35% (7 детей) против 20% (4 детей) и ИР – 75% (15 детей) против 35% (7 детей) (p=0,015). В то же время нарушение толерантности к глюкозе встречалось с одинаковой частотой в обеих группах: 90% (18 детей) в 1-й группе и 95% (19 детей) во 2-й группе. Выявлена умеренной силы положительная корреляционная связь между ИР и наличием диффузных изменений со стороны печени (r=0,54, p<0,01).

Выводы. У детей с избыточной массой тела более чем в половине случаев выявлены патологические изменения со стороны гепатобилиарной системы в виде стеатогепатоза, билиарного сладжа, изменения метаболических параметров, характеризующиеся повышением коэффициента атерогенности и увеличением случаев инсулинорезистентности, частота и выраженность которых нарастают по мере увеличения массы тела.

© Елисеев А. В., 2010

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ *S. pneumoniae*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ В СТАЦИОНАРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Елисеев А. В.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия

Введение. Формирование резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам является очень актуальной и острой проблемой современной медицины. По данным зарубежных исследователей, в мире постоянно происходит увеличение числа и распространение пенициллин-резистентных штаммов *S. pneumoniae*. Быстро возрастает устойчивость пневмококков к другим антибиотикам, включая макролиды, цефалоспорины, фторхинолоны и другие современные группы. Штаммы антибиотико-резистентных бактерий в естественных условиях возникают под действием активного селективного давления. Резкое увеличение числа резистентных штаммов в ряде регионов мира и быстрое географическое распространение некоторых мультирезистентных клонов свидетельствуют об огромных адаптивных возможностях бактерий. Быстрое распространение множественной резистентности у штаммов пневмококков связывают со способностью генов резистентности к горизонтальному обмену. У пневмококков это происходит с помощью появления генов, отвечающих за устойчивость к тетрациклину, эритромицину, хлорамфениколу или, в случае устойчивости к бета-лактамам, в результате генетической трансформации нормальных хромосомных генов.

Цель исследования: анализ распространенности устойчивости к антимикробным препаратам среди штаммов *S. pneumoniae,* выделенных из мокроты госпитализированных больных в многопрофильном стационаре.

Материалыиметодыисследования. Проанализирована чувствительность 53 штаммов пневмококка, выделенных из мокроты пациентов терапевтических и хирургических отделений многопрофильного стационара Санкт-Петербурга (больница Петра Великого СПбГМА им И.И. Мечникова) в 2009 г., к 6 антимикробным препаратам методом диффузии в агар Мюллер–Хинтон с использованием стандартных дисков с антибиотиками. Анализ результатов проводился с помощью компьютерной программы Whonet 5.5.

Результаты и их обсуждение. Среди 53 штаммов пневмококка больше половины оказались чувствительными ко всем протестированным препаратам – 26 изолятов. К эритромицину были устойчивы 22 штамма, к клиндамицину и оксациллину – по 5. Штаммов, устойчивых к ванкомицину, тетрациклину, хлорамфениколу не выявлено. Устойчив к пенициллину и ампициллину всего один штамм пневмококка. Таким образом, среди штаммов *S. pneumoniae*, выделенных из клинического материала от пациентов терапевтических и хирургических отделений многопрофильного стационара, наблюдается лишь частичная резистентность к пенициллину – 0,5%, к оксациллину – 3%, к ампициллину – 0,5%, к эритромицину – 11%, к линдамицину – 3%; резистентность к амоксициллину полностью отсутствует.

Заключение. В нашем исследовании в популяции штаммов *S. pneumoniae*, полученных из мокроты пациентов многопрофильного стационара, преобладают штаммы устойчивые к макролидам: эритромицину (11%), клиндамицину (3%). Чувствительность к пенициллину и бета-лактамным антибиотикам находится на высоком уровне, резистентность штаммов пневмококка к пеницил-

лину составила 1%, что свидетельствует о спорадической циркуляции подобных изолятов. По данным зарубежной литературы, устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину составляет более 40%. Частота штаммов *S. pneumonia,* резистентных к амоксициллину, не превышает 3%. Сравнительно высокой активностью обладает цефатаксим, к которому обнаружились только умеренно резистентные штаммы. Общий уровень устойчивости к 15- и 16-членным макролидам составляет более 15%. Распространенность штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину, левофлоксацину и гемифлоксацину невелика, чувствительность к фторхинолонам также сохраняется на достаточно высоком уровне.

© Коллектив авторов, 2010

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Зверева С. И., Новикова М. А., Козлова Л. С., Литюшкина М. И., Строкова О. А.

Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, медицинский институт, г. Саранск, Россия

Введение. Метаболический синдром (МС) в последние годы привлекает пристальное внимание врачей всех специальностей. Это обусловлено, в первую очередь, широким распространением данного симптомокомплекса в популяции – до 20%. Эта проблема коснулась всех слоев населения независимо от социальной и профессиональной принадлежности, возраста, места проживания и пола.

Состояние органов пищеварения и их роль в развитии МС требуют изучения, так как они имеют непосредственное отношение к развитию МС и нередко сами становятся органами-мишенями. Наиболее часто встречающиеся заболевания органов пищеварения у больных с МС – это изменения пищевода, в частности гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), выявленная у 49% обследуемых, заболевания печени и билиарного тракта (64%), заболевания толстой кишки, отмеченные у 74% больных.

Несмотря на это, к настоящему времени недостаточно изучены факторы, способствующие развитию ГЭРБ и ее осложнений. Роль таких факторов риска ГЭРБ, как избыточная масса тела и ожирение, оценивается неоднозначно. По данным одних авторов, симптомы данного заболевания отмечаются независимо от индекса массы тела (ИМТ), а по другим данным симптомы ГЭРБ более выражены у больных с повышенным ИМТ и МС является фактором риска развития эрозивного эзофагита.

Все вышеперечисленное явилось причиной изучения особенностей клинического течения ГЭРБ у больных с метаболическим синдромом.

Цель исследования: изучить клинические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с метаболическим синдромом.

Задача исследования: выявить и изучить особенности основных клинических проявлений ГЭРБ в группе больных с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Обследованы 50 больных с абдоминальным ожирением с ГЭРБ и МС, 17 (34%) мужчин и 33 (66%) женщины. Возраст женщин 50,3±1,1 года, мужчин – 45,8±2,35 года. Возраст больных варьировал от 22 до 60 лет. Контрольную группу составили 35 больных с ГЭРБ без МС. Использовали клинический метод (жалобы, анамнез, объективное обследование, в том числе оценку ИМТ>30, ОТ/ОБ). Ожирение расценивалось как абдоминальное при соотношении ОТ/ОБ свыше 0,85 у женщин и свыше 1,0 у мужчин (Международная диабетическая ассоциация, 2005).

Результаты исследования. У больных основной группы чаще всего выявлялись жалобы на отрыжку воздухом и/или съеденной пищей – 42% (n=21), горечь во рту – 38% (n=19), тошнота – 28% (n=14), срыгивание – 10% (n=5). Боли в области эпигастрия отмечались в 39,4% (n=20), боли за грудиной в 16,8% (n=9), изжога – в 27% случаев (n=14). У больных с МС достаточно часто встречались внепищеводные проявления ГЭРБ, такие как осиплость голоса – 8% (n=4), ночной кашель – 6% наблюдений (n=3).

У пациентов контрольной группы наиболее частыми жалобами были изжога – 70% (n=24) и боли в эпигастральной области – 72% (n=25). Реже встречались боли за грудиной – 8,2% случаев и отрыжка воздухом и/или пищей – 4,8% случаев. Внепищеводных проявлений не было.

Выводы. Таким образом, показано, что у пациентов с ГЭРБ и МС преобладали диспепсические явления: отрыжка воздухом и/или съеденной пищей, горечь во рту, тошнота, в то время как у пациентов контрольной группы на первый план выступал такой симптом, как изжога.

© Исаченкова О. А., 2010

РОЛЬ СТРЕССА И ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Исаченкова О. А.

НИИ травматологии и ортопедии, г. Нижний Новгород, Россия

Введение. В патогенезе инсулиннезависимого сахарного диабета большая роль отводится психической дезадаптации и той цепочке патофизиологических нарушений, которая развивается при неадекватном ответе организма на различные стрессорные раздражители. В ряде случаев психологическая дезадаптация и стресс могут быть непосредственной причиной развития диабета, в других же ситуациях они отягощают его течение, являясь психогенной реакцией на возникновение заболевания и его осложнений.

Известно, что в развитии психологического стресса помимо внешних психотравмирующих воздействий, большую роль играют личностные нарушения, среди которых в последнее время важное место отводится феномену алекситимии, связанному с нарушением осознания и выражения собственных чувств и ощущений и способствующему в ситуации стресса развитию аддиктивного поведения или психосоматического заболевания.

В большинстве случаев развитие инсулиннезависимого сахарного диабета проходит через стадию метаболического синдрома, возникающего в результате нарушения пищевого поведения по типу аддикции, когда человек с целью снижения остроты эмоционального напряжения прерывает адаптивный алгоритм собственных переживаний приемом чрезмерного количества пищи с последующим развитием ожирения, гиперинсулинемии и других патологических процессов. Связующим звеном между психоэмоциональными и соматическими нарушениями является гипоталамо-гипофизарная система, действие которой реализуется через симпатический и парасимпатический отделы ВНС, гормоны гипофиза и надпочечников. Гормон острого стресса — адреналин, и хронического — кортизол — являются контринсулярными гормонами, приводящими к развитию гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, а также другим метаболическим нарушениям, которые могут способствовать развитию метаболического синдрома, сахарного диабета, атеросклероза, ИБС и т. п.

Материалы и методы исследования. Нами проведено исследование выраженности личностно-эмоциональных нарушений и их взаимосвязи с метаболическими и нейрососудистыми изменениями у 120 больных сахарным диабетом, осложненным синдромом диабетической стопы, а также предложен метод их коррекции с помощью аутогенной тренировки, проводимой во время сеансов гипербарической оксигенации. С этой целью использовались психологические (психодиагностическое интервью, госпитальная шкала тревоги и депрессии, Торонтская шкала алекситимии, личностный опросник СМИЛ), биохимические (определение гликированного гемоглобина, окислительного стресса, фибриногена, липидов), биофизические (вариационная пульсометрия, электронейромиография) и клинические методы исследования.

Результаты исследования. В результате проведенного исследования выявлено наличие выраженных психоэмоциональных нарушений в виде повышенного уровня тревоги, депрессии, алекситимии почти у 90% больных, причем около 60% больных отмечали, что заболевание у них развилось вскоре после острой психической травмы, 30% упоминали о длительном психическом переживании, предшествующем началу диабета, в 75% случаев имели место признаки булимии и метаболического синдрома. Выявлена отчетливая корреляция между выраженностью личностно-эмоциональных (уровнем тревоги, депрессии, алекситимии) и патофизиологических (уровнем гликированного гемоглобина, окислительного стресса, фибриногена, индексом напряжения Сидоренко–Баевского, степенью нейрососудистых изменений) нарушений. После сочетанного применения аутогенной тренировки и гипербарической оксигенации наблюдалось улучшение психологического и физиологического состояния более чем у 70% больных.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о важной роли психической дезадаптации и стресса в патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета, а также возможности коррекции данных нарушений с помощью аутогенной тренировки, проводимой одновременно с сеансами гипербарической оксигенации.

© Козлов В. К., Стельмах В. В., 2010

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ИММУННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

[1,2]Козлов В. К., [2]Стельмах В. В.

[1]Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова;
[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Хронические заболевания печени, включая неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), по мере их прогрессирования сопровождаются нарастанием проявлений эндотоксикоза и окислительного стресса, расстройством липидного и углеводного обмена, активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушениями энергообеспечения клеток. На фоне жировой инфильтрации печени важнейшим универсальным патогенетическим механизмом является перекисное окисление липидов (ПОЛ), эффектами которого объясняется основная часть наблюдаемых негативных гистологических изменений. При этом инициируются процессы апоптоза клеток, включая гепатоциты и мононуклеарные фагоциты синусоидов печени, а также развивается клеточная ареактивность внутрипеченочных фагоцитов.

При жировом перерождении ткани печени нарушения, инициированные окислительным стрессом и расстройствами метаболизма, определяют выраженность синдромов холестаза, цитолиза и мезенхимально-воспалительного синдрома. Эти процессы особенно выражены у пациентов с сочетанием жирового перерождения печени и персистенцией вирусов гемоконтактных гепатитов. Следствием хронизации патологических процессов в печеночной паренхиме является развитие иммунных нарушений и в клеточном звене иммунореактивности периферической крови, что формирует индуцированную вторичную дисфункцию иммунной системы.

Нарушения гормональной регуляции при метаболическом синдроме (повышение уровня кортизола, норадреналина, тестостерона у женщин и снижение уровня прогестерона, соматотропного гормона и тестостерона у мужчин) принципиально изменяют обмен липидов и углеводов, что способствует развитию состояния метаболической иммунодепрессии. От баланса оксидантной и антиоксидантной систем (как крови, так и гепатоцитов) напрямую зависит состояние клеточных мембран и сам факт жизнеспособности клеток в условиях оксидативного стресса и общих нарушений обмена – непременных признаков жирового перерождения печеночной паренхимы. При хронической патологии печени окислительно-восстановительный баланс нарушается как в крови, так и в ткани печени. Возникающие при этом нарушения клеточного энергетического обмена и метаболизма гепатоцитов преимущественно обусловлены нарастающей дисфункцией митохондрий.

В совокупности обозначенные выше патологические проявления во многом предопределяют характер и тяжесть клинического течения при хронических заболеваниях печени, включая неалкогольный стеатогепатит. Названными патологическими процессами обусловливаются соответствующие синдромальные проявления:

1) выраженность синдромов цитолиза и холестаза;
2) темп развития мезенхимально-воспалительного синдрома;
3) нарушение белоксинтетической функция печени и синдрома печеночно-клеточной недостаточности.

Оксидативный стресс у больных с патологией печени является также причиной формирования и усугубления дисфункции (недостаточности) мононуклеаров синусоидов печени. В свою очередь, дисфункция мононуклеаров синусоидов печени приводит на региональном уровне к дисбалансу и нарушениям продукции «провоспалительных» и «противовоспалительных» цитокинов, повышению прокоагулянтной активности эндотелия синусоидов, активации фибробластов и развитию фибротических изменений в печеночной паренхиме, расстройствам микроциркуляции в синусоидах печени, нарушению обмена железа с развитием синдрома перегрузки печени железом. На системном уровне: нарушается обмен липидов, истощаются ферментное и субстратное звенья антиоксидантной системы сыворотки крови, развивается дисбаланс цитокинов разных функциональных групп, нарушается интерфероновый статус, формируется ареактивность Т-лимфоцитов, нарастают признаки системной иммунодепрессии клеточного звена иммунореактивности и процессов гемопоэза.

© Кондюхова Т. Н., Соловьёва С. Л., 2010

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАЩИТЫ У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ

Кондюхова Т. Н., Соловьёва С. Л.

Ленинградский государственный университет им. А. С. Пушкина, Санкт-Петербург;
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия

Цель работы: исследование особенностей защитного поведения у мужчин с ожирением.

Материалы и методы исследования. Обследованы 30 мужчин в возрасте 36,90±1,76 года с индексом массы тела (ИМТ) 33,48±0,83 кг/м^2. Контрольные группы составили 30 женщин с ожирением (ИМТ 32,49±0,83 кг/м^2) и 30 здоровых мужчин с нормальной массой тела (ИМТ 23,53±0,36 кг/м^2). Обследование проводилось амбулаторно. По возрасту, уровню образования, социальному и семейному положению группы были рандомизированы. В работе использовались методики диагностики уровня социальной фрустрированности Л. И. Вассермана, УСК Дж. Роттера, негативной коммуникативной установки В. В. Бойко, измерения чувства вины и стыда Дж. П. Тангней, «Индекс жизненного стиля», опросник Лазаруса, четырехмодальностный эмоциональный опросник Л. А. Рабиновича, Гиссенский перечень жалоб Брюхлер, Снер и Гиссенский тест.

Результаты исследования. Показано, что в структуре защитного поведения мужчин с ожирением преобладали отрицание (79%), замещение (71%) и компенсация (70,5%); у женщин с ожирением – компенсация (88%), реактивные образования (80,5%) и регрессия (77%), а у здоровых мужчин – отрицание (79%), компенсация (72%) и интеллектуализация (69,2%). Мужчины с ожирением чаще использовали замещение (4,550±0,462; t=–2,114; p<0,05), но реже регрессию (3,7±0,553; t=2,27; p<0,05), чем женщины (3,1±0,507 и 5,75±0,714 соответственно).

Механизм психологической защиты (МПЗ) по типу отрицания у мужчин с ожирением актуализировался на фоне завуалированной жестокости по отношению к собеседникам (r=0,544; p<0,01). Это выражалось в проявлениях напористости (r=0,587; p<0,001) и негативных суждениях о людях. При этом фрустрирующие их обстоятельства игнорировались (r=0,587; p<0,001). Здоровые мужчины также были склонны к отрицанию фрустрации в разных сферах жизнедеятельности (r=–0,499; p<0,01), но делали это в позитивной форме (r=0,356; p<0,05).

Компенсация у мужчин с ожирением актуализировалась в напряженных ситуациях (r=0,633; p<0,001) и выражалась в открытых проявлениях агрессии (r=0,606; p<0,001) в адрес окружающих. Здоровые мужчины использовали компенсацию для избегания открытых конфликтов с супругой (r=0,639; p<0,001); посредством оправданий себя (r=0,417; p<0,05) старались добиться ее уважения (r=0,639; p<0,01). Женщины компенсировали собственную несостоятельность в непредвиденных ситуациях (r=–0,353; p<0,05) используя негативные суждения о людях (r=0,505; p<0,01), необоснованные негативные обобщения в наблюдениях за социальной действительностью (r=0,409; p<0,05) и интенсивное курение (r=0,418; p<0,05).

С увеличением ИМТ мужчины с ожирением чаще прибегали к МПЗ по типу замещения (r=0,464; p<0,01) в стрессовых ситуациях (r=0,500; p<0,01), что обусловлено снижением контроля поведения (r=–0,458; p<0,01) и фрустрационной толерантности (r=0,507; p<0,01).

Реактивные образования у женщин актуализировались в связи с поиском поддержки у окружающих (r=0,635; p<0,001), когда переживания стыда (r=0,439; p<0,05) за негативные мысли о людях (r=0,405; p<0,05), желание обвинять других (r=0,553; p<0,01) и эмоциональную отстраненность (r=0,365; p<0,05), обусловленные регрессией (r=0,359; p<0,05), выражались в демонстрации ответственности за собственное здоровье (r=0,463; p<0,01) в специфической форме соматических жалоб (r=0,411; p<0,05), являющихся скрытой формой негативизма.

Заключение. Защитное поведение мужчин с ожирением характеризовалось открытыми проявлениями агрессии к окружающим, что обусловлено снижением самоконтроля и фрустрационной толерантности по мере увеличения ИМТ. У мужчин с нормальной массой тела психологическая защита осуществлялась в социально приемлемых формах поведения, была гибкой и вариабельной. У женщин с ожирением психологическая защита была представлена разными формами негативизма и табакокурением.

© Кондюхова Т. Н., 2010

ОСОБЕННОСТИ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ

Кондюхова Т. Н.

Ленинградский государственный университет им. А. С. Пушкина, Санкт-Петербург, Россия

Цель работы: исследование структуры, характеристик эмоциональной сферы, а также особенностей эмоционального общения мужчин с ожирением.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были 30 мужчин в возрасте 36,90±1,76 года с индексом массы тела (ИМТ) 33,48±0,83 кг/м^2. Контрольные группы составили 30 женщин с ожирением (ИМТ 32,49±0,83 кг/м^2) и 30 мужчин с нормальной массой тела (ИМТ 23,53±0,36 кг/м^2), отрицавшие у себя наличие каких-либо заболеваний. Обследование проводилось амбулаторно. По возрасту, уровню образования, социальному и семейному положению группы были рандомизированы. Исследование проводилось на кафедре психофизиологии и клинической психологии ЛГУ им. А. С. Пушкина.

В работе использовались следующие методики: самооценочный тест «Характеристики эмоциональности» Е. П. Ильина, четырехмодальностный эмоциональный опросник Л. А. Рабиновича, методика измерения чувства вины и стыда Дж. П. Тангней (адаптация И. А. Белик), методика диагностики помех в установлении эмоциональных контактов В. В. Бойко, методика диагностики уровня социальной фрустрированности Л. И. Вассермана (модификация В. В. Бойко), методика диагностики негативной коммуникативной установки В. В. Бойко.

Результаты исследования. В эмоциональной сфере у всех обследованных преобладала эмоция радости. Однако мужчины с ожирением радовались реже (27,286±0,985; t=3,32; p<0,01), чем здоровые мужчины (32,593±1,259). Женщины с ожирением чаще, чем мужчины, переживали страх (t=7,908; p<0,001) и печаль (t=3,239; p<0,01). Показатели эмоций вины (49,84±1,483) и стыда (30,88±1,406) у мужчин с ожирением находились в области средних значений. Порог возбуждения этих эмоций у них был выше, чем у женщин с ожирением (56,043±1,231; t=–3,219; p<0,01; 40,435±2,588; t=–3,244; p<0,01 соответственно) и не отличался от такового у здоровых мужчин (49,100±1,391 и 34,233±1,302 соответственно).

Анализ характеристик эмоциональной сферы по методикам Е. П. Ильина и В. В. Бойко показал, что у мужчин с ожирением показатели эмоциональной возбудимости (1,667±0,13), интенсивности (2,8±0,242), длительности (2,4±0,306) и отрицательного влияния эмоций на эффективность деятельности и общения (2,033±0,206) имеют низкие значения и отличаются (t=7,299; p<0,001; t=4,363; p<0,001; t=3,039; p<0,01; t=5,348; p<0,001 соответственно) от средних показателей (5,125±0,456; 4,875±0,41; 4,208±±0,511; 4,292±0,369 соответственно) у женщин.

У мужчин с ожирением отмечались некоторые эмоциональные проблемы в общении (8,633±0,712), однако они лучше женщин могли управлять эмоциями (t=3,209; p<0,01).

Эмоции в большей степени осложняли взаимодействие женщин с партнерами (10,958±0,695; t=2,336; p<0,05). Кроме того, у мужчин и женщин с ожирением выявлена выраженная негативная коммуникативная установка на собеседника (59,632±3,556; 47,632±5,747 соответственно), в структуре которой доминируют завуалированная жестокость (71 и 68% соответственно) и обоснованный негативизм (69 и 59% соответственно).

Данные компоненты коммуникативной установки сформировались вследствие негативного личного опыта общения, показатель которого у мужчин выше (10,263±1,361; t=–2,636; p<0,05), чем у женщин (5,895±0,946). Для мужчин с ожирением характерно проявление открытой жестокости (U=61,5; p<0,01), что является привычным эмоционально-поведенческим паттерном (r=0,352; p<0,05) в ближнем окружении (r=0,389; p<0,05).

Заключение. Структура и показатели основных характеристик эмоциональной сферы у мужчин с ожирением не отличались от здоровых мужчин. В отличие от женщин с ожирением, они были менее эмоциональны, реже переживали эмоции страха, печали, вины и стыда, имели больший негативный опыт в общении и были способны к проявлениям открытой жестокости к собеседнику. Они были менее позитивны, чем здоровые мужчины, у них имелись эмоциональные проблемы в общении с окружающими, поэтому они нуждались в психотерапии.

© Коллектив авторов, 2010

СТРАТЕГИЯ АНЕСТЕЗИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Красносельский К. Ю., Сальников В. Г., Ширинбеков Н. Р., Александрович Ю. С.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; ФГУЗ КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Согласно теории сердечно-сосудистого континуума (ССК), основные патологические процессы в сердечно-сосудистой системе при артериальной гипертензии, атеросклерозе, сахарном диабете, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности имеют целый ряд сходных черт и протекают по единому сценарию. Заболевания, входящие в ССК: атеросклероз (А), гипертоническая болезнь (ГБ), ожирение (О), сахарный диабет 2-го типа (ИНСД) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), эндартериит (ЭА) – являются составляющими или исходами так называемого метаболического синдрома.

В основе метаболического синдрома лежит эндотелиопатия, в результате которой возникает дисбаланснейрогормоновсердечно-сосудистого континуума в сторону ренин-ангиотензин-альдестероновой (РААС), симпатоадреналовой систем (САС), эндотелина, вазопрессина. В периоперационном периоде, в частности, во время проведения общей или регионарной анестезии необходимо учитывать наличие у больного процессов ССК. Для этого необходимо использовать препараты, которые могут влиять на перечисленные патофизиологические механизмы: нейрогуморальную дисрегуляцию – бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, на эндотелиальную дисфункцию – препараты, стимулирующие выработку NO.

Возможность влиять на ремоделирование, конечно, за столь малый промежуток времени ограничена, но влияние на дисфункцию и гибернацию ЛЖ при помощи, например, милдроната может быть достаточно эффективным. Значительный лечебный эффект дает инфузионная терапия, включающая кислоты цикла Кребса фумарат натрия (мафусол), янтарную кислоту (реамберин, цитофлавин, мексидол) и яблочную кислоту (стерофундин). Эффект связан с восстановлением сопряженности дыхания и фосфорилирования в митохондриях и, соответственно, продукцией энергии. Любая травма, даже не связанная с инфицированием раны, вызывает ответный воспалительный системный синдром (SIRS). В результате травмы элементы разрушенных клеток, а именно связанные с повреждением молекулярные паттерны (DAMPs), вызывают иммунный ответ. DAMPs включают митохондриальные ДНК и пептиды.

Учитывая общность происхождения воспаления после травмы и инфицирования, целесообразно рассмотреть процесс воспаления как со стороны кининовой атаки, так и оксидантного стресса и определить общие пути развития и угнетения этих процессов. Подавление системной воспалительной реакции характеризуется синдромом компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS).

Чрезмерная выраженность или пролонгированное течение CARS вызывает развитие глубокой иммунодепрессии, что приводит к полиорганной недостаточности. Оксидативный стресс используется организмом как защитный механизм. Исследования указывают на корреляционные связи между оксидативным стрессом, системным воспалительным ответом и апоптозом.

Препараты, содержащие тимические пептиды, витамины, карбоновые кислоты цикла Кребса, липоевую кислоту, являются средствами воздействия на метаболизм всех клеток и средствами клеточнореставрационной терапии метаболического типа иммуноактивного воздействия. Антиоксиданты селен, глутамин и ω-3 жирные кислоты дают достоверный клинический эффект.

Использование лекарственных средств, влияющих на патофизиологические механизмы поддержания равновесия между SIRS и CARS, а также модуляция развивающегося окислительного стресса, обусловленного как травмой, так и препаратами анестезии, на фоне заболеваний сердечно-сосудистого континуума (в частности метаболического синдрома) должны сочетаться с адекватном введением основных препаратов при анестезии под интраоперационным мониторированием температуры тела, состояния коры головного мозга, периферического кровообращения.

© Кулешова Д. В., 2010

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Кулешова Д. В.

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Введение. Главными причинами смерти и преждевременной инвалидизации больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа являются сердечно-сосудистые осложнения. Ранее была показана связь полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования: изучить влияние генетического полиморфизма генов АПФ (ACE) и ангиотензиногена (AGT) на формирование кардиологической патологии у больных СД 2-го типа.

Материалы и методы исследования. Обследованы 102 пациента с СД 2-го типа. В группу контроля вошли 46 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы без диабета. Возраст больных составил 58,9±9,6 года, длительность заболевания диабетом – 9,2±9 лет. У пациентов были зарегистрированы следующие сопутствующие заболевания: ГБ – 96,1 и 100%, ИБС – 83,3 и 80,4%, ОИМ – 6,9 и 2,2% в основной группе и группе контроля соответственно. ОНМК имели в анамнезе 30,4 и 39,1%, ХСН – 84 и 81,5% обследованных в основной группе и группе контроля соответственно. В исследование не включались пациенты с острым инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения в течение предшествующих шести месяцев, системными заболеваниями, нарушениями функции печени, инфекционными заболеваниями, воспалительными очагами любой локализации, онкологическими заболеваниями.

У пациентов были проведены клинико-лабораторные исследования: углеводного обмена, липидного спектра, ультрачувствительного С-реактивного белка, концентрации мочевой кислоты. Генотипирование проводилось методом ПЦР и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты исследования. При сравнении групп статистически значимых различий в частотах аллелей I/D гена ACE (p=0,2) и T/M гена AGT (p=0,35) у больных ССЗ с СД и без СД не выявлено. Наличие аллеля D и генотипа DD можно считать одним из предрасполагающих факторов развития сердечной патологии у мужчин (уровень значимости 0,05). Для вариантов гена AGT статистически значимой зависимости с полом пациентов не было выявлено (p=0,53).

Обнаружена статистически значимая тенденция к возникновению ИБС (p=0,05) и ХСН (p=0,03) у носителей аллеля D и генотипа DD гена ACE среди пациентов с СД 2-го типа. Аллель I и генотип II достоверно чаще встречались в группе пациентов с СД 2-го типа без хронической сердечной недостаточности (p=0,04).

Выявлена тенденция к появлению нефропатии у носителей аллеля D и генотипа DD гена ACE у пациентов в обеих группах. Аллель D и генотип DD гена ACE обнаружил связь с ОНМК в анамнезе в обеих исследуемых группах (p=0,05). Обнаружена тенденция к проявлению протекторного действия в отношении развития ИБС и ХСН (p=0,03) у носителей полиморфизма 235T гена AGT вне зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа. Наличие полиморфизма M235 также обнаруживает связь (p=0,04) с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе у пациентов вне зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа.

Заключение. Таким образом, в работе выявлено возможное позитивное и негативное воздействие генетического полиморфизма генов ACE и AGT на формирование кардиологической патологии у больных СД 2-го типа, что может учитываться при прогнозировании и лечении.

Знание генетического полиморфизма пациентов поможет перейти к предиктивной медицине и персонификации терапии.

© Коллектив авторов, 2010

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Куркина Т. В., Свистунов А. А., Богословская С. И., Глыбочко Г. Х., Лучинина Е. В.

1-й Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова;
Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского;
Областной госпиталь ветеранов войн, г. Саратов, Россия

Актуальность темы. Прогрессирование артериальной гипертензии (АГ) может сопровождаться нарушением липидного и электролитного обменов, поэтому необходимо знать возможность влияния антигипертензивных препаратов на факторы риска нарушений метаболизма.

Цель исследования: изучить действие телмисартана и бисопролола на показатели липидного и электролитного обменов у больных АГ.

Материалы и методы исследования. Обследованы 60 пациентов с АГ II стадии, риск III обоего пола (мужчин – 22, женщин – 38) в возрасте 33–55 лет с длительностью заболевания более 5 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек (мужчин – 12, женщин – 18). Больные АГ были разделены на две группы: 1-ю группу составили 30 пациентов, принимавших телмисартан в дозе 80 мг (микардис); 2-ю группу – 30 пациентов, принимавших бисопролол в дозе 5 мг (коронал). Терапия проводилась в течение 3 месяцев. Холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), K^+, Na^+ и общий Ca^{2+} исследовали фотометрическим методом, Mg^{2+} определяли ксилидил синим, а Cl^- – тиоционатным методом.

Результаты исследования. Контрольная группа и группа больных АГ были достоверно сопоставимы по полу и возрасту. Все больные АГ имели метаболические нарушения – избыточную массу тела и повышенный уровень ХС. В группе телмисартана исходно уровень общего Ca^{2+} (2,06±0,014 ммоль/л) и ионизированного Ca^{2+} (2,14±0,016 ммоль/л) в плазме крови был снижен; после курса лечения он значимо увеличился и составил 2,14±0,016 и 1,01±0,002 ммоль/л соответственно, не достигнув границ нормы.

Исходно уровень Mg^{2+} в плазме крови был достоверно повышен 1,10±0,064 ммоль/л; после курса снизился до величин нормы 0,95±0,06 ммоль/л ($p>0,05$). До приема телмисартана концентрация K^+ составляла 4,69±0,158 ммоль/л; после приема она значимо возросла – 5,03±0,052 ммоль/л. Исходно уровень Na^+ и Cl^- в плазме крови колебался в пределах нормы. После курса телмисартана содержание Na^+ уменьшилось – 141,0±0,7 ммоль/л ($p<0,05$), а Cl^- увеличилось – 118,7±0,9 ммоль/л ($p<0,001$). Исходно уровень ХС в плазме крови был достоверно повышен; после приема телмисартана он практически не изменился – 5,56±0,142 ммоль/л ($p>0,05$).

Уровень ТГ в плазме крови исходно был в пределах нормы – 1,61±0,092 ммоль/л, после приема препарата он достоверно снизился – 1,42±0,085 ммоль/л. В группе бисопролола уровень общего (2,04±0,023 ммоль/л) и ионизированного (0,96±0,015 ммоль/л) Ca^{2+} в плазме крови был снижен; после курса терапии он достоверно увеличился и восстановился, в отличие от показателя в группе телмисартана, до нормальных величин, составив 2,42±0,037 и 1,10±0,021 ммоль/л соответственно.

Исходно уровень Mg^{2+} в плазме крови был повышен – 1,24±0,022 ммоль/л ($p<0,0001$); после приема препарата достоверно снизился до нормальных величин – 0,95±0,048 ммоль/л. Терапия бисопрололом увеличила уровень K^+ – 4,93±0,094 ммоль/л и уменьшила уровень Na^+ – 143,4±1,1 ммоль/л, однако, в отличие от телмисартана, недостоверно. Лечение бисопрололом достоверно увеличило содержание Cl^- – 118,9±0,6 ммоль/л, увеличило исходно повышенный уровень ХС – 5,59±0,202 ммоль/л ($p>0,05$) и практически не изменило уровень ТГ – 1,64±0,062 ммоль/л в плазме крови.

Вывод. Выявленные изменения липидного и электролитного обмена у больных АГ на фоне терапии телмисартаном и бисопрололом необходимо учитывать при назначении препаратов на длительный срок.

© Коллектив авторов, 2010

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ – ФАКТОР РИСКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Куркина Т. В., Свистунов А. А., Богословская С. И., Глыбочко Г. Х.

1-й Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова;
Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского;
Областной госпиталь ветеранов войн, г. Саратов, Россия

Актуальность темы. Артериальная гипертензия (АГ) может быть клиническим проявлением метаболического синдрома. Один из механизмов влияния хронической гиперинсулинемии на артериальное давление – изменение баланса основных электролитов крови, который, как известно, регулируется почками, поэтому так важно контролировать показатели электролитного обмена у больных с гипертонической нефропатией.

Цель исследования: сравнительное изучение показателей электролитного обмена и микроальбуминурии (МАУ) у больных АГ с метаболическими нарушениями.

Материалы и методы исследования. Обследован 91 больной АГ II стадии, риск III обоего пола (мужчин – 39, женщин – 52) в возрасте от 33 до 55 лет с длительностью заболевания более 5 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек (мужчин – 12, женщин – 18). Больные АГ были разделены на две группы: 1-ю группу составили больные АГ без МАУ; 2-ю группу – больные АГ с МАУ. Холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), K^+, Na^+ и общий Ca^{2+} исследовали фотометрическим методом, Mg^{2+} определяли ксилидил синим, а Cl^- – тиоционатным методом. МАУ определяли в утренней порции мочи качественным методом с помощью иммунохроматографического теста «Vedalab». Клиническое исследование проводилось на базе ГУЗ «Областной госпиталь ветеранов войн» (г. Саратов).

Результаты исследования. Контрольная группа и группа больных АГ были достоверно сопоставимы по полу и возрасту. Все больные АГ имели метаболические нарушения (избыточную массу тела и повышенный уровень ХС). У 18 (20%) пациентов с АГ была выявлена МАУ. При изучении показателей электролитного обмена в группах больных АГ без МАУ и с МАУ и в группе контроля установлено следующее. В группе больных АГ с МАУ была выявлена достоверно более низкая концентрация в плазме крови общего Ca^{2+} – 2,03±0,03 ммоль/л (контрольная группа 2,45±0,021 ммоль/л, группа больных АГ без МАУ 2,07±0,01 ммоль/л). В обеих группа уровень Mg^{2+} в плазме крови был повышен. В группе больных АГ с МАУ содержание Mg^{2+} было достоверно ниже – 1,06±0,07 ммоль/л (контрольная группа 0,89±0,012 ммоль/л, группа больных АГ без МАУ 1,17±0,03 ммоль/л), а уровень K^+ в плазме крови был достоверно выше – 4,84±0,20 ммоль/л (контрольная группа – 4,27±0,089 ммоль/л, группа больных АГ без МАУ – 4,62±0,07 ммоль/л). Содержание Na^+ и Cl^- в плазме крови в группах больных АГ без МАУ и с МАУ существенно не отличалось от величин контрольной группы. В нашем исследовании у больных АГ с МАУ в плазме крови обнаружены достоверно более высокие концентрации ХС – 6,22±0,16 ммоль/л (контрольная группа – 4,25±0,096 ммоль/л, группа больных АГ без МАУ – 5,50±0,09 ммоль/л) и ТГ – 1,87± ±0,10 ед./л (контрольная группа – 1,12±0,041 ед./л, группа больных АГ без МАУ – 1,52±0,05 ед./л).

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных АГ с МАУ основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний более выражены, чем у больных АГ без МАУ. Наличие МАУ у больных АГ может влиять на баланс основных электролитов в плазме крови, участвующих в формировании метаболических нарушений.

© Коллектив авторов, 2010

ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Левитина Е. В., Шишкин А. Н., Ниаури Д. А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Цель исследования: лабораторная оценка уровня мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов и С-реактивного белка в плазме крови у беременных с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Обследованы 106 женщин в возрасте от 18 до 42 лет (в среднем 30,2±0,5 года) в сроки беременности от 8 до 34 недель с признаками метаболического

синдрома, выявленными до беременности. Группу сравнения составила 31 беременная без признаков метаболического синдрома (средний возраст 29,1±0,8 года). Уровень мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов и С-реактивного белка в плазме крови у беременных определяли на автоматическом анализаторе «Cobas Integra 800» («Roche Diagnostics», Германия).

Результаты исследования. Уровень мочевой кислоты варьировал от 132 до 420 мкмоль/л и в среднем составил 214,7±4,6 мкмоль/л, что не отличалось статистически от показателя у женщин без метаболического синдрома (197,3±8,5 мкмоль/л). При оценке уровня мочевой кислоты на разных сроках беременности статистически значимых различий между группами не выявлено**.** При анализе липидного спектра на разных сроках беременности выявлено статистически значимое увеличение уровня триглицеридов во II триместре ($t=2,13$; $p<0,05$) и в III триместре ($t=2,13$; $p<0,05$) у женщин основной группы по сравнению с группой сравнения. При оценке уровня холестерина значимых отличий между группами не выявлено, хотя у женщин основной группы в III триместре этот показатель имел тенденцию к увеличению. Уровень С-реактивного белка варьировал от 0,9 до 30,8 мг/л и в среднем составил 6,8±0,5 мг/л, что достоверно ($p<0,05$) превышало соответствующий показатель у женщин в группе сравнения (4,3±0,9 мг/л). При оценке уровня С-реактивного белка у женщин с метаболическим синдромом на разных сроках гестации выявлено достоверное повышение ($t=2,13$; $p<0,05$) данного показателя у женщин во II триместре, по сравнению с соответствующим показателем у обследованных без метаболического синдрома. В I и III триместрах статистически значимых различий между группами не выявлено.

Заключение. У обследуемых беременных с метаболическим синдромом выявлено статистически значимое ($p<0,05$) увеличение уровня триглицеридов и С-реактивного белка во II триместре, по сравнению с данными показателями у беременных без метаболического синдрома. Изменений уровня мочевой кислоты в плазме крови обследуемых женщин не наблюдалось.

© Ли О. А., Ниаури Д. А., 2010

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ли О. А., Ниаури Д. А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Материалы и методы исследования. Произведен ретроспективный анализ 14 529 историй родов, произошедших в СПбГУЗ «Родильный дом № 10» за 2006–2008 гг. Ожирением страдали 2447 беременных (164,7 : 1000), неполной формой МС – 715 (48,7 : 1000), полной формой МС – 107 (7 : 1000).

Результаты исследования. Рассматривались следующие основные осложнения беременности: гестоз, плацентарная недостаточность и гипотрофия плода, угроза прерывания беременности, обострения гестационного или хронического пиелонефрита, анемия беременных. Для всех вышеперечисленных осложнений, кроме анемии, была выявлена большая распространенность среди беременных с ожирением по сравнению со всеми родоразрешенными ($p<0,01$) и увеличение их частоты по мере присоединения других компонентов МС с достижением максимума у беременных с полным МС ($p<0,05$). Заболеваемость гестозом составила 488,7 на 1000 рожениц; при ожирении – 770 на 1000; при неполном МС – 841,3 на 1000; при полном – 960 на 1000, плацентарной недостаточностью — 64 на 1000, 110 на 1000, 184 на 1000 и 278 на 1000 соответственно. Схожая тенденция была получена в отношении основных осложнений родов: несвоевременного излития околоплодных вод (201,3; 557,7; 504 и 662 на 1000 родов соответственно), слабости родовой деятельности (80; 252,7; 338 и 325,3 на 1000 родов соответственно), гипоксии плода (224,7; 324; 310,7 и 557,3 на 1000 родов соответственно). Различия показателей между всеми роженицами и беременными с ожирением, а также беременными с изолированным ожирением и полной формой МС статистически достоверны ($p<0,05$). Высокая частота осложнений беременности и родов определяет высокий процент оперативного родоразрешения беременных с МС. Распространенность как кесарева сечения, так и операции наложения акушерских щипцов среди беременных с ожирением была достоверно выше и возрастала с присоединением других компонентов МС ($p<0,01$). Частота родоразрешения кесаревым сечением в родильном доме составила 14,3%, среди беременных с ожирением – 19,8%, при неполной форме МС – 27,9%, при полной – 42,1%; частота операции наложения акушерских щипцов – 1%; 2,4%; 4,5% и 0,8%

соответственно. Частота последовых и послеродовых кровотечений также была статистически выше среди беременных с ожирением ($p<0,05$). Однако она не зависела от других компонентов МС и составляла среди всех родоразрешенных 27,9 на 1000, при ожирении – 57,7 на 1000, при неполном МС – 46,9 на 1000, при полном – 33,6 на 1000. Гнойно-септическая послеродовая заболеваемость была статистически выше только при наличии МС, особенно полной формы: 20 на 1000 среди всех родильниц, 20,3 на 1000 среди родильниц с ожирением, 34,7 на 1000 при неполной форме МС и 83,9 на 1000 при полном МС.

Выводы. Женщины с ожирением, особенно с полной формой МС, входят в группу риска по развитию большинства осложнений беременности: гестоза, плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности, гестационного или обострения хронического пиелонефрита. Роженицы с избыточной массой тела имели высокий риск любых осложнений родового акта, от бурной родовой деятельности до ее слабости, и, как следствие, высокий риск гипоксии плода. Вышеизложенное обусловливает значительную частоту оперативных вмешательств при родоразрешении беременных с ожирением, а также распространенность среди них послеродовых осложнений. Подготовка к беременности женщин, страдающих ожирением, а тем более полной формой МС, внимательное ведение их беременности и родов с учетом профилактики вышеперечисленных осложнений, являются резервом в снижении материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

© Коллектив авторов, 2010

ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Лопушанская Т. А., Петросян Л. Б., Бабич В. В., Калмыкова Э. А.

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

Введение. Установлена взаимосвязь между состоянием эндокринной системы и дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, которая значительно чаще встречается у женщин (Dao T. T. et al., 1998; Raphael K. G., Marbach J. J., 2001). Как отмечают A. U. J. Yap и соавт. (2002), пациенты с диагностированной болью в области височно-нижнечелюстного сустава имеют статистически значимо высокий уровень соматического отягощения.

Цель исследования: сравнить эффективность лечебных мероприятий при разном объеме врачебного вмешательства.

Материалы и методы исследования. За период с 2006 по 2009 г. проведено обследование и лечение 117 больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (102 женщины и 15 мужчин) в возрасте 22–60 лет. Всем пациентам проводилось ортопедическое лечение с помощью шины, стабилизирующей нижнюю челюсть в положении центральной окклюзии. Больные, у которых проведено специфическое нестоматологическое лечение (с привлечением других специалистов по показаниям) были включены в основную группу исследования (n=57). Из больных, которые не прошли дополнительного (эндокринологического) лечения, была сформирована группа контроля (n=60). Протокол стоматологического лечения был одинаковым для пациентов обеих групп (шинотерапия, съемные и/или несъемные ортопедические конструкции). Всем обследуемым была проведена гнатодинамометрия (регистрация усилия сжатия челюстей). Показания прибора выражают мышечную силу давления на зубы в ньютонах (Н). При регистрации показателя усилия сжатия на группе фронтальных зубов менее 50 Н диагностировали дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава. Выраженность болевого синдрома оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы. Дополнительно для оценки метаболизма всем больным была проведена спектрофотометрия гемолизата капиллярной крови.

Результаты исследования. Выявлено, что среди больных, предъявлявших жалобы на боли в области височно-нижнечелюстного сустава, преобладали женщины (87,18%). У больных с сопутствующей эндокринной патологией чаще имела место гипофункция щитовидной железы (47% в группе контроля, 50% в группе исследования). Наименьшие показатели метаболической активности у пациентов обеих групп имели место при наличии верифицированного эндокринологом гипотиреоза. Сравнение показателей спектрофотометрии при разных видах соматической патологии проводилось с помощью χ^2 и χ^2 Pearson ($p<0,05$). Это определило тактику эндокринологического лечения для пациентов из группы исследования. Пациентам из группы контроля проводилось только стоматологическое лечение.

Катамнез оценивался через 4–5 месяцев после лечения. В группе исследования у 50% больных исчез болевой синдром. В контроль-

ной группе болевой синдром редуцировался у 34% пациентов. После комплексного лечения у больных из группы исследования силовые показатели гнатодинамометрии во фронтальном участке зубного ряда в 1,7 раза превысили показатели у пациентов из группы контроля; ANOVA ($p<0,0001$).

Заключение. Разница в результатах была обусловлена исключительно специфическим (эндокринологическим) лечением для пациентов из группы исследования. Полученные данные согласуются с мнением J. G. Travell (1989, 1990) и D. G. Simons (1985, 1990, 1999), которые отмечали особую роль эндокринной недостаточности, в частности гипотиреоза, при возникновении болевых реакций и мышечного дисбаланса в шейно-лицевом отделе. Как отмечают Z. Argov, P. F. Renshaw, B. Boden, A. Winokur, W. J. Bank (1988), при гипотиреозе дефицит тиреоидных гормонов сопровождается снижением числа митохондрий в клетках скелетной мускулатуры, и снижением уровня митохондриальных протеинов.

© Лукина Е. В., Шишкин А. Н., 2010

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Лукина Е. В., Шишкин А. Н.

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Введение. Исследования, ориентированные на изучение возможного влияния тиреоидных дисфункций на развитие метаболического синдрома и его составляющих, актуальны, так как ориентированы на улучшение качества терапии МС.

Материалы и методы исследования. У 103 пациентов с метаболическим синдромом исследована функция щитовидной железы. Пациенты включались в исследование согласно критериям MC International Diabetes Federation 2005. Стандартное обследование включало измерение окружности талии, измерение артериального давления, определение уровня глюкозы в плазме крови, липидограмму, определение уровней тиреоидных гормонов в крови (ТТГ, общего и свободного T_4, T_3, АТ к ТПО) и ультразвуковое исследование щитовидной железы.

Результаты исследования. У 43 пациентов выявлена дисфункция щитовидной железы (преимущественно гипотиреоз). На следующем этапе был проведен корреляционный анализ между клинико-лабораторными показателями МС и показателями функции щитовидной железы в пациентов с тиреоидной дисфункцией.

Обнаружена выраженная положительная корреляционная связь между окружностью талии и общим T_4 ($r=0,58$; $p<0,05$). Это означает, что при увеличении окружности талии уровень общего T_4 в крови возрастает. Кроме того, была выявлена выраженная отрицательная корреляционная связь между окружностью талии и ТТГ ($r=–0,63$; $p<0,05$). Это означает, что при увеличении окружности талии уровень ТТГ в крови снижается. Найдена слабая положительная корреляционная связь между окружностью талии и объемом щитовидной железы ($r=0,37$, $p<0,05$). Это означает, что при увеличении окружности талии увеличивается объем щитовидной железы.

Были получены выраженные отрицательные корреляционные связи между общим T_3 и общим холестерином (ОХС) ($r=–0,65$; $p<0,05$), а также между свободным T_4 и ОХС ($r=–0,61$; $p<0,05$). Найдена слабая отрицательная корреляционная связь между общим T_4 и ОХС ($r=–0,37$, $p<0,05$). Это означает, что при возрастании уровней общего T_3, свободного T_4 и общего T_4 уровень ОХС в крови снижается.

Интересной находкой стало выявление выраженных положительных корреляционных связей между ОХС и АТ к ТПО ($r=0,43$, $p<0,05$), а также между триглицеридами и АТ к ТПО ($r=0,49$; $p<0,05$). Это означает, что при возрастании уровня АТ к ТПО в крови увеличивается уровень ОХС и триглицеридов.

Получена выраженная положительная корреляционная связь ТТГ с триглицеридами ($r=0,48$; $p<0,05$). Это означает, что при возрастании уровня ТТГ и в крови увеличивается уровень ТГ. Найдена сильно выраженная отрицательная корреляционная связь между триглицеридами и свободным T_4 ($r=–0,97$; $p<0,05$). Это означает, что при увеличении уровня свободного T_4 в крови уровень триглицеридов снижается. Получена положительная корреляционная связь между общим T_4 и липопротеидами высокой плотности ($r=0,42$, $p<0,05$). Это говорит о том, что при возрастании уровня общего T_4 в крови увеличивается уровень ЛПВП.

Заключение. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что тиреоидная дисфункция может играть важную роль в развитии абдоминального ожирения и нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме.

© Коллектив авторов, 2010

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИМПУЛЬСНОЙ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ХЛОРИДНЫМИ НАТРИЕВЫМИ ВАННАМИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Лушева В. Г., Маркова Е. Н., Богданкевич Н. В., Николаев Ю. А.

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

Введение. Проблема лечения и профилактики артериальной гипертензии (АГ) остается актуальной в связи с ее высокой распространенностью и с высокой инвалидизацией и смертностью при этом заболевании. Несмотря на широкий спектр имеющихся современных антигипертензивных препаратов, отмечаются низкая приверженность пациентов к лекарственной терапии и низкая ее эффективность. В связи с этим целесообразно изучать эффективность немедикаментозных способов лечения АГ.

Среди преформированных физических факторов, нашедших применение в лечении больных АГ, важное место занимает электросон. Механизм физиологического и лечебного метода электросна заключается в изменении функционального состояния центральной нервной системы и непосредственно структур головного мозга. В результате улучшается вегетативное обеспечение различных функций организма с формированием седативного, гемодинамического и гипотензивного эффекта.

Применение бальнеотерапии для лечения больных АГ обосновано тем, что хлоридные натриевые (соляные) ванны вызывают гипотензивный и седативный эффект, так как приводят к преобладанию парасимпатической активности вегетативной нервной системы, усилению процессов торможения в ЦНС. Эффективность комплексного применения перечисленных способов лечения АГ до сих пор остается малоизученной.

Цель исследования: оценить эффективность включения электросонтерапии и хлоридных натриевых ванн в комплексное лечение АГ.

Материалы и методы исследования. В клинике НЦКЭМ СО РАМН проведено обследование и динамическое наблюдение за 40 больными (24 женщины и 16 мужчин, возраст от 45 до 65 лет) с диагнозом АГ 1–2 ст., степени I–III. Критерии включения в исследование: АГ 1–2 ст., степени I–III. Критерии исключения: АГ 3 ст.; злокачественное течение гипертензии; нарушение мозгового кровообращения независимо от сроков транзиторной ишемической атаки и инсульта; СН 2–3 ст.; арахноидит в анамнезе; эпилепсия; тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек. Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по клинико-функциональным характеристикам: 1-я группа – контроль (n=20), 2-я группа (n=20) – группа клинического наблюдения. Все больные получали стандартную медикаментозную терапию. Пациенты 2-й группы также получали процедуры электросонтерапии и хлоридные натриевые ванны.

Для сеансов электросна использовали аппарат «ЭС-10-5», частота прямоугольных импульсов 10–20 Гц, длительность каждого импульса 0,5 мс, сила тока 7–8 МА, по глазнично-сосцевидной методике. Продолжительность процедуры 30–40 мин. Сеансы проводились ежедневно, на курс 10 процедур. Хлоридные натриевые ванны (минерализация 30 г/дм^3, температура воды 36–37 °С) пациенты получали ежедневно. Длительность процедуры 10 мин, на курс 10 ванн.

Больным проводили ежедневное измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений в утреннее и вечернее время.

Результаты исследования. В обеих группах установлена достоверная положительная динамика в виде снижения артериального давления и снижения частоты сердечных сокращений. В отличие от больных 1-й группы, у пациентов 2-й группы стабилизация показателей гемодинамики наступила в более ранние сроки и характеризовалась устойчивостью. При этом побочные эффекты комплексной терапии отсутствовали.

Заключение. Результаты исследования показали целесообразность включения электросонтерапии и хлоридных натриевых ванн в схему лечения пациентов с артериальной гипертензией.

© Лындина М. Л., Шишкин А. Н., 2010

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Лындина М. Л., Шишкин А. Н.

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Введение. Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, подтвердили существование связи между эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и сосудистыми заболеваниями, ожирением, а также такими факторами образа жизни, как гиподинамия и курение. Сегодня существует предположение, что повреждение клеток эндотелия вдыхаемым сигаретным дымом способствует сосудистой травме, атеросклерозу и повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования: изучить состояние функции эндотелия у больных с метаболическим синдромом (МС), приверженных и не приверженных курению.

Материалы и методы исследования. Обследованы 108 больных с МС (90 женщин и 18 мужчин) в возрасте от 43 до 65 лет (средний возраст 54,62±0,43 года). Обследование включало клинико-лабораторное (анализ липидограммы, содержание глюкозы, инсулина, С-пептида, гомоцистеина, изучение микроальбуминурии) и инструментальное исследования. Уровень микроальбуминурии (МАУ) определялся в разовой порции утренней мочи (норма до 20 мкг/л); уровень гомоцистеина – в биохимическом анализе крови на иммунохемилюминесцентном анализаторе «IMMULITE». Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвукового аппарата ALOKA SSD-5500 линейным электронным мультичастотным датчиком 7,5–13 МГц в режиме предустановок ультразвукового аппарата, используемого для оценки поверхностно расположенных сосудов по методике Celermajer и соавт. Внутрипочечный кровоток изучали на уровне магистральных и интраренальных артерий методом цветовой допплерографии с импульсной допплерометрией.

Результаты исследования. При изучении состояния функции эндотелия было выявлено, что у курящих пациентов уровень эндотелийзависимой вазодилатации был значительно ниже нормальных значений (процент прироста составил 6,81±1,08%, а у некурящих – 12,82±1,08%). У пациентов, приверженных курению, уровень МАУ превышал нормальные значения (26,34±8,22 мкг/л), а у некурящих был значительно ниже (17,64±1,25 мкг/л). Уровень гомоцистеина у курящих и некурящих пациентов находился в пределах нормальных значений. Однако у пациентов, приверженных курению, этот показатель имел тенденцию к повышению и составлял 13,72±0,60 мкмоль/л, тогда как у некурящих – 11,47±0,74 мкмоль/л.

Заключение. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что курение может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции при МС и утяжелять течение заболевания, хотя точный механизм, посредством которого происходят эти изменения, до конца не известен.

© Манченко И. В., Обрезан А. Г., 2010

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Манченко И. В., Обрезан А. Г.

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Метаболический синдром (МС) является существенным фактором риска развития рестенозов и тромбозов у больных коронарной болезнью сердца (КБС), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Общеизвестно, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышение уровня оксидативно-модифицированных липопротеидов низкой плотности (оксЛПНП) являются ключевыми этиологическими факторами развития и прогрессирования атеросклероза сосудов. В своем исследовании M. Luchtefeld и соавт. установили, что оксидация ЛПНП, вызванная ангиотензином II, зависит от продукции и активности секреторной фосфолипазы типа IIA (SPLA2–IIA) – острофазного реагента и предиктора неблагоприятного течения КБС. Последний, в свою очередь, приводит к агрега-

ции липидов, оксидации ЛПНП, стимулируется захват оксЛПНП макрофагами, что и является этапом развития атеросклеротической бляшки. Клиническая значимость подтверждается установленной корреляцией между тяжестью КБС и уровнем экспрессии SPLA2–IIA, а также повышенным риском рестенозирования коронарных сосудов после ЧКВ. Склонность к тромбообразованию за счет повышения в плазме крови уровня ингибитора активатора плазминогена, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемия приводят к увеличению частоты ретромбозов у пациентов с КБС, перенесших ЧКВ. Общая смертность и повторная реваскуляризация через 1 год статистически значимо превышают аналогичные показатели у пациентов без сопутствующего МС. В исследовании EPISTENT применение блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при ЧКВ со стентированием пациентов с сахарным диабетом 2-го типа значительно снизило смертность и частоту развития инфаркта миокарда (ИМ) в течение 6 месяцев. Также отмечалось снижение частоты повторной реваскуляризации целевого сосуда в течение 6 месяцев. Результаты применения ранней инвазивной стратегии в исследовании TIMI II у пациентов с первым ИМ на фоне сахарного диабета 2-го типа проигрывали в сравнении с консервативной терапией — смертность в течение 42 дней в 1-й группе составила 14,8%, во 2-й – 4,2% ($p<0,001$).

Рекомендации AHA/ACC 2006 г. по вторичной профилактике у пациентов с КБС предписывают «агрессивное» снижение и контроль уровня липидов в сыворотке крови – поддержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на уровне ниже 100 мг/дл (достижение оптимального терапевтического целевого уровня менее 70 мг/дл у пациентов очень высокого риска). Важными представляются не только прямое липидмодифицирующее действие статинов, но и их плейотропные эффекты.

Современная медикаментозная терапия позволяет улучшить прогноз жизни больных КБС при использовании антиагрегантного лечения, проводимого преимущественно аспирином; применение бета-адреноблокаторов приводит к уменьшению кислородного запроса миокарда и снижению его контрактильности, особенно у лиц, перенесших ИМ. Больным, страдающим сахарным диабетом, артериальной гипертензией, показаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, уменьшающие необратимое ремоделирование миокарда, тем самым снижая выраженность дисфункции левого желудочка.

Выводы. Лечение пациентов с метаболическим синдромом, перенесших ЧКВ с имплантацией стентов, не только должно быть направлено на первичную профилактику рестенозов, но и, наряду с назначением двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и клопидогрелем, требует коррекции липидного и углеводного обмена.

© Маскова Г. С., Папылева Н. А., 2010

РИСК РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Маскова Г. С., Папылева Н. А.

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославская областная клиническая больница, Россия

Цель исследования: определить распространенность сочетаний компонентов метаболического синдрома у детей с ожирением.

Материалы и методы исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование 70 детей с ожирением в возрасте от 6 до 17 лет. По клинико-анамнестическим данным у всех детей диагностирован первичный тип ожирени я. По степени тяжести ожирения дети распределились следующим образом: I степень (избыток массы 15–24%) – 10 человек, II степень (избыток массы 25–49%) – 30 человек, III степень (избыток массы 50–99%) – 25 человек, IV степень (избыток массы более 100%) – 5 человек.

Результаты исследования. Все дети имели абдоминальный тип ожирения. Гипергликемии натощак (глюкоза крови $\geqslant$5,6 ммоль/л) не было обнаружено ни в одном случае. Однако у каждого пятого ребенка в обследуемой популяции отмечалось нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой составил $\geqslant$6,1 ммоль/л). Нарушения липидного обмена в виде снижения ЛПВП $\leqslant$1,03 ммоль/л имели 42,3% детей, в виде гипертриглицеридемии $\geqslant$1,7 ммоль/л – 2% детей, повышения ЛПНП $\geqslant$3,0 ммоль/л – 12% детей (таблица). Повышение артериального давления наблюдалось у 50% обследованных: у детей до 12 лет принимались во внимание показатели выше возрастного 95-го перцентиля, а у пациентов старше 12 лет – АД 130/85 мм рт. ст. и выше по данным мониторинга АД. Гипоталамический синдром пубертатного периода был диагностирован у

30% обследованных, средний возраст которых составил 15 лет.

В результате комплексного клинико-лабораторного обследования у 4 подростков (возраст 13–14 лет) был установлен диагноз метаболического синдрома (МС), который включал абдоминальное ожирение + три дополнительных критерия (артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе и снижение ЛПВП). У 15 (22%) пациентов выявлен высокий риск развития МС: абдоминальное ожирение и один дополнительный критерий. Мы не выявили положительной коррелятивной связи между степенью ожирения и наличием и выраженностью метаболических нарушений у детей.

Заключение. Таким образом, проявления МС и риск его развития имеют соответственно 6% и 22% детей с ожирением. У детей с ожирением чаще диагностировался высокий риск развития МС, при котором имелось сочетание абдоминального ожирения с одним из дополнительных критериев. Значимость дополнительных критериев МС в педиатрической практике для постановки диагноза и дальнейшего прогноза развития заболевания нуждается в дальнейшей разработке.

Таблица

Метаболический статус детей

Показатель	Норма	Гипоталамический синдром (M±m)	Нарушение толерантности к глюкозе (M±m)
Сахар крови 1	3,5–5,5 ммоль/л	3,9±0,56	4,07±0,83
Сахар крови 2 (после нагрузки глюкозой)		4,58±0,83	6,22±0,34*
Холестерин	2,9–5,5 ммоль/л	3,58±0,64	3,7±0,81
ЛПНП	1,63–3,6 ммоль/л	1,98±0,32	2,35±0,17*
ЛПВП	0,93–1,94 ммоль/л	1,04±0,11	0,944±0,21
Триглицериды		0,73±0,20	0,687±0,18
Избыток массы, %		51±26,12	50±28,23
Индекс массы тела		30,3	29,6

*p<0,05 – достоверность различий с группой детей с гипоталамическим синдромом.

© Коллектив авторов, 2010

ГЕНЫ «ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ» К МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Махрова И. А., Глотов О. С., Глебова М. А., Котова Т. Н., Омарова П. Ш., Бекмаматова Л. Г.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Метаболический синдром (МС) относится к наиболее распространенным мультифакториальным болезням цивилизации. Начало заболевания приходится на детский и подростковый период жизни. Ведущая роль в развитии заболевания отводится генетическому фактору. Однако не определен ген или группа генов ответственных за возникновение ожирения и МС.

Цель исследования: оценить частоту встречаемости полиморфизма генов-кандидатов *APOE* (Cys112Arg, Arg158Cys) атеросклероза, *APOCIII* (5163 G>C) атерогенной дислипидемии, *TCF7L2* (rs7903146) инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков с ожирением.

Материалы и методы исследования. Обследованы 304 ребенка: 160 – основная группа (пациенты с ожирением) и 144 – контрольная группа (дети 1-й, 2-й группы здоровья) в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст 12±0,18 года). Изучали анамнез жизни и заболевания, семейный анамнез, проводили антропометрические исследования (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии), регистрировали АД. Оценивали лабораторные показатели: уровень глюкозы, холестерина, триглицеридов, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, мочевой кислоты, инсулина, ОГТТ, индекс инсулинорезистентности HOMA-R. Метаболический синдром диагностировали в соответствии с критериями, предложенными Международной диабетической федерацией (IDF) в 2007 г. В соответствии с диагностическими критериями детей разделили на три возрастные группы: от 5 до 10 лет, от 10 до 16 лет, 16 лет и старше. Методом ПДРФ проанализировали полиморфизм генов

APOE (Cys112Arg, Arg158Cys), *APOCIII* (5163 G>C), *TCF7L2* (rs7903146).

Результаты исследования. У 91,9% (χ^2=137,4; p<0,001) обследованных основной группы родственники страдали ожирением. В основной группе чаще, чем в контрольной, встречалась наследственная отягощенность по заболеваниям, ассоциированным с МС и ожирением: АГ – 64,4% (χ^2=31,13; p<0,001), сахарный диабет – 38,1% (χ^2=8,2; p>0,05), сердечно-сосудистые катастрофы (атеросклеротическое поражение сосудов, инфаркт, инсульт) – 34,4% (χ^2=11,85; p=0,06). Неблагополучие в перинатальном периоде выявлено у всех обследованных: у 69 (43,1%) детей основной группы и 64 (44,4%) – контрольной. У детей с ожирением родовая травма встречалась значительно чаще (χ^2=5,18; p=0,022). Диагностировали МС у 28 (17,5%) обследованных старше 10 лет. Различные маркеры МС выявлены у 104 (65%) детей. Эти же обследованные имели сочетание маркеров МС с различной степенью инсулинорезистентности (HOMA-R>4 – подтвержденная, 2⩽HOMA-R⩽4 – пограничная). Ожирение сопровождалось нарушениями регуляции АД и/или метаболическими сдвигами у 39 пациентов (24,4%), причем у всех отмечалась гиперинсулинемия натощак и/или инсулинорезистентность (HOMA-R>4). Сравнительный анализ генотипа G/C гена *APOCIII* и аллели Т гена *TCF7L2* между выборками детей основной и контрольной группы выявил статистически значимые различия (p=0,035 и p<0,05 соответственно).

Выводы. 1. Метаболический синдром и основные его компоненты носят наследственный характер, обусловленный наличием генов предрасположенности.

2. Диагноз МС у детей и подростков с абдоминальным ожирением при наличии отдельных маркеров заболевания и инсулинорезистентности (HOMA-R>4) носит вероятностный характер.

3. При выделении групп риска МС у детей с ожирением целесообразно анализировать полиморфизм генов *APOE*, *APOCIII*, *TCF7L2*.

© Коллектив авторов, 2010

РОЛЬ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Наймушина Е. С., Колесникова М. Б., Червинских Т. А., Гуреева В. Н., Иванова Е. Ю.

Ижевская государственная медицинская академия, Россия

Введение. Ожирение у детей и подростков является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Именно ожирение играет основную роль в возникновении такого грозного состояния, как метаболический синдром (МС). Все составляющие МС являются установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Целый ряд опубликованных в последнее время работ свидетельствует о гетерогенности причин формирования МС. Определенную роль в поддержании энергетического баланса играют психологические и поведенческие факторы, которые, в свою очередь, могут определять пищевое поведение детей при МС.

Цель исследования: изучить особенности пищевого поведения у детей и подростков с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. В исследовании принимали участие 82 человека с ожирением в возрасте от 10 до 17 лет. Больные были разделены на две группы: 1-ю группу (52 человека) составили дети и подростки с неосложненным первичным ожирением; 2-ю группу – 30 человек с МС. В группу сравнения вошли 30 детей и подростков того же возраста и пола с нормальной массой тела. Всем детям проводился комплекс клинических и лабораторных исследований по утвержденному протоколу. Клиническое обследование включало оценку физического развития и антропометрии с вычислением индекса массы тела в кг/м^2 и отношения окружности талии к окружности бедер. Лабораторное обследование включало изучение липидного и углеводного обмена. Оценка наличия МС у пациентов была проведена по критериям, принятым Международным консенсусом по профилактике и лечению ожирения у детей (2008). Пищевое поведение изучалось с помощью голландского опросника DEBQ (Dutch Eating Behavoior Questionnaire), разработанного T. Van Strein и соавт.

Результаты исследования. В ходе исследования получены данные, которые свидетельствуют о достаточно высокой частоте нарушений пищевого поведения у детей и подростков с ожирением в обеих группах (93,3% и 80,0% соответственно). В группе сравнения нарушения пищевого поведения были выявлены у 62,0%, что значительно меньше, чем у подростков с ожирением. Экстернальное пищевое поведение, при

котором внешние стимулы к приему пищи преобладают над внутренними мотивами поддержания гомеостаза, выявлены у 86,6% детей в первой группе и у 60,0% – в группе с МС. В группе сравнения данный показатель составил 50,0%. Эмоциогенное пищевое поведение, при котором стимулом к приему пищи является эмоциональный дискомфорт, выявлено у 66,7% детей в 1-й группе и у 50,0% – во 2-й группе. В группе сравнения данный показатель составил 30,0%. Третий, ограничительный тип нарушения пищевого поведения, возникающий на фоне резких самоограничений приема пищи и проявляющийся «диетической депрессией», наблюдался почти у каждого подростка 1-й группы (93,3%) и у 80,0% детей 2-й группы.

Заключение. Таким образом, нарушения пищевого поведения чаще встречались у детей и подростков 1-й группы. Возможно, переедание в группе детей и подростков с МС связано в меньшей степени с психологическими факторами и в большей степени с эндогенной стимуляцией аппетита, обусловленной биологическими факторами.

© Коллектив авторов, 2010

АНАЛИЗ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Орлова С. В., Никитина Е. А., Василевская Л. С., Карушина Л. И., Игнатенко Л. Г.

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Материалы и методы исследования. Проведена оценка фактического питания у 52 больных с метаболическим синдромом с помощью программы ГУ НИИ питания РАМН «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2.4). Оценка потребления микроэлементов проводилась с использованием данных М. Г. Скальной, Р. М. Дубовой и А. В. Скального о содержании в продуктах питания хрома, меди и цинка.

В обследовании принимали участие 58 человек в возрасте от 32 до 44 лет, из них 36 мужчин и 22 женщины. Диагноз метаболического синдрома был установлен в соответствии с критериями Международной Диабетической Федерации (IDF, 2006). При этом наряду с абдоминальным ожирением у 76,9% обследованных регистрировалось повышение уровня триглицеридов, у 55,8% – снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), у 48,1% – повышение уровня глюкозы натощак, у 28,8% – артериальная гипертензия.

Результаты исследования. Повышение уровня триглицеридов составило в среднем 2,1±0,6 ммоль/л, глюкозы натощак – 6,4±1,1 ммоль/л без выраженных половых различий. Снижение уровня ЛПВП было отмечено у всех женщин и составило в среднем 0,8±0,3 ммоль/л. Снижение уровня ЛПВП было зарегистрировано у каждого пятого мужчины, при этом уровень ЛПВП составил в среднем 1,1±0,3 ммоль/л. Величина систолического артериального давления в среднем составила 145,8±12,4 мм рт. ст., диастолического – 82±8,9 мм рт. ст. У большинства больных с артериальной гипертензией отмечалось кризовое течение заболевания. При этом в качестве одного из наиболее частых провоцирующих факторов выступало избыточное употребление соли в составе маринадов и солений.

Анализ фактического питания показал, что энергетическая ценность рационов питания превосходила потребность в энергии в среднем на 748,48,6±298,8 ккал. При этом отмечалось значительное превышение потребления легкоусвояемых углеводов за счет сдобных мучных изделий и шоколада, а также насыщенных жирных кислот и холестерина за счет колбасных изделий, мяса, сыра и молочных продуктов с высоким содержанием жира, на фоне недостаточного употребления в пищу цельнозернового хлеба, ягод, некоторых видов овощей, богатых пищевыми волокнами. При анализе состояния питания было обнаружено превышение потребления белка в среднем на 74%, холестерина – на 115%, общего жира и насыщенных жирных кислот – на 62%, железа – на 46%. Вместе с тем отмечено недостаточное содержание в рационе питания пищевых волокон, витамина А и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Также отмечено сниженное, по сравнению с адекватным, потребление микроэлементов: цинка – на 25%, хрома – на 12% и меди – 8%.

Заключение. Таким образом, анализ фактического питания показал качественный и количественный дисбаланс рациона питания больных с метаболическим синдромом, что было сопоставимо с изменением биохимических показателей.

© Коллектив авторов, 2010

НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ

Орлова С. В., Василевская Л. С., Карушина Л. И., Никитина Е. А., Игнатенко Л. Г.

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Введение. Метаболический синдром (МС) представляет собой одну из актуальнейших медицинских и социально-экономических проблем. Согласно данным Международной Диабетической Федерации (IDF, 2006), в настоящее время МС встречается у 20–25% населения работоспособного возраста. Изменения биохимических показателей, характерные для МС, диктуют необходимость проведения планомерной метаболической коррекции, при этом диетотерапия является основой лечения метаболического синдрома. Изменение рациона питания и постепенное добровольное снижение массы тела позволяют снизить гиперинсулинемию и восстановить чувствительность рецепторов к инсулину.

Результаты исследования. Ранее проведенные нами исследования показали, что у больных МС отмечалось избыточное поступление с пищей насыщенных жирных кислот, холестерина, моно- и дисахаридов, а также недостаточное поступление с пищей полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, витаминов A, D, хрома, цинка и меди. Калорийность потребляемой пищи превосходила потребность в энергии в среднем на 30–40%. На фоне избыточного потребления сдобных мучных изделий создавались предпосылки для формирования относительного дефицита витаминов B_1 и B_6.

Согласно разработанной нами программе, рацион питания больных с МС подвергся следующей модификации. Ограничивали количество животных жиров за счет увеличения потребления орехов (до 30 г в день), нерафинированных подсолнечного, льняного и оливкового масел (источники омега-6 и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и мононенасыщенной омега-9 кислоты соответственно) в качестве дополнения к готовым блюдам. В связи с широким распространением дискинезии желчевыводящих путей у больных с МС, при использовании в пищу жиров учитывалась форма дискинезии – гипо- или гиперкинетическая. Ограничивали употребление легкоусвояемых углеводов и увеличивали потребление цельнозернового хлеба, злаков в виде каш, макарон из твердых сортов пшеницы, водорослей, являющихся хорошими источниками не только пищевых волокон, но и витаминов группы В и др. Снижали потребление соли за счет исключения солений и маринадов. Энергоценность рациона составляла 1500–1800 ккал в день. Во избежание формирования дефицита витаминов и минералов в рацион питания больных с МС включали витаминно-минеральные комплексы, содержащие легкоусвояемые формы микронутриентов.

Коррекция рациона у больных с метаболическим синдромом сочеталась с адекватной физической нагрузкой, психотерапией и, при необходимости, медикаментозной терапией.

Заключение. Коррекция рациона питания с использованием современных нутрициологических подходов у больных метаболическим синдромом позволила сбалансировать поступление жирных кислот, холестерина, моно- и дисахаридов, пищевых волокон, витаминов, микроэлементов.

© Коллектив авторов, 2010

СТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВУШЕК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Орлова С. В., Радзинский В. Е., Сулейманова С. Д., Василевская Л. С., Карушина Л. И., Никитина Е. А., Мурадян Е. М.

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Введение. В настоящее время во всем мире отмечается увеличение количества больных метаболическим синдромом (МС). Большое беспокойство вызывает рост заболеваемости МС среди детей, подростков и молодых людей. В этой связи изучение становления репродуктивной функции у девушек с метаболическим синдромом является одной из важнейших медицинских задач.

Материалы и методы исследования. Обследованы 327 девушек в возрасте от 14 до 19 лет, из них 34 девушки с МС составили основную группу, остальные 293 – контрольную. Обследование включало сбор анамнеза с использованием специаль-

но разработанной анкеты, антропометрические методы с расчетом индекса Кетле, исследование процентного содержания жировой ткани с помощью жирового анализатора, определение уровня половых гормонов в крови, микроволновую радиотермометрию. Определение соматотипа проводилось по методу Э. Абраванеля.

Результаты исследования. У 61,8% девушек основной группы диагностирована избыточная масса тела, у 23,5% – ожирение I степени, у 14,7 – ожирение II степени. В зависимости от доминирующей активности эндокринных желез все девушки с МС были разделены на четыре соматических типа: тиреоидный – 32,4%, адреналный – 29,4%, гинекоидный – 26,5%, гипофизарный – 11,8%. При обследовании опросно-анкетным методом алиментарный фактор риска ожирения выявлен у 76,5% девушек с МС независимо от соматотипа.

Измерение температуры тканей организма девушек основной и контрольной групп методом микроволновой радиотермометрии показало, что у обследованных МС температура во всех органах была ниже, чем в контрольной группе. Это свидетельствует о замедлении обменных процессов и развитии гипоталамического синдрома. Процентное содержание жировой ткани, определенное с помощью жирового анализатора, в организме девушек контрольной группы колебалось от 24% до 27%, в то время как в основной – 32–35%. Сроки и темпы полового созревания девушек основной и контрольной групп соответствовали нормативным показателям для каждого возрастного периода. В основной группе средний возраст наступления менархе составил 11,7±0,05, в контрольной – 12,4±0,06 года. Менструальный цикл установился сразу только у 26,5% девушек основной группы, не установился к моменту обследования у 35,3%. Анализ гинекологической заболеваемости показал, что наиболее частой патологией у девушек с МС были дисфункциональные маточные кровотечения (20,6%), ретенционные (функциональные) кисты и мелкокистозные изменения яичников (по 5,9%), эктопия цилиндрического эпителия шейки матки (2,9%) и нарушения менструального цикла (8,8%), аменорея наблюдалась у одной девушки. Две трети всех гинекологических заболеваний было выявлено у девушек с МС и адреналным соматотипом. Исследование уровня гормонов в крови диагностировало гиперандрогению у 11,8% девушек, гиперэстрогенемию – у 17,6%.

Заключение. Таким образом, исследование показало, что становление репродуктивной системы девушек с метаболическим синдромом происходило на фоне дисфункции эндокринной системы и сопровождалось развитием различной гинекологической патологии.

© Коллектив авторов, 2010

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНО-КИШЕЧНОГО КРУГООБОРОТА ВЕЩЕСТВ ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Орлова С. В., Василевская Л. С., Карушина Л. И., Никитина Е. А., Игнатенко Л. Г.

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Введение. Согласно определению, метаболический синдром (МС) включает абдоминальное ожирение, гипергликемию, артериальную гипертензию и дислипопротеидемию. В настоящее время получены данные, которые позволяют поставить вопрос о необходимости отнесения к симптомокомплексу МС неалкогольного ожирения печени. Печень играет ключевую роль в регуляции белкового, жирового и углеводного обмена, а также выполняет функцию главного детоксицирующего органа. При МС часто наблюдаются нарушение печеночно-кишечного кругооборота веществ желчи, нарушение усвоения пищевых веществ, ожирение печени. Нами была разработана программа метаболической коррекции, направленная на восстановление печеночно-кишечного кругооборота веществ желчи и улучшение биохимических показателей у больных с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. В амбулаторных условиях обследованы 46 человек с метаболическим синдромом в возрасте от 28 до 52 лет, из них 22 женщины и 24 мужчины. При обследовании использовались антропометрические, биохимические и ультразвуковые методы исследования. Оценка фактического питания проводилась с использованием программы ГУ НИИ питания РАМН «Анализ состояния питания человека» версия 1.2.4 и данных М. Г. Скальной, Р. М. Дубовой, А. В. Скального о содержании в продуктах питания хрома, меди и цинка.

Результаты. У 84,8% пациентов регистрировалось ожирение I степени, у 15,2% – II степени. Повышение уровня триглицеридов отмечено у 71,7% обследованных, средний уровень триглицеридов составил 2,3±0,7 ммоль/л. У 47,8% обследованных было обнаружено снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), со-

ставившее в среднем 0,8±0,3 ммоль/л. Уровень глюкозы натощак был повышен у 82,6% пациентов и составил в среднем 7,1±1,4 ммоль/л. У 17,4% обследованных выявлена артериальная гипертензия, у 87% – жировой гепатоз.

Программа метаболической коррекции включала обогащение рациона питания больных фосфолипидами, желчными кислотами, минеральными веществами (цинк, магний), антиоксидантами (альфа-липоевая кислота, глютатион, селенметионин), серосодержащими аминокислотами, растительными экстрактами, стимулирующими желчеотделение и способствующими восстановлению клеток печени. Время наблюдения составило 3 месяца.

После окончания программы были выявлены следующие изменения биохимических показателей: снижение уровня триглицеридов в среднем на 13,4%, глюкозы натощак – на 6,7%, повышение уровня ЛПВП – на 12,1% ($p<0,05$). Достоверных изменений величины артериального давления и массы тела отмечено не было. По данным ультразвукового исследования было зарегистрировано уменьшение выраженности жирового гепатоза у 58,7% пациентов.

Заключение. Таким образом, восстановление печеночно-кишечного кругооборота веществ желчи способно оказать положительное влияние на общий обмен веществ у больных с метаболическим синдромом.

© Коллектив авторов, 2010

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ТЭС-ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Павлюченко И. И., Каде А. Х., Губарева Е. А.

Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар, Россия

Введение. Формирование некомпенсированного окислительного стресса (ОС) у больных с метаболическим синдромом (МС), осложнившимся инфарктом миокарда (ИМ) не вызывает сомнений, так как на фоне ишемии и реперфузии существует достаточно много возможностей для неконтролируемого образования активных форм кислорода с резким увеличением их концентрации в тканях и биологических жидкостях организма больного. Это, в свою очередь, является индуктором процессов перекисного окисления липидов, которые становятся причиной образования агрессивных липидных радикалов. При этом остается открытым вопрос о возможностях быстрой и эффективной коррекции ОС и его осложнений.

Цель исследования: изучить антиоксидантный статус крови больных с инфарктом миокарда и метаболическим синдромом на фоне проводимой транскраниальной электростимуляции с лечебной целью (ТЭС-терапии).

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужила кровь больных с МС и острым ИМ. Больные были разделены на две группы: 1-ю группу (n=12) составили пациенты, которым проводили сеансы ТЭС-терапии на фоне традиционного лечения; 2-ю группу (n=30) – больные, получающие только традиционное лечение по стандартным схемам без использования препаратов, обладающих прямой про- и антиоксидантной активностью (группа сравнения). Контролем послужила кровь условно здоровых доноров идентичного возраста (n=21). Сеансы ТЭС-терапии проводили аппаратом «Трансаир-03» в течение 10 суток от момента поступления в стационар по 25–30 минут ежедневно, силу тока подбирали индивидуально (от 1 до 2 мА, в среднем 1,6 мА), частота тока 77 Гц. Биохимические исследования проводились до начала лечения и на 10-е и 21-е сутки течения болезни. Для оценки состояния антиоксидантной системы и выявления ОС у больных проводилось определение общей антиоксидантной активности плазмы крови (ОАА) амперометрическим способом на отечественном анализаторе антиоксидантной активности «Яуза-ААА-01». Определяли относительную площадь электрического тока окисления субстрата в сравнении с аналогичными показателями стандартных растворов аскорбиновой кислоты, и выражали ОАА пробы в мг/л эквивалент аскорбиновой кислоты (мг/л витамина С).

Результаты исследования. По данным проведенных исследований у всех пациентов был выявлен выраженный дисбаланс в системы антиоксидантной защиты крови. Так, при поступлении в стационар у больных МС и острым ИМ антиоксидантная емкость плазмы была снижена на 31,9% по сравнению с показателями контрольной группы ($p<0,017$). В дальнейшем, в процессе лечения, к 10–14-м суткам наблюдалось увеличение показателя ОАА плазмы крови на 17,4% относительно исходных данных ($p>0,017$), а к 20–23-м суткам – максимальное его повышение. Но

все же этот показатель оставался ниже контроля на 15% (p>0,017). При включении ТЭС-терапии в комплексное лечение ИМ положительная динамика восстановления общей ОАА плазмы наблюдалась с 10–14-х суток ее применения. В этот период ОАА повысилась на 28% по отношению к исходному уровню и статистически значимо не отличалась от группы контроля. Такая динамика указывает на увеличение эффективной концентрации восстановительных эквивалентов в крови под влиянием ТЭС, истощенных у больных с явлениями метаболического синдрома и острым ИМ.

Заключение. Таким образом, применение ТЭС-терапии в комплексном лечении острого ИМ приводило к стабилизации защитных механизмов организма, в том числе и системы антиоксидантной защиты, уменьшая выраженность окислительного стресса. Это свидетельствует о важной роли ТЭС-терапии в коррекции метаболических процессов в организме больных с дисфункцией антиоксидантной системы.

© Коллектив авторов, 2010

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ПРО-/АНТИОКСИДАНТЫ У БОЛЬНЫХ ИБС НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Павлюченко И. И., Макарова М. О., Трантин А. А.

Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар, Россия

Введение. Метаболический синдром (МС) определяют как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, что в большинстве случаев становится причиной развития сахарного диабета (СД) 2-го типа. Важную роль в развитии инсулинорезистентности среди других многочисленных факторов играют процессы окислительной модификации различных биомолекул, в том числе и рецепторного аппарата клеток инсулинозависимых тканей в условиях окислительного стресса (ОС), который, как правило, имеет место у пациентов с МС и СД. По данным современной литературы, образование избыточного количества свободных радикалов кислорода и формирование состояния хронического ОС у пациентов данной категории обусловлено многочисленными факторами, прежде всего связанными с нарушением обмена глюкозы. Образующиеся при СД свободные радикалы, а также конечные продукты гликозилирования запускают каскад патологических реакций и способствуют формированию и прогрессированию его осложнений, в первую очередь связанных с повреждением сосудистых стенок. Макроангиопатии, развивающиеся у больных СД, характеризуются наличием артериальной гипертензии и ускоренным развитием атеросклероза артерий головного мозга, сердца, нижних конечностей, что ведет к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), стенокардии, диабетической гангрены, причем выраженность сердечно-сосудистой патологии напрямую коррелирует со степенью компенсации углеводного обмена. Одним из наиболее важных моментов в профилактике ранних осложнений и купировании поздних осложнений ОС при различных заболеваниях является объективная диагностика его наличия и выраженности.

Цель исследования: изучить и проанализировать выраженность окислительного стресса у больных ИБС и СД (n=24). Контролем служили условно здоровые доноры (n=25).

Методы исследования. В работе с помощью биофизических методов был изучен уровень процессов свободнорадикального окисления (СРО) и состояние общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови у больных ИБС и СД и у здоровых. Уровень продуктов СРО в плазме крови оценивали хемилюминесцентным (ХЛ) методом с помощью люминотестера LT-01, который позволяет регистрировать максимум и площадь быстрой вспышки ХЛ. Определение общей АОА плазмы крови проводилось амперометрическим способом с использованием отечественного анализатора антиоксидантной активности «Яуза-ААА-01».

Результаты исследования. Анализ полученных данных выявил у всех обследованных наличие значительных сдвигов в системе про-/антиоксиданты в сторону преобладания первого звена в момент максимально выраженной дестабилизации стенокардии. Повышение максимума индуцированной вспышки ХЛ в 10 раз и площади вспышки ХЛ в 9 раз относительно показателей контрольной группы свидетельствует о значительном накоплении продуктов СРО в крови больных с СД и ИБС. Одновременное снижение общей АОА плазмы крови на 31–36% подчеркивает угнетение и, возможно, истощение антиоксидантных ресурсов крови у вышеуказанной категории пациентов. На фоне проводимой традиционной терапии в стационарных

условиях при стабилизации стенокардии, уровня АД и коррекции содержания глюкозы в крови отмечены снижение оксидативной нагрузки (в 8–9 раз относительно исходных показателей у больных с ИБС) и некоторая коррекция показателей системы антиоксидантной защиты крови в сторону повышения ее функциональной способности.

Заключение. Исследование установило, что после проведенной патогенетической терапии в условиях стационара у больных СД и ИБС, без применения прямых антиоксидантов, изучаемые показатели системы про-/антиоксиданты отличались от группы контроля, что обосновывает назначение адекватной антиоксидантной терапии и мониторинга окислительного стресса.

© Петрова Н. Н., 2010

ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЖИРЕНИЯ

Петрова Н. Н.

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Введение. В последнее время психологические факторы приобретают все большее значение в развитии ожирения. Нервная булимия выявляется у 1–3% молодых женщин. Расстройства пищевого поведения сопряжены с аффективными нарушениями, преимущественно депрессивного (депрессивно-ипохондрического, тревожно-депрессивного) спектра. Значительны социальные и психологические последствия ожирения: ограничения физической и социальной активности, нарушение межличностных отношений, возникновение психической дезадаптации.

С психоаналитических позиций причина повышенной пищевой потребности рассматривается как поиск заместительных удовольствий для неудовлетворенных эмоциональных притязаний. Психоаналитическая концепция ожирения Jores'a (1981) расценивает его как возможный результат нарушенных отношений мать–дитя. С другой стороны, двойственное отношение к еде может быть проявлением борьбы за психологическую независимость своей личности.

Нарушение пищевого поведения может быть символическим выражением неприемлемости собственных побуждений, импульсов. При этом чрезмерная еда при ожирении, как саморазрушение, может иметь характер неосознаваемого самонаказания. Нарушение пищевого поведения может быть следствием неправильного научения, дефекта воспитания, когда еда используется как средство поощрения или наказания. Большое влияние на возникновение ожирения оказывают такие психосоциальные факторы, как семейные конфликты.

Цель исследования: изучение психосоматических аспектов ожирения, а также совершенствование психологической помощи этим больным.

Материалы и методы исследования. Обследованы 120 пациентов с ожирением в возрасте 31,2±4,2 года; 98% больных составили женщины. Психологическое обследование было направлено на изучение особенностей личностно-психологической сферы и включало методику «Индекс жизненного стиля» Plutchic-Kellerman, шкалу Зунга и тревожности Спилбергера, опросник для изучения качества жизни SF-36.

Результаты исследования. Установлены значительная частота психотравмирующих факторов, нарушения межличностных отношений. В 1/3 случаев имелась микросоциальная дезадаптация. Для больных были типичны сенситивность и повышенная личностная тревожность.

Расстройства адаптации в виде тревожно-депрессивного синдрома достигали слабой или умеренной степени выраженности. Отмечены случаи атипичной депрессии. Особенностью психологической защиты было превалирование механизма «реактивные образования», также типичны незрелые протективные варианты психологической защиты в виде «проекции» и «регрессии», что отражает актуальность процесса психической адаптации. Качество жизни больных было заметно снижено по сравнению с популяцией.

Защитные механизмы «проекция» и «регрессия» обусловливают более высокое качество жизни по параметрам удовлетворенности психическим здоровьем, энергичности и социальной активности.

Заключение. Полученные данные подтверждают значение психогенного фактора в развитии ожирения. В связи с этим в комплекс лечения больных были включены методы когнитивно-бихевиоральной и динамической психотерапии.

© Коллектив авторов, 2010

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Пчелин И. Ю., Лындина М. Л., Шишкин А. Н.

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Введение. Для пациентов с диабетической нефропатией характерен чрезвычайно высокий риск сердечно-сосудистых событий. Одним из патогенетических факторов развития макро- и микрососудистых осложнений считают нарушенный липидный статус. В связи с этим представляет интерес изучение характера нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом при наличии признаков поражения почек.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 52 больных сахарным диабетом 2-го типа с сохраненной фильтрационной функцией почек, не получавших гиполипидемической терапии. 1-ю группу составили 20 человек с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии, 2-ю группу – 20 человек с диабетической нефропатией на стадии протеинурии, контрольную группу – 12 человек с сахарным диабетом 2-го типа без признаков поражения почек. Группы больных были сопоставимы по возрасту и полу. Кроме стандартного общего клинического обследования, проводилось определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), микроальбуминурии, выполнялась проба Реберга.

Результаты исследования. В первой группе средние значения показателей составили: ОХС – 5,48±0,52 ммоль/л, ТГ – 1,73±0,36 ммоль/л, ЛПВП – 1,15±0,15 ммоль/л, ЛПНП – 3,22±0,52 ммоль/л (p=0,05). Во второй группе: ОХС – 6,84± ±0,63 ммоль/л, ТГ – 2,36±0,24 ммоль/л, ЛПВП – 1,37±0,13 ммоль/л, ЛПНП – 4,51±0,52 ммоль/л (p=0,05). В контрольной группе: ОХС – 5,67± ±0,49 ммоль/л, ТГ – 1,44±0,54 ммоль/л, ЛПВП – 1,41±0,25 ммоль/л, ЛПНП – 3,12±0,11 ммоль/л (p=0,05). Таким образом, пациенты 1-й группы не имели достоверных отличий показателей липидного обмена по сравнению с пациентами контрольной группы. В то же время у больных 2-й группы были обнаружены более высокие уровни ОХС, ТГ и ЛПНП по сравнению с пациентами 1-й и контрольной групп. Достоверных отличий между уровнями ЛПВП в трех группах не выявлено.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без признаков поражения почек и пациентов с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии достоверно не различались. Развитие протеинурической стадии диабетической нефропатии ассоциировано с нарастанием тяжести нарушений липидного обмена.

© Пьянников В. В., Ахмедов В. А., 2010

ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА И АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ ДВОИЧНЫХ КРИТЕРИЕВ

Пьянников В. В., Ахмедов В. А.

Омская государственная медицинская академия, Россия

Цель работы: оценить информативность альтернативных двоичных критериев в качестве диагностического метода у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени (неалкогольным стеатогепатитом, алкогольной болезнью печени).

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 45 пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) и 45 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Диагноз основывался на наличии изменений, типичных для хронических диффузных заболеваний печени по данным УЗИ, отсутствии серологических маркеров HBV- и HCV-инфекции и наличии изменений различной выраженности по данным кратковременной эластографии и/или патоморфологического исследования пункционной биопсии печени. Информативность двоичных критериев оценивалась с помощью критерия χ^2 (в двух несвязанных группах).

Результаты исследования. Для оптимизации дифференциальной диагностики подобного раз-

деления нами предложены (в виде таблицы) двоичные критерии, позволяющие со значительной степенью достоверности определить вероятное наличие НАСГ либо АБП. В данной таблице представлены альтернативные критерии (факторы риска), более характерные для одной из нозологических форм. Из критериев сознательно исключены все признаки, которые с более или менее равной вероятностью могут встречаться при обоих заболеваниях. Также все признаки легко устанавливаются анамнестически либо при физикальном обследовании пациента. Наличие каждого из факторов риска лечащий врач отмечает произвольным символом. После проведения опроса и исследования подсчитывается сумма баллов в каждой колонке из расчета 1 символ – 1 балл. Соответственно определяется, в какой из колонок сумма баллов выше. Большая сумма баллов в колонке критериев I свидетельствует о более высокой вероятности АБП, а в колонке критериев II – НАСГ. Изучение чувствительности двоичных критериев позволило установить их исключительную чувствительность (χ^2=30,103; $p<0,001$), а также высокую специфичность (χ^2=5,84; $p<0,03$). Проведение экспресс-опроса с помощью заранее заготовленной формы с двоичными критериями позволяет выяснить анамнез и ряд объективных признаков, свидетельствующих о преимущественной вероятности алкогольной либо неалкогольной патологии печени в течение максимум 10 минут.

Вывод. Использование формы с двоичными критериями риска НАСГ либо АБП позволяет эффективно в кратчайшие сроки проводить дифференциальную диагностику между этими двумя нозологическими формами, доступную на любом этапе медицинской помощи. Высокая эффективность диагностики обусловлена значительной информативностью предложенной методики.

© Коллектив авторов, 2010

КОМПЛЕКСНЫЙ ПУТЬ КОРРЕКЦИИ ЛАТЕНТНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Радченко В. Г., Суворов А. Н., Тетерина Л. А.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия

Введение. Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – синдром, объединяющий комплекс потенциально обратимых психоневрологических нарушений, развивающихся в результате острой или хронической печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования. Латентная печеночная энцефалопатия (ЛПЭ) встречается более чем у 60% пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Патогенез ПЭ – это комплексный многоуровневый процесс, связанный с различными нейротоксическими метаболитами.

Цель исследования: коррекция ЛПЭ у больных с ХЗП на фоне комплексного применения аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин и изолейцин), полузаменимой аминокислоты аргинин и натурального растворимого пищевого волокна фибрегам в составе лечебного питания Гепамин.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 40 пациентов с ХЗП и ЛПЭ в возрасте от 33 до 64 лет. Диагностика ХЗП и терапия проводились в соответствии с принятыми стандартами. 1-ю группу (основную) составили 20 человек, которые дополнительно перорально получали Гепамин – гранулят из расчета 0,25–0,3 г/кг массы тела. Средний режим дозирования по 5 гранул 2–3 раза в сутки. 2-ю группу (контроль) составили 20 человек с ХЗП и ЛПЭ, получавших препарат лактулозы. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, этиологической структуре расстройства. Контроль клинических, биохимических показателей, психометрических тестов проводился через 1 месяц после начала терапии.

Результаты исследования. Через 4 недели приема препарата в основной группе было отмечено исчезновение признаков ЛПЭ у 75% больных; в контрольной группе – в 50% случаев. У больных обеих групп улучшилось необходимое время для выполнения теста связи чисел (ТСЧ) на цифровую последовательность и тест линии (ТЛ), $p<0,05$. Отмечено, что контрольный ТЛ пациенты, получавшие Гепамин, выполнили быстрее ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. В 1-й группе был выявлен гепатопротективный эффект: снижение активности АЛТ ($p<0,01$), АСТ ($p<0,01$), билирубина ($p<0,01$), ГГТП ($p<0,05$). Применение Гепамина позволило повысить уровень общего белка, альбуминов ($p<0,05$), снизить уровень холестерина в крови ($p<0,05$). В 1-й группе нормализация микрофлоры толстой кишки наблюдалась в 60%, во 2-й группе – в 45% случаев. В основной группе восстановление микрофлоры толстой кишки происходило за счет роста бифидо- и лактобактерий, общего количества эшерихий, уменьшения числа условно-патогенных штам-

мов (*Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Citrobacter*), гемолитических микроорганизмов, дрожжевых грибов рода *Candida*, $p<0,05$. Именно комбинацией различных механизмов действия состава Гепамина и обусловлена уникальность терапевтических эффектов.

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало эффективность применения комплексного подхода к лечению ЛПЭ у больных с ХЗП. Прием пищевого волокна фибрегам может являться альтернативой использования нерастворимых дисахаридов типа лактулозы для лечения ЛПЭ у пациентов с ХЗП. Комплексная терапия, включающая аминокислоты с разветвленной цепью (валин, лейцин и изолейцин), аргинин и натуральное растворимое пищевое волокно – фибрегам – является не симптоматическим, а патогенетическим средством лечения хронических заболеваний печени и печеночной энцефалопатии.

© Коллектив авторов, 2010

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

Седов В. М., Фишман М. Б., Соловьева М. О., Мужиков С. П.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Россия

Введение. Одной из основных составляющих метаболического синдрома (МС) является ожирение. По последним оценкам ВОЗ, более миллиарда человек на планете имеют избыточную массу тела. По прогнозам экспертов ВОЗ, при сохранении существующих темпов роста заболеваемости к 2025 г. в мире будет насчитываться более 300 млн страдающих ожирением. В настоящее время ожирение представляет собой значительную медико-социальную и экономическую проблему.

Цель исследования: изучение распространенности ожирения, определение основных компонентов МС, их факторов риска и особенностей среди населения Северо-Западного региона РФ (СЗ РФ).

Материалы и методы исследования. На материале двух областей СЗ РФ проведено обследование населения. В соответствии с рекомендациями Международной группы по ожирению ВОЗ (IOTF WHO, 1997) в работе был использован стандартный протокол, ориентированный на активное выявление артериальной гипертензии (АГ) и факторов риска ее развития. Изучены распространенность АГ, избыточной массы тела, ожирения. Проведена градация признаков по показателю индекса массы тела (ИМТ). Исследована взаимосвязь основных составляющих МС: ожирения, СД 2-го типа, АГ и факторов ее риска (5993).

Результаты исследования. Ожирение различной степени выявлено у 41,4% обследованной популяции населения Северо-Западного региона РФ (мужчин 14,1%, женщин 27,3%). У женщин чаще встречался абдоминальный тип ожирения. У 10,5% обследованных имелось ожирение II–III степени (II степени – у 1,8% мужчин и 5,8% женщин, III степени – 0,7% и 2,2% соответственно). Большинство этих лиц нуждались в хирургическом лечении ожирения. Среди мужчин с СД 2-го типа ожирение выявлено у 38,1%, среди женщин с СД 2-го типа – у 49,5%. Анализ распределения ожирения в разных возрастных группах выявил пик в возрастной группе 30–39 лет. У 75% мужчин и 83% женщин с СД 2-го типа была установлена различная степень АГ. Сопоставление полученных данных выявило, что для большинства больных СД 2-го типа независимо от пола и возраста было характерно сочетание ожирения и АГ.

Заключение. Таким образом, проведенный анализ выявил большую частоту ожирения и АГ среди населения Северо-Западного региона РФ. Полученные показатели сопоставимы с общеевропейскими и ниже североамериканских. Кроме того, выявлено частое сочетание основных составляющих МС (АГ, СД 2-го типа и ожирения), причем пусковым механизмом является степень ожирения. Такое сочетание составляющих МС указывает на необходимость использования бариатрических методов лечения ожирения, которые позволяют не только снизить избыточную массу тела, но предупреждать развитие МС у лиц со II–III степенью ожирения в последующем.

При этом применение метода в более ранних возрастных группах поможет не допустить развитие МС у больных со II–III степенью ожирения в дальнейшем. СД 2-го типа должен рассматриваться как показание к выполнению бариатрической операции у пациентов с ИМТ 30 кг/м^2 и выше.

© Коллектив авторов, 2010

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Радченко В. Г.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия

Введение. Хронические заболевания печени (ХЗП) по сей день остаются актуальной проблемой здравоохранения, занимая существенное место в структуре заболеваний органов пищеварения, а также среди причин развития нетрудоспособности, инвалидизации и смертности. В детоксикационной функции печень и кишечник тесно взаимосвязаны, но до настоящего времени недостаточно изучены вопросы относительно роли изменений микробиоценоза кишечника в развитии основных клинических проявлений ХЗП. Это обусловливает актуальность разработки методов профилактики заболевания и осложнений, в том числе замедления процессов фиброгенеза, а значит скорости развития цирроза печени

Цель исследования: изучить влияние препаратов, в зависимости от входящих в их состав штаммов микроорганизмов, на микробиоценоз толстой кишки и симптомы течения основного заболевания у больных с ХЗП.

Материалы и методы исследования. Обследованы 80 пациентов с дисбиозом толстого кишечника разной степени на фоне ХЗП в возрасте от 21 до 71 года. Диагностика ХЗП проводились в соответствии с принятыми стандартами. Все пациенты получали инфузионную и детоксикационную терапию. Обследованные пациенты были **разделены на** 5 групп по 20 человек. Пациенты 1-й, 2-й и 3-й групп дополнительно получали пробиотики: линекс, ламинолакт, биофанк био плюс; 4-й группы – пребиотик урсофальк (Патент № 2400235 от 27.09.10), в стандартных дозах. Пациенты 5-й группы терапию пробиотиками не получали. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и нозологии. Контроль клинических, биохимических, иммунологических, бактериологических показателей проводились через 1 месяц.

Результаты исследования. В группах больных, получавших про- и пребиотическую терапию, через 1 месяц, отмечалась нормализация микробиоценоза кишечника ($p<0,05$). У пациентов, не получавших пробиотическую терапию, статистически значимых различий с исходными данными получено не было. Восстановление микрофлоры толстой кишки происходило за счет роста бифидо- и лактобактерий, общего количества эшерихий, уменьшения числа условно-патогенных штаммов (*Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Citrobacter*), гемолитических микроорганизмов, дрожжевых грибов рода *Candida*. В 1-й, 2-й и 3-й группах на фоне приема пробиотиков была отмечена следующая динамика состояния. В 1-й группе, на фоне приема линекса, отмечалось снижение выраженности болевого синдрома (анальгезирующий эффект) и активности АЛТ и АСТ ($p<0,05$). Во 2-й группе, на фоне приема ламинолакта, снижались проявления холестаза: содержание общего, прямого и непрямого билирубина, ЩФ, ГГТП ($p<0,05$). В 3-й группе, на фоне приема биофанк био плюс, отмечалось снижение содержания общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП ($p<0,05$).

Выводы. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность целевого назначения и комплексного подхода к коррекции микробиоценоза кишечника у пациентов с ХЗП с различными проявлениями основного заболевания. Дополнительное назначение пре- и пробиотиков способствует нормализации микробиоценоза кишечника и уменьшению проявлений ХЗП.

© Коллектив авторов, 2010

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Синицын П. А., Щербакова М. Ю., Петряйкина Е. Е., Ларионова В. И., Хмырова А. П.

Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, МДГКБ, Москва;
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия

Цель исследования: определение взаимосвязи между генетическими и биохимическими факторами риска развития метаболического синдрома (МС) у детей с ожирением.

Материалы и методы исследования. Обследованы 148 детей (104 мальчика и 44 девочки) с ожирением I–IV степени в возрасте от 6 до 18 лет (13,3±0,2 года). Методика обследования вклю-

чала антропометрию (рост, масса тела, индекс массы тела – ИМТ, окружность талии – ОТ), оценку артериального давления (АД), липидного спектра (ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), углеводного и пуринового (мочевая кислота – МК) обмена. 83 произвольно отобранных пациента генотипированы на полиморфные маркеры: I/D гена ACE, S19W гена ApoA5, G-75A гена ApoA1, SstI гена ApoC3, E2/E3/E4 гена ApoE и W/R гена ADRB3 методом ПЦР и ПЦР – ПДРФ с последующим электрофоретическим разделением фрагментов. Для сравнительного анализа результатов генотипирования была взята группа практически здоровых детей (148 человек), представляющая случайную выборку (группа контроля).

Результаты исследования. У 98,0% детей с ожирением ОТ превышала пороговый уровень (на 33,8±1,2 см), свидетельствуя об абдоминальном перераспределении подкожной жировой клетчатки. У 36,0% обследованных установлено высокое АД. У 47,4% детей с ожирением имелись гипертриглицеридемия (ГТГ – 19,0%), гипо-α-холестеринемия (4,7%) либо их сочетание (23,7%). У 21,0% детей диагностированы тощаковая гипергликемия (ГН; 19,0%) и сахарный диабет 2-го типа (2,0%). В 25,7% случаев выявлена гиперурикемия (ГУ). Результаты молекулярно-генетического обследования детей с ожирением показали, что достоверных различий в распределении аллелей и генотипов в группе ожирения и контроле, за исключением генотипа E2E2 гена ApoE (достоверно чаще встречался у детей с ожирением; p=0,031), не выявлено. Однако в группе детей с ожирением более половины (57,0%) гомо- и гетерозиготных носителей аллеля D гена ACE имели высокое АД и 74,1% обладали ГУ. У 68,5% носителей 19W аллеля гена ApoA5 в гетерозиготном состоянии диагностирована атерогенная дислипидемия. 56,0% обладателей аллеля –75A гена ApoA1 и 53,0% носителей аллеля S2 гена ApoC3 в гетерозиготном состоянии имели маркерные для МС гипо-α-холестеринемию и/или ГТГ. Подобные изменения были выявлены у 85,7% носителей аллеля 4 гена ApoE в гетерозиготном состоянии и у 45,1% детей-гомозигот 2/ 2. У 60,3% обладателей W/W генотипа гена ADRB3 диагностирована гипергликемия в сочетании с гиперинсулинемией и/или ГТГ.

Обсуждение. Установлено, что среди детей с ожирением значительно распространены основные факторы риска развития МС, такие как абдоминальное жироотложение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, гипергликемия и ГУ. Данные нарушения, как правило, проявлялись у детей с характерными особенностями генотипа. Однако значимой разницы в распределении аллелей и генотипов полиморфизмов исследованных генов у детей из двух исследованных групп установлено не было. Полученный результат может свидетельствовать о преобладающей роли особенностей накопления отдельных аллелей и формировании генетических ансамблей.

Выводы. При наличии ожирения у детей закономерно формируются сопутствующие обменно-регуляционные нарушения, являющиеся ведущими факторами риска развития МС. Существенную роль в развитии присущей МС клинической картины играет носительство определенной комбинации аллелей кандидатных генов: аллеля D гена ACE, аллеля 19W гена ApoA5, аллеля –75A гена ApoA1, аллеля S2 гена Apo C3 и аллеля 4 гена ApoE.

© Стельмах В. В., Козлов В. К., 2010

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КОРРЕКТОРЫ НА ОСНОВЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

[1]Стельмах В. В., [2]Козлов В. К.

[1]Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова;
[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Материалы и методы исследования. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) как изолированной формой поражения печени, так и в сочетании с хроническими формами гемоконтактных гепатитов (ХВГ) и другой хронической патологией печени (суммарно более 100 пациентов) проводили оценку: 1) тяжести общего клинического состояния с учетом основных симптомов и синдромов (астеновегетативного, диспепсического, холестатического, выраженности гепатомегалии и степени стеатоза печени по данным УЗИ по классификации С. С. Бацкова (1995); 2) основных клинико-лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (выраженность синдромов цитолиза и холестаза, нарушение белоксинтетической функции печени), состояние липидного и углеводного обмена (липидный спектр, уровень глюкозы в плазме натощак); 3) функционального состояния почек (по данным

скорости клубочковой фильтрации по MDRD); 4) параметров антиокислительной защиты сыворотки крови и клеток, 5) иммунологических параметров. В частности, в крови этих больных определяли: содержание каталазы, супероксиддисмутазы, компонентов системы глутатиона, показатели интерферонового статуса, уровни «провоспалительных» цитокинов (IL-1β, TNF-α, IL-6), содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций, исследовали индуцированную продукцию IFN-α/β и IFN-γ мононуклеарами *in vitro*. Все включенные в исследование пациенты при лечении дополнительно к основной терапии получали антигипоксический и антиоксидантный препарат – инфузионный раствор Реамберин, пациенты с проявлениями печеночной энцефалопатии инфузионно – препарат Цитофлавин, а пациенты с выраженным холестазом – инфузионное метаболическое и гепатопротекторное лекарственное средство, препарат Ремаксол.

Группы сравнения (по 20 больных) формировали из сопоставимых по полу, возрасту и тяжести состояния пациентов, в схему лечения которых Реамберин, Цитофлафин и Ремаксол не входили. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте 28±4,2 года. Установлено, что использование современных метаболических и гепатопротекторных лекарственных средств, содержащих сукцинат, в комплексном лечении пациентов с заболеваниями печени способствовало: 1) улучшению объективных клинических показателей состояния больных и уменьшению выраженности основных синдромов патологии печени; 2) снижению сывороточных уровней «провоспалительных» цитокинов; 3) повышению абсолютного количества лимфоцитов, тромбоцитов и функциональной активности моноцитов; 4) восстановлению редокс-потенциала в тиол-дисульфидной системе сыворотки крови.

Результаты. Более чем у 50% больных с сочетанием стеатогепатита и ХВГ был достигнут положительный иммунокорригирующий эффект: снижение концентрации сывороточного интерферона ($p<0,05$), повышение индуцированной продукции IFN-α/β и IFN-γ ($p<0,05$). У 34% всех больных отмечено повышение абсолютных значений Т-лимфоцитов и их субпопуляций ($p<0,05$), положительное влияние на липидный обмен (снижение триглицеридемии, уменьшение коэффициента атерогенности), а также улучшение азотовыделительной функции почек.

Заключение. В результате проведенного исследования показано, что инфузионные растворы на основе янтарной кислоты оказывают выраженное детоксикационное, цитопротекторное и иммунокорригирующее действие и увеличивают общую эффективность лечения. Включение этих препаратов в комплексное лечение больных с хронической патологией печени, в частности пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени при метаболическом синдроме, патогенетически оправдано и является обязательным компонентом современной терапии.

© Строев Ю. И., Чурилов Л. П., 2010

ОЖИРЕНИЕ С РОЗОВЫМИ СТРИЯМИ КАК ЮВЕНИЛЬНАЯ ФОРМА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, СВОЙСТВЕННАЯ ПОДРОСТКАМ С МАРФАНОИДНЫМ ФЕНОТИПОМ И ОБУСЛОВЛЕННАЯ АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ

Строев Ю. И., Чурилов Л. П.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет, Россия

Введение. В настоящее время метаболический синдром (МС) все чаще развивается у детей и подростков, на что обратили внимание еще M. Janner и соавт. (1994). Двадцатилетнее наблюдение убедило нас в том, что важнейшие факторы риска ювенильного МС (ЮМС) — это ожирение с розовыми стриями или гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) и марфаноидный фенотип (МФ), а главный механизм трансформации ГСПП в ЮМС при МФ — избыточное системное действие некоторых мезенхимальных аутакоидов и формируемый на этой почве хронический аутоиммунный тироидит (АИТ) с гипотиреозом.

Результаты. С 2003 г. мы первыми стали рассматривать ГСПП как ЮМС или его предболезнь. Обследование 250 подростков с ГСПП показало, что более чем у 70% из них имеются на момент установления диагноза (или у них развиваются в катамнезе) 4–5 признаков МС по критериям IDF (гипертензия, дислипидемия, андроидное ожирение, снижение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия и др.). Более того, практически все они имеют признаки марфано-

идного фенотипа, позволяющие (по Гентским критериям) ставить им диагноз несиндромальной дисплазии соединительной ткани МФ.

Выделив подростков с ГСПП и МФ и проследив их катамнез, мы показали (по критериям JTA) что с годами возрастают титры антител к ТГ и к ТПО и формируется АИТ. Изучая аутакоидную регуляцию у пациентов с ГСПП и МФ, мы выявили у них системный избыток ТФР-β_1 и ТФР-β_2, а также тенденцию к относительной гиперлептинемии. Помимо типичных для МС изменений, у них выявлялись гиперкортицизм, гиперальдостеронизм, гиперренинемия, избыток ангиотензина II, гиперпролактинемия и, что наиболее характерно, — прогрессирующая тенденция к гипотирозу и гипертиротропинемии.

ТФР-β и лептин — доказанные медиаторы развития МС, способствующие формированию его сосудистых, метаболических и иных проявлений, включая инсулинорезистентность. У подростков с МФ и ГСПП избыток этих цитокинов мы расцениваем как ключевое звено перехода ГСПП в ранний МС. Более того, лептин стимулирует клеточный аутоиммунитет, а ТФР-β оказывает на течение АИТ неоднозначное действие: отмечается компенсаторный иммуносупрессивный эффект и вместе с тем — стимуляция миграции лимфоцитов в щитовидной железе, усиление в ней фиброзных изменений. Мы полагаем, что при МФ с ГСПП происходит борьба за превалирование во многом противоположных влияний этих регуляторов иммунной системы на антитироидный аутоиммунитет. Но, «уравновешивая» взаимные влияния на аутоиммунный процесс, оба аутакоида способствуют при этом развитию и закреплению проявлений МФ и аксиальному росту производных мезодермы. ГСПП со временем сглаживается, а АИТ течет пожизненно и прогредиентно, и, вероятнее всего, именно нарушения в щитовидной железе закрепляют единство данных синдромов, так как гипотироз — признанный фактор риска МС. Подростки с МФ и ГСПП в 100% случаев имели стрии, а при трансформации в ЮМС у них часто выявлялась контрактура Дюпюитрена (КД). Мы расцениваем стрии и КД как важнейшие стигмы описанной коморбидности, ибо стрии отражают метаболическую депривацию подверженной дисплазии мезенхимы в условиях свойственного ГСПП гиперкортицизма, а КД, как известно, зависит от действия ТФР-β, избыток которого обнаружен нами у лиц с ГСПП и МФ.

Заключение. Наши данные являются основанием для квалификации ГСПП (ожирения с розовыми стриями) как ювенильной формы метаболического синдрома, а марфаноидного фенотипа и связанного с ним АИТ — как главных факторов риска ЮМС.

© Тимошина М. А., Плоткин В. Я., 2010

ЭНТЕРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Тимошина М. А., Плоткин В. Я.

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Введение. Известно, что энтеровирусная инфекция (ЭВИ) играет существенную роль в развитии острого коронарного синдрома. Однако недостаточно данных о роли энтеровирусной инфекции и полиморфизма генов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на фоне метаболического синдрома (МС).

Цель работы: исследование роли энтеровирусной инфекции и полиморфизма генов в развитии ОКС у пациентов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Диагностика ЭВИ осуществлялась методом модифицированной реакции связывания комплемента. Анализ частоты полиморфных вариантов генов 1*G*>2*G* (*MMP1*), *5A*>*6A* (*MMP3*), *238G*>*A* и *–308G*>A (*TNFA*), ins/del *p16* и Arg/Pro *p72* гена *TP53* проводился методом ПЦР-ПДРФ. Исследуемая группа состояла из 20 больных ОКС в возрасте от 60 до 78 лет (средний возраст 68,9±6,3 ительное количество антигенов энтеровирусов (ОКАЭВ) серотипа Коксаки В5 в сыворотке крови пациентов с МС составляло 0,26±0,07 отн. ед., что свидетельствовало об активности ЭВИ. В то же время ОКАЭВ серотипов ECHO 6 и ECHO 11 равнялось 0,09±0,01 отн. ед., что, скорее всего, свидетельствовало о носительстве энтеровирусов.

При оценке полиморфизмов генов *MMP1*, *MMP3*, *TNFA*, *TP53* не было обнаружено отклонения от равновесия Харди–Вайнберга. При исследовании полиморфизма *–308G>A* в гене *TNFA* генотипы G/A (30%) и A/A (5%) встречались значимо чаще (p_{val}=0,022, BF_{01}=0,03) в группе пациентов с МС, чем в группе контроля (7% и 1% соответственно). Генотип G/G (65%) в группе пациентов МС выявлялся значимо реже (92%;

p_{val}=0,022; BF_{01}=0,03), чем в популяции. Доли аллелей A (20%) и G (80%) в группе пациентов значимо отличались от долей аллелей A (5%) и G (95%) в контроле. При этом доля аллеля A в группе пациентов в 4 раза превышала таковую в популяции (p_{val}=0,004; OR 5,2; 95% ДИ 1,9–13,6). В то же время частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *–238G>A* (*TNFA*), 1*G>2G* (*MMP1*), 5*A>6A* (*MMP3*) и ins/del *p16* и Arg/Pro *p72* гена *TP53* пациентов ОКС на фоне МС статистически не отличались от группы контроля.

Частота выявления полиморфных генов – *308G>A* и *–238G>A* (*TNFA*), 1*G>2G* (*MMP1*), 5*A>6A* (*MMP3*) и ins/del *p16* и Arg/Pro *p72* (*TP53*) у пациентов с ОКС на фоне метаболического синдрома не была связана с наличием или отсутствием энтеровирусной инфекции.

Заключение. Таким образом, заболеваемость ОКС у лиц с метаболическим синдромом зависела от полиморфизма *–308G>A* гена *TNFA* и не связана с наличием или отсутствием энтеровирусной инфекции.

© Коллектив авторов, 2010

ПРИМЕНЕНИЕ ОМЕГАВЕНА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСЕМИИ

Тропская Н. С., Соловьева Г. И., Кислякова Е. А., Дмитриев Д. А., Попова Т. С.

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, Россия

Введение. Целесообразность использования отдельных нутриентов в качестве фармакологических средств в ранние сроки после оперативных вмешательств на органах брюшной полости обсуждается более 10 лет. С позиций возможности воздействия на процесс системного воспаления наибольший интерес вызывают омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω-3 ПНЖК). В настоящее время имеются биохимические обоснования эффектов ω-3 ПНЖК в терапии сепсиса, а также данные экспериментальных и клинических исследований, показывающих снижение частоты госпитальных инфекционных осложнений при их применении. Однако в литературе отсутствуют сведения о влиянии ω-3 ПНЖК на моторную функцию ЖКТ, нарушения которой выявляются при системной эндотоксемии.

Цель работы: оценить влияние омегавена: 10% эмульсии высокоочищенного рыбьего жира, содержащей высокое количество эйкозапентаноевой кислоты (С20:5 ω-3), докозогексаноевой кислоты (С22:6 ω-3), линоленовой кислоты (С18 ω-3) и других ω-3 ПНЖК – на моторную функцию ЖКТ при экспериментальной эндотоксемии.

Материалы и методы исследования. Хронические эксперименты были выполнены на 10 крысах-самцах. Под кетаминовым наркозом выполняли срединную лапаротомию, в бедренную вену вводили 200 мкг/кг липополисахарида *Escherichia coli* serotype 055:B5. Кроме того, вживляли катетер в начальный участок тощей кишки для введения препарата, а в антральную часть желудка, двенадцатиперстную и тощую (в 10 см от связки Трейтца) кишку имплантировали три пары игольчатых электродов. В исследовании участвовали две группы крыс, которым на 1–3-и сутки после операции вводили внутрикишечно однократно либо изотонический раствор натрия хлорида (контрольная группа, n=5), либо раствор омегавена из расчета 0,2 мл на 100 г массы тела (опытная группа, n=5). Электрическая активность исследуемых отделов ЖКТ регистрировалась в послеоперационном периоде методом электромиографии в течение часа (фон) и 2 часов после введения препарата.

Результаты исследования. Выявлено, что в контрольной группе имели место серьезные нарушения электрической активности органов ЖКТ, проявляющиеся в длительном исчезновении мигрирующего миоэлектрического комплекса, который представляет собой маркер координированной пропульсивной перистальтики в норме. В этой группе в первые сутки после лапаротомии в сочетании с введением эндотоксина пропульсивная перистальтика отсутствовала. Сохранялись некоординированные сокращения тонкой кишки, и выявлялась значительная спастическая активность. На 2-е и 3-и сутки регистрировалась стадия гипермоторики, для которой были характерны гигантские мигрирующие сокращения тонкой кишки с сохранением спастической активности. С 4-х суток происходило исчезновение патологических паттернов с постепенным (к 8-м суткам) восстановлением основных параметров моторики. В опытной группе в первые сутки после лапаротомии в сочетании с введением эндотоксина применение омегавена давало ярко выраженный стимулирующий эффект. Уже на вторые сутки в фоновых записях отсутствовали патологические паттерны мото-

рики и наблюдалось появление пропульсивной перистальтики в тонкой кишке. В целом восстановление основных параметров моторики в опытной группе происходило на 5–6-е сутки после операции.

Вывод. Применение омегавена при экспериментальной эндотоксемии в раннем послеоперационном периоде оказывало положительное действие и способствовало более раннему восстановлению моторной функции ЖКТ.

© Коллектив авторов, 2010

ВКЛАД ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И «КАРДИАЛЬНОГО СИНДРОМА Х» У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Феоктистова В. С., Колесниченко М. Г., Леонова И. А., Болдуева С. А.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Россия

Актуальность темы. В настоящее время диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) стал обычным среди женщин молодого и среднего возраста. При этом у женщин с диагнозом ИБС помимо атеросклеротического поражения коронарного русла часто встречаются ангиографически не измененные коронарные артерии. При наличии положительного ишемического теста и отсутствии изменений в коронарных артериях данное состояние определяется как микроваскулярная стенокардия или «кардиальный синдром Х».

Цель исследования: изучение у женщин с ИБС молодого и среднего возраста таких факторов риска развития данного заболевания, как нарушение углеводного обмена, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), курение.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 165 женщин с диагнозом ИБС – 115 пациенток со значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий (возраст 53±1,0 год) и 50 пациенток, у которых верифицирован «кардиальный синдром Х» (возраст 57±1,0 год). Всем 165 женщинам была выполнена коронарная ангиография, проводился сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, измерение антропометрических данных, измерение артериального давления. В группе женщин, у которых имела место клиника ИБС при отсутствии изменений в коронарных артериях по результатам ангиографии, с целью верификации «кардиального синдрома Х» проводился тредмил – тест. В исследуемых группах всем измерялся уровень гликемии натощак. У 47 женщин со значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий и нормальном уровнем гликемии натощак выполнен тест на толерантность к глюкозе.

Результаты исследования. В группе женщин со значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий курение выявлено в 53% случаев. Частота артериальной гипертензии составила 90%. Ожирение выявлено в 53% случаев (38% – ожирение I ст., 8% – ожирение II ст., 7% – ожирение III ст.), при этом у 63% отмечалось ожирение по абдоминальному типу (ОТ/ОБ>0,85). У 26% обследованных была зарегистрирована избыточная масса тела. При анализе указаний на нарушения углеводного обмена установлено, что на сахарный диабет 2-го типа при поступлении в стационар указали 22% пациенток (n=115). У 47 пациенток при нормальных значениях уровня глюкозы натощак был выполнен тест на толерантность к глюкозе. По результатам теста в 38% случаев выявлено нарушение толерантности к глюкозе, и у 21% женщин диагностирован сахарный диабет 2-го типа. У 2% женщин с верифицированным «кардиальным синдромом Х» была выявлена зависимость от табака. Частота артериальной гипертензии у этих больных составила 90%. Сахарный диабет 2-го типа зарегистрирован в 12% случаев. Ожирение выявлено у 40% пациенток (33% – ожирение I ст., 6% – ожирение II ст., 2% – ожирение III ст.), и в 25% случаев была зарегистрирована избыточная масса тела. Таким образом, в группе женщин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий по сравнению с группой пациенток, у которых диагностирован «кардиальный синдром Х», достоверно чаще встречались курение (p=0,00001) и сахарный диабет 2-го типа (p=0,0001). По частоте выявления артериальной гипертензии и ожирения статистических различий не выявлено.

Выводы. На основании данных проведенного нами исследования можно говорить о том, что вклад инсулинорезистентности в развитие атеросклероза коронарных артерий у женщин молодого и среднего возраста очень велик. Наряду с такими факторами риска, как артериальная гипертензия, ожирение и курение, ведущими факторами риска развития «кардиального синдрома Х» являются артериальная гипертензия и ожирение.

© Коллектив авторов, 2010

ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

[1,2]Фишман М. Б., [1]Седов В. М., [2]Куприн П. Е., [1]Соловьева М. О., [1]Мужиков С. П.

[1] Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова;
[2] МСЧ № 122 им. Л. Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России является одной из самых высоких в мире. Значительно повышает риск ССЗ избыточная масса тела, являющаяся одним из основных факторов развития метаболического синдрома (МС). Всемирная организация здравоохранения рассматривает ожирение и сопутствующие ему заболевания как эпидемию XXI века. В число эффективных методов лечения основных составляющих МС входят различные бариатрические вмешательства.

В настоящее время среди всех бариатрических операций наиболее широко применяются четыре вида хирургических вмешательств: лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка (ЛРБЖ), лапароскопическая продольная (трубчатая) резекция желудка (ЛПРЖ), лапароскопическое желудочное шунтирование (ЛЖШ) и билиопанкреатическое шунтирование (БПШ), а также его лапароскопический аналог (ЛБПШ). Многие методы и технологии нуждаются в совершенствовании, осмыслении, что мотивирует проведение дальнейших исследований.

Цель исследования: определить эффективность комплексного хирургического лечения пациентов с основными составляющими метаболического синдрома.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты лечения 407 пациентов, подвергшихся различным бариатрическим вмешательствам. В 359 случаях были выполнены различные бариатрические операции, в 48 случаях установлен ВЖБ. После бариатрических вмешательств, в сроки от одного до 2 лет, выполнены 36 корригирующих пластических операций.

Среди лапароскопических операций в 298 случаях выполнено ЛРБЖ, в 37 – ЛПРЖ, в 8 – ЛБПШ и у 16 пациентов – ЛЖШ. В группе пациентов, которым выполнялось ЛРБЖ, диагноз МС установлен у 37%, при ЛПРЖ – у 10,4% (n=7), при ЛЖШ – у 43,7% (n=7). У всех пациентов, которым проводилось БПШ (ЛБПШ), был диагностирован МС. Срок катамнеза после операций составил до 9 лет. Эффективность всех примененных видов лечения оценивалась по воздействию бариатрических вмешательств на основные составляющие МС.

Результаты исследования. Основное снижение массы тела после имплантации ВЖБ наблюдалась в первые 2–3 месяца. Через 2 года после удаления баллона только 11% пациентов удержали сниженную массу тела. Наиболее эффективными в плане воздействия на основные составляющие МС были комбинированные бариатрические операции. Так, наиболее эффективным лечением МС было ЛБПШ, следующую позицию по эффективности заняло ЛЖШ. После проведенного комплексного лечения характеристики качества жизни были оценены как высокие у 98% оперированных.

Выводы.

1. Применение ВЖБ расширило возможности помощи больным ожирением. Метод показал себя как эффективный для снижения риска последующих бариатрических или каких-либо других операций, процедур. При морбидном ожирении лечение с помощью ВЖБ не должно рассматриваться как самостоятельный метод лечения.
2. ЛРБЖ было эффективным при лечении больных с ИМТ до 43–45 кг/м^2 в молодых возрастных группах без тяжелых и длительно существующих основных составляющих МС. В других случаях целесообразно было изначально провести более эффективную комбинированную бариатрическую операцию.
3. ЛПРЖ является альтернативой ЛРБЖ, а также может широко применяться в качестве первого этапа операции ЛБПШ.
4. Комбинированные операции (ЛБПШ и ЛЖШ) были наи более эффективными бариатрическими вмешательствами относительно всех основных составляющих МС.
5. Комплексный подход, с применением пластической хирургии на завершающем этапе лечения, позволил улучшить качество жизни и способствовал более быстрой адаптации пациента в обществе в новом качестве.

© Коллектив авторов, 2010

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Червинских Т. А., Колесникова М. Б., Наймушина Е. С.
Ижевская государственная медицинская академия, Россия

Введение. Метаболический синдром у детей и подростков является актуальной проблемой, что обусловлено распространенностью данной патологии и риском развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

В последнее время расширяются понятие метаболического синдрома и область его изучения, но данных о психологическом состоянии детей и подростков с МС мало и они носят разноречивый характер. Тревога, депрессия и другие психопатологические состояния служат факторами риска кардиоваскулярной патологии. В этой связи важным является изучение состояния психологической адаптации у детей с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Исследование индивидуальных характеристик психологического статуса поможет в разработке подходов психологической коррекции – важного этапа в терапии метаболического синдрома.

Цель исследования: выявить особенности психологического статуса детей и подростков с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 35 детей с артериальной гипертензией и МС, в возрасте от 10 до 17 лет. По результатам суточного мониторинга артериального давления все обследованные условно были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 7 детей с артериальной гипертензией «белого халата», во 2-ю группу – 12 детей с лабильной артериальной гипертензией (ЛАГ), в 3-ю группу – 16 детей со стабильной артериальной гипертензией (САГ). Для исследования психологического статуса использовались тест Спилберга–Ханина, «Шкала явной тревожности», тест Айзенка, оценка социальной и вегетативной устойчивости по опроснику М. Гавлиновой (варианты методик, адаптированные к детскому возрасту).

Результаты исследования. Низкий уровень реактивной тревоги (РТ) зафиксирован у всех больных с артериальной гипертензией «белого халата», у 66% больных с ЛАГ, у 70% с САГ. Умеренный уровень РТ имел место у 33% больных с ЛАГ и у 30% пациентов с САГ. Высокий уровень РТ выявлен у одного ребенка с САГ. Показатели личностной тревожности (ЛТ) были выше. Умеренный уровень ЛТ выявлен у 56% пациентов с ЛАГ и 60% больных САГ, высокая ЛТ – у 12% больных с ЛАГ и 15% больных с САГ, что вероятно оказывает определенное влияние на формирование артериальной гипертензии.

Высокая эмоциональная неустойчивость – нейротизм – зафиксирована у 25% больных с ЛАГ и 25% с САГ. Эмоциональная устойчивость среднего уровня выявлена у 58% больных с ЛАГ и у 60% больных САГ.

При оценке социальной адаптации (коммуникабельность, самооценка, лидерство и др.) получены следующие результаты: нормальный уровень социальной адаптации выявлен у 66,6% детей с АГ «белого халата», у 58,3% больных с ЛАГ и у 56,2% с САГ. Низкий уровень социальной адаптации зафиксирован у 18,7% больных с САГ. При оценке вегетативной устойчивости у детей и подростков чаще выявлялась вегетативная неустойчивость у больных с ЛАГ (54,5%) и САГ (56,2%) по сравнению с 14% у пациентов с АГ «белого халата».

Заключение. Таким образом, выраженная ЛТ, высокие показатели вегетативной неустойчивости, вероятно, играют роль в формировании артериальной гипертензии при метаболическом синдроме.

© Чубриева С. Ю., 2010

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ КРИТЕРИЕВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИЦ ЖЕНСКОГО ПОЛА ПОДРОСТКОВОГО И РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Чубриева С. Ю.
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

Цель исследования: изучить клиническую значимость критериев метаболического синдрома у лиц женского пола подросткового и репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования. В результате скрининга 1786 женщин была отобрана основная группа общей численностью 306 человек, которым был поставлен диагноз метаболическо-

го синдрома (МС). 92 пациентки от 15 до 20 лет (17,9±0,24 года (CI; 17,4–18,4 года)) составили 1-ю группу, 214 пациенток репродуктивного возраста, от 21 до 45 лет (32,0±0,47 года (CI; 31,1–33,0 года)) – 2-ю группу. У пациенток 1-й и 2-й групп был диагностирован МС по следующим «сводным» критериям ВОЗ (1999) – нарушение толерантности к глюкозе; модифицированным критериям ВОЗ – уровень инсулина плазмы натощак более верхнего квартиля данного показателя в исследуемой популяции. В 1-й группе учитывались критерии Международной федерации диабетологов (IDF, 2005) с поправками на пол и возраст (Cook S. et al., 2003; De Ferranti S. D., 2004; Singh G. K., 2006; Jolliffe C. J., Janssen I., 2007). Во 2-й группе использовались критерии IDF (2005) с учетом возрастных уровней липидов и артериального давления (АД) по результатам популяционного исследования 1975–1982 гг. в г. Ленинграде (Климов А. Н., 1989). Контроль для 1-й группы составили 40 девушек и подростков, средний возраст 17,8±0,25 года (CI; 17,2–18,3 года). Контроль для 2-й группы составили 60 женщин, средний возраст 30,5±0,83 года (CI; 28,8–32,2 года). Статистически значимых различий по возрасту пациенток в исследованных группах (1-я группа и контроль p=0,83; 2-я группа и контроль p=0,13) не выявлено.

Результаты исследования. Проведено сравнение клинической значимости критериев ВОЗ (1999), ВОЗ мод., NCEP-ATP III (2001), AACE (2002), IDF (2005), модифицированных критериев IDF с поправками на пол, возраст, процентильные значения для уровня АД, липидного спектра крови и показателей абдоминального ожирения. Установлено, что для пациенток 1-й группы более информативными были модифицированные критерии IDF с поправками на пол, возраст, процентильные значения для уровня АД, липидного спектра крови и показатели абдоминального ожирения. Частота выявления МС в этой группе составила 57,6%. Для пациенток 2-й группы более информативными были критерии AACE (72,4%) и модифицированные критерии IDF, учитывающие возрастные уровни липидного спектра крови и уровень АД (77,6%).

Выводы. Общепринятые критерии диагностики МС не учитывают возрастные и региональные нормы и не могут использоваться ввиду низкой информативности и малого выявления метаболических нарушений у девушек подросткового и молодого возраста. Для пациенток подросткового возраста более информативными являются модифицированные критерии IDF (2005). У женщин репродуктивного возраста в клинической практике целесообразно использовать критерии AACE и модифицированные критерии IDF, учитывающие возрастные уровни липидного спектра крови и уровня АД. Критерии NCEP-ATP III (2001), IDF (2005) и ВОЗ мод. в определенной степени могут быть полезными (выявление МС в 67,3, 66,4 и 60,3% случаев соответственно), но не выявляют всех пациенток с МС репродуктивного возраста.

© Коллектив авторов, 2010

ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ У ДЕТЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Шалыгин В. А., Полковникова С. А., Поломошнов А. С.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

Цель работы: изучить особенности течения острого аппендицита у детей с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Исследование базировалось на ретроспективном анализе 113 историй болезни детей в возрасте от 6 до 17 лет, находившихся на лечении в детской городской больнице № 4 г. Томска с 2007–2010 гг. по поводу острого аппендицита с метаболическим синдромом, что составило 13,33% всех оперированных по поводу данного заболевания. Критерием отбора пациентов являлось ожирение I–IV степени (у 74 мальчиков и 39 девочек). Степень ожирения определяли по проценту избытка массы тела при сравнении с долженствующей, для чего использовали центильные таблицы для детей. Анализировали клиническую картину, общеклинические анализы, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я. Я. Кальф-Калифу, системный ответ организма на воспаление (ССВО), уровень гликемии, ультразвуковую диагностику острого аппендицита. Статистическую обработку данных проводили с использованием прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты исследования. Пациенты поступили через 20±7,5 ч от начала заболевания с неясной клинической картиной острого аппендицита. Температура у 45 (39,8%) детей была нормальная, у 68 (60,2%) – субфебрильная (37,4±0,2 °С). Состояние у 83 (73,5%) детей было средней тяжести, у 30 (26,5%) – тяжелое. Симптом рвоты отмечен у 100 (88,5%) пациентов, жалобы на нелокализованные боли по всему животу – у 76

(67,3%) детей. Все больные отмечали сухость во рту. При абдоминальном ожирении имела место нечеткость основных признаков острого аппендицита, что влияло на диагностику и тактику принятия решения о сроках операции. Симптом расхождения частоты пульса и температуры тела наблюдался у 65 (57,5%) больных. Средние показатели частоты дыхания превышали верхнюю границу нормы у детей 6–12 лет на 10–15%, 13–17 лет – на 20%. Характерное для метаболического синдрома увеличение САД на 10% выше возрастной нормы было у 45 (39,8%) детей. При ректальном исследовании у 42 (37,2%) пациентов отмечались нависание и незначительная болезненность передней стенки прямой кишки. Выраженный лейкоцитоз $14,4\pm2,4\times10^9$/л был у 86 (76%) пациентов. У 27 (24%) больных количество лейкоцитов было в пределах нормы. У всех пациентов были явления интоксикации: у 100 (88,5%) детей ССВО составил 2 балла, у 13 (11,5%) – 3 балла. ЛИИ у 39 (34,5%) детей был в пределах нормы, у 74 (65,5%) пациентов ЛИИ был достоверно выше – $4,08\pm1,15$ ($p<0,05$). Интоксикационный синдром сопровождался у 65 (57,5%) пациентов признаками нарушения углеводного обмена – появлением ацетона в моче и гипергликемии (>6,1 ммоль/л). У 88 (77,9%) пациентов была гиперкоагуляция (протромбиновое временя менее 14,3 с), и только у 25 (22,1%) детей – нормокоагуляция. При УЗИ у 28 детей аппендикулярный отросток не был визуализирован, типично расположен – у 49, ретроцекально – у 31, у 5 – находился в малом тазу. С учетом тяжести состояния 54 (48%) пациентам проводили инфузионную терапию в течение 1,5-– часов. Решение об операции через 2–4 часа с момента поступления принимали при отсутствии положительной динамики и нарастании болевого синдрома, даже при отсутствии визуализации аппендикулярного отростка на УЗИ. При абдоминально-висцеральном ожирении методом выбора была лапароскопическая аппендэктомия, во время которой положение и степень вовлечения в воспалительный процесс аппендикулярного отростка были подтверждены у 85 (75,22%) пациентов. Флегмонозный аппендицит выявлен у 97 пациентов, гангренозный – у 10, катаральный – у 6. После операции было 5 случаев осложнений – нагноение подкожно-жировой клетчатки в месте нахождения порта. Длительность лечения в стационаре составила $11,5\pm2,5$ койко-дня.

Заключение. Клиническая картина острого аппендицита у детей с абдоминальным ожирением при метаболическом синдроме отличалась нечеткостью основных признаков острого аппендицита на фоне нарушений углеводного обмена и выраженного интоксикационного синдрома. У детей с сочетанием таких заболеваний проводилась лапароскопическая аппендэктомия с обязательной предоперационной инфузионной терапией в течение 1,5–2 часов, что позволило снизить частоту послеоперационных осложнений.

© Шебеко Л. Л., Власова С. В., 2010

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И МОТИВАЦИИ НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ МЕТОДИК НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ У СЛУЖАЩИХ

Шебеко Л. Л., Власова С. В.

Полесский государственный университет, Пинск, Беларусь

Введение. В формировании образа жизни, определяющем нашу модель здоровья, важное место занимают поведенческие факторы. Ограничение двигательной активности, обусловленное особенностями профессиональной деятельности, сопутствующее психоэмоциональное напряжение, нерациональное питание являются важными, но в то же время модифицируемыми (в отличие от генетической предрасположенности), факторами риска возникновения различных патологических состояний. «Пандемией XXI века» назвали метаболический синдром (МС) эксперты ВОЗ. Высокая распространенность МС (20–40%) и частая встречаемость у лиц среднего и старшего возраста (30–40%) сопряжены с высокой заболеваемостью сердечно-сосудистой патологией и смертностью. МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Наиболее важными для патогенеза МС факторами внешней среды служат избыточное употребление пищи и низкая физическая активность.

Целью настоящего исследования было изучение и оценка основных модифицируемых факторов риска (ФР) развития МС, а также осведомленность людей о возможных последствиях заболевания.

Материалы и методы исследования. Изучение проводилось в рамках реализации темы «Оздоровительные методики для офиса и дома». Нами обследованы 38 сотрудников бухгалтерии ПолесГУ (мужчин — 2, женщин — 36). Средний возраст женщин составил 37,7 года (от 24 до 60 полных лет), мужчин – 40,5 года (21 и 60 полных лет). Исследование ФР проводилось с помощью анкет, разработанных нами, и измерения массы тела, объема талии (ОТ), артериального давления (АД) и пульса. Для оценки психоэмоционального напряжения мы использовали «Шкалу организационного стресса» (Маклин, в русскоязычной адаптации Н. Водопьяновой).

Результаты исследования. Нами установлено, что 23% опрошенных имели зависимость от табака; постоянно работали на компьютере 61% респондентов, и только 13% – иногда. Низкая двигательная активность отмечена у 72,4 % служащих. Все опрошенные испытывали на работе психоэмоциональное напряжение и усталость. Индекс организационного стресса (ОС) у 31,5% обследованных нами составил 50 и больше, что говорит о высокой восприимчивости к стрессу, 63,2% обследованных имели среднюю стресс-толерантность, только 2 человека (5,3%) имели высокую стресс-толерантность. У 60% опрошенных имелись жалобы на боли в спине. Упражнения для снятия усталости при статических нагрузках они не применяли. Индекс массы тела (ИМТ) обследованных в среднем составил 24,4, у 23% был в пределах 25–29,9, а 12% имели ИМТ более 30. Средние показатели ОТ у обследованных женщин составили 81,5 см, что больше допустимых 80, и 94 см у мужчин. Среди женщин с ИМТ более 25 и ОТ более 80 см занимались физическими упражнениями только 56%. Остальные 44% респондентов этой подгруппы не занимались систематически физическими упражнениями, и 22% из них имели зависимость от табака, то есть последняя подгруппа исследованных имела 4 серьезных ФР. Практически все респонденты ответили, что физическая активность важна для здоровья (84,2% – «да, очень»; 13,2 % – «да, наверное»), и только один человек не знал, что это важно. При измерении АД и ЧСС в покое (после 5 мин отдыха) мы получили нормальные средние показатели по группе обследованных: систолическое АД составило 119,6 мм рт. ст., диастолическое АД – 73,6 мм рт. ст., ЧСС 65,2 в 1 мин.

Заключение. Таким образом, у обследуемых выявлено наличие значимых факторов риска развития МС, участвующего в развитии сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета. Малоподвижный образ жизни нередко сочетался с наличием других управляемых факторов риска, таких как избыточная масса тела, курение, психоэмоциональное напряжение. Обследуемым были предложены оздоровительные методики на рабочем месте (в офисе) и дома как способ коррекции модифицируемых ФР и средство первичной и вторичной профилактики развития метаболического синдрома.

© Шишкин А. Н., 2010

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ПОЧКИ

Шишкин А. Н.

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет

Введение. При нарушении обменных процессов почки за счет системы ауторегуляции первыми пытаются компенсировать происходящие изменения. Однако длительно существующие метаболические расстройства в дальнейшем приводят к поражению почек и снижению их функции. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что в настоящее время поражение почек может рассматриваться как одно из проявлений метаболического синдрома (МС).

Инсулинорезистентность, являясь неотъемлемым компонентом МС, взаимосвязана с почечной дисфункцией. При диабете эндотелиальная дисфункция связана с микроальбуминурией (МАУ) и может предшествовать его появлению. Также было показано, что МАУ коррелирует с маркерами эндотелиальной дисфункции и риском смерти у пациентов с диабетом. В условиях метаболических и гемодинамических нарушений эндотелий клубочков, почечных канальцев, а также ме-

зангиоциты клубочков вырабатывают эндотелин 1 (ЭТ-1) мощную вазоконстрикторную субстанцию. Почки являются одним из главных органов-мишеней системы эндотелинов: многие виды почечных клеток имеют на поверхности рецепторы к эндотелинам.

Кроме того, внутрипочечные артерии характеризуются наибольшей (по сравнению с другими органами) чувствительностью к ЭТ-1. В ответ на действие ангиотензина II и цитокинов происходит гипертрофия клубочков. Подоциты становятся неспособными покрыть увеличивающуюся базальную мембрану из-за экспрессии ингибиторов клеточного цикла, в результате чего оголенные участки базальной мембраны выбухают и прикрепляются к париетальному эпителию, формируя синехии. Клетки париетального эпителия пролиферируют и занимают пространство вокруг капиллярных петель, сдавливая их и увеличивая степень повреждения. Затем скорость пролиферации в клубочке снижается, и начинают развиваться процессы апоптоза, что приводит к выходу клубочка из строя. Повышение гломерулярного давления может играть значимую роль в возникновении протеинурии, которая способствует повреждению на уровне канальцев и интерстиция. Понятие протеинурии включает много различных веществ, способных активировать канальцевые клетки, включая цитокины, факторы роста, металлопротеины, которые могут приводить к образованию оксидантов, и компоненты комплемента, которые могут быть активированы в моче. Цитокины, образовавшиеся в клубочке, могут покидать его также через околоклубочковые капилляры, где тоже оказывают свое действие.

Материалы и методы исследования. Обследованы 110 пациентов с МС (90 женщин и 20 мужчин) в возрасте от 43 до 65 лет (средний возраст 54,62±0,43 года). Давность заболевания колебалась от 1 года до 30 лет. Критериями включения в группу исследования были критерии, соответствующие «общемировому консенсусу по критериям МС». Обследование включало клинико-лабораторное (антропометрическое исследование, анализ липидограммы, содержание глюкозы, инсулина, С-пептида, гомоцистеина, изучение микроальбуминурии) и инструментальное исследования. Оценка внутрипочечного кровотока проводилась методом цветовой допплерографии с импульсной допплерометрией.

Результаты исследования. Обнаружены тесные корреляционные связи между уровнем МАУ и атерогенным потенциалом сыворотки крови (общий холестерин, триглицериды), а также с индексом массы тела, что позволяет рассматривать МАУ как составляющую МС. Одним из ранних признаков функциональных нарушений почек может быть не только появление МАУ, но и изменение внутрипочечного кровотока. При исследовании магистральных и интраренальных почечных артерий обеих почек для оценки внутрипочечного кровотока выявлены повышение внутрисосудистого сопротивления и изменение показателей эндотелийзависимой вазодилатации, что говорит о нарушении функции почечного эндотелия. Нарушение внутрипочечной гемодинамики закономерно нарастало с повышением степени ожирения.

Заключение. Полученные данные очередной раз подтверждают важность изучения состояния почек при метаболических нарушениях и ранней диагностики еще на субклиническом уровне.

© Коллектив авторов, 2010

ПОКАЗАТЕЛИ МИГРАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

Юдина Ю. В., Белая О. Ф., Каншина Н. Н., Анохина Г. И., Полуэктова В. Б.

1-й Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Россия

Введение. Одним из предрасполагающих факторов для возникновения и рецидивирования рожи является лимфовенозная недостаточность на фоне нарушений углеводного и липидного обмена. Известно, что значительное число больных рожей имеют избыточную массу тела и сердечно-сосудистую патологию. Тесная связь иммунной, нервной, эндокринной систем подтверждается тем, что, с одной стороны, многие цитокины синтезируются клетками, не относящимися к иммунной системе (нейронами, гепатоцитами, адипоцитами), а с другой – лимфоциты продуцируют многие «классические» гормоны (АКТГ, эндорфины, ФРН), поэтому любые нарушения

эндокринного гомеостаза неизбежно сказываются на состоянии иммунологической реактивности организма.

Материалы и методы исследования. Изучена миграционная активность лейкоцитов (МАЛ) в скрининговом тесте клеточной миграции (СТКМ) (Суслов А. П. и др., 1989) у 98 больных рожей, среди которых было 17 пациентов с ожирением II–III степени. Среди выявленных тенденций в ходе заболевания к наиболее благоприятным отнесено изменение МАЛ от ускорения к торможению (25–30%): у этих больных в течение последующих двух лет не возникали рецидивы рожи. Остальные тенденции («ускорение-ускорение», «торможение-торможение», «торможение-ускорение») отнесены к неблагоприятным, так как у этих пациентов рожа протекала на фоне большого числа сопутствующих заболеваний и в ходе двухлетнего наблюдения отмечено значительное число рецидивов. Статистически значимых различий в частоте выявления различных тенденций МАЛ и рецидивов у больных с ожирением в сравнении с пациентами без ожирения не выявлено.

Заключение. Таким образом, у всех больных рожей частота неблагоприятных тенденций формирования иммунного ответа превышала частоту благоприятных тенденций.

© Якунина О. Н., 2010

ДИАГНОСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЧНОСТИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С СОМАТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Якунина О. Н.

СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Наличие соматической патологии снижает качество жизни больных, усиливает тот эмоциональный и социальный стресс, источником которого подчас является эпилепсия. Структура личности, отношение больных эпилепсией к своему основному заболеванию и его лечению могут содержать составляющую, обусловленную сопутствующей соматической патологией. Психологическая диагностика, выявляя особенности психики больных, предоставляет основу для прогнозирования изменений, которые могут возникать как в результате болезни, так и в процессе лечения.

Цель исследования: изучение особенностей личности больных эпилепсией, отягощенных соматическими заболеваниями, с помощью экспериментально-психологических методик.

Материалы и методы исследования. Обследованы и проанализированы истории болезни 51 больного эпилепсией в возрасте от 17 до 50 лет (29 женщин, 16 мужчин) с полиморфными приступами различной частоты и длительностью заболевания более 5 лет. В многомерном экспериментально-психологическом исследовании использовались методики оценки когнитивной, эмоциональной и поведенческой сферы. Это цифровая корректурная проба, методика «10 слов», тест визуальной ретенции, методика «Исключение», методика «САН», «СДФ», MMPI, и др. Для оценки типа отношения к болезни применена одноименная методика «ТОБОЛ».

Результаты исследования. У 45 больных эпилепсией (из 51) выявлены различные сопутствующие соматические заболевания. У половины из них диагностированы одно или два сопутствующих заболевания, у остальных – три и более (максимум 7), их число увеличивалось с возрастом пациентов. Наиболее часто как самостоятельные, а также в сочетании с другими болезнями выявлялись заболевания органов зрения (миопия, астигматизм), органов брюшной полости, суставов и позвоночника, органов дыхания.

У 78,6% больных с невротическим типом отношения к болезни обнаружены различные заболевания органов брюшной полости: гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, дискинезия кишечника, холецистит, ЖКБ, пиелонефрит.

Сочетание невротического типа отношения к болезни с соматической патологией этого вида чаще встречалось у женщин с эпилепсией, чем у мужчин. Соматическое неблагополучие сопровождалось изменением и других психологических показателей. Например, у таких пациентов выявлялись более выраженное снижение настроения, тревожность, повышенная фиксация на болезненных ощущениях, астенические проявления, вегетативная лабильность, снижение уровня внимания, кратковременной памяти.

Методика исследования уровня активного внимания – цифровая корректурная проба, не только оценивает этот феномен, но и выявляет астенические проявления и вегетативную лабильность. Часто в процессе выполнения этого задания появлялся выраженный гипергидроз ладоней рук, гиперемия лица, напряжение и слезоточивость глаз и др. К соматическим нарушениям были чувствительны показатели методики «САН», MMPI и ряд других психологических методик. И это не случайно, так как органы брюшной полости имеют важнейшее значение в жизнедеятельности, обеспечивая энергетический потенциал человека.

Вывод. Многомерное психологическое обследование больных эпилепсией, отягощенных соматическими заболеваниями, имеет большое значение для проведения адекватной медикаментозной терапии и психологической коррекции.