

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2019, Volume 1, N 1

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Д.м.н., профессор Юрий Павлович Успенский

Заместитель главного редактора

Д.м.н., профессор Ю.Р. Ковалев (СПб)

Академик РАН, д.м.н., профессор

А.В. Шабров (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.М. Галагудза (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

С.В. Орлов (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Н. Суворов (СПб)

Д.м.н., профессор **А.Н. Богданов (СПб)**

Д.м.н., профессор **Д.А. Вологжанин (СПб)**

Д.м.н., профессор **В.Р. Гольцов (СПб)**

Д.м.н., профессор **И.А. Горбачева (СПб)**

Д.м.н., профессор **Н.К. Горшунова (Курск)**

Д.м.н., доцент **С.В. Гречаный (СПб)**

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова (СПб)**

Д.м.н. **С.В. Дударенко (СПб)**

Д.м.н., профессор **Е.И. Ермоленко (СПб)**

Д.м.н., профессор **Л.А. Звенигородская (Москва)**

Д.м.н., профессор **Э.В. Земцовский (СПб)**

Д.м.н., профессор **А.М. Королюк (СПб)**

Д.м.н., профессор **Н.Ю. Коханенко (СПб)**

Рецензируемый

научно-практический журнал

University therapeutic journal

(Университетский
терапевтический вестник)

Основан в 2019 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 2713-1912

eISSN 2713-1920

Ежеквартальное издание

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, г.Санкт-Петербург, ул. Академика Кирilloва, 10)

бург, ул. Парашютная, д.31, к.2, кв.53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г.

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Проект-макет: Титова Л. А.

Распространяется по подписке.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, г. Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д.31, к.2, кв.53).

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел/факс: (812) 295-31-55;

e-mail: tervestnik@mail.ru

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yuriy Pavlovich Uspensky, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Y.R. Kovalev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

A.V. Shabrov, Prof., MD, PhD, Academician of the Academy of Sciences of Russia (St. Petersburg)

M.M. Galagudza, Prof., MD, PhD, Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia

S.V. Orlov, Prof., MD, PhD, Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Suvorov, Prof., MD, PhD, Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Bogdanov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

D.A. Vologzhanin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

V.R. Gol'tsov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.A. Gorbacheva, MD, PhD (St. Petersburg)

N.K. Gorshunova, Prof., MD, PhD (Kursk)

S.V. Grechanyy, MD, PhD (St. Petersburg)

M.M. Gurova, MD, PhD (St. Petersburg)

S.V. Dudarenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

E.I. Ermolenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

L.A. Zvenigorodskaya, Prof., MD, PhD (Moscow)

E.V. Zemtsovskiy, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

A.M. Korolyuk, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

N.Y. Kokhanenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

Статьи просить направлять по адресу:
tervestnik@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

E-mail: tervestnik@mail.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 16,5.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 374. Подписано в печать 15.12.2019.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «University therapeutic journal» обязательна.

Д.м.н., профессор **В.Н. Марченко** (СПб)
Д.м.н., профессор **С.Н. Мехтиев** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.Н. Минеев** (СПб)
Д.м.н., профессор **И.Б. Михайлов** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.С. Мякотных** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.П. Новикова** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.Г. Обрезан** (СПб)
Д.м.н., доцент **Я.А. Орлова** (Москва)
Д.м.н., профессор **М.А. Осадчук** (Москва)
Д.м.н., профессор **М.Ф. Оsipенко** (СПб)
Д.м.н., проф. **В.Д. Пасечников** (Ставрополь)
Д.м.н., профессор **С.В. Петров** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.О. Поздняк** (Казань)
Д.м.н., профессор **М.О. Ревнова** (СПб)
Д.м.н., профессор **Р.Г. Сайфутдинов** (Казань)
Д.м.н., доцент **А.А. Самсонов** (Москва)
Д.м.н., профессор **Н.Н. Смирнова** (СПб)
Д.м.н., профессор **Л.Н. Сорокина** (СПб)
Д.м.н., профессор **Р.И. Стрюк** (Москва)
Д.м.н., профессор **Г.А. Суслова** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.В. Ткачев** (Ростов-на-Дону)
Д.м.н., профессор **В.И. Трофимов** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.В. Тыренко** (СПб)
Д.м.н., доцент **В.Н. Федорец** (СПб)
Д.м.н. **И.Е. Хорошилов** (СПб)
Д.м.н., профессор **Л.П. Хорошинина** (СПб)
Д.м.н., профессор **Н.Л. Шапорова** (СПб)
Д.м.н., доцент **М.А. Шевяков** (СПб)
Д.м.н. **К.А. Шемеровский** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.Н. Шишkin** (СПб)
Д.м.н., профессор **Ю.В. Шубик** (СПб)
Д.м.н., доцент **О.Б. Щукина** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.С. Эйberman** (Саратов)
Д.м.н., профессор **Р.Р. Бектаева** (Казахстан)
Д.м.н., профессор **С.И. Пиманов** (Белоруссия)
PhD **M. Arumugam** (Дания)
PhD **M. Baldassare** (Италия)
PhD **M. Leja** (Латвия)
Prof., MD **Y. Niv** (Израиль)
Prof., MD, PhD **A. Lawson** (Швеция)
К.м.н., доцент **Н.В. Барышникова** (СПб)
К.м.н. **А.В. Вовк** (СПб)
К.м.н. **А.С. Галенко** (СПб)
К.м.н. **Д.В. Захаров** (СПб)
К.м.н. **Д.Д. Зотов** (СПб)
К.м.н. **С.В. Иванов** (СПб)
К.м.н., доцент **В.А. Исаков** (СПб)
К.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)

V.N. Marchenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
S.N. Mekhtiev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Mineev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
I.B. Mikhaylov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.S. Myakotnykh, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.P. Novikova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.G. Obrezan, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.A. Orlova, MD, PhD (Moscow)
M.A. Osadchuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
M.F. Osipenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.D. Pasechnikov, Prof., MD, PhD (Stavropol)
S.V. Petrov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.O. Pozdnyak, Prof., MD, PhD (Kazan)
M.O. Revnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.G. Sayfutdinov, Prof., MD, PhD (Kazan)
A.A. Samsonov, MD, PhD (Moscow)
N.N. Smirnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
L.N. Sorokina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.I. Stryuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
G.A. Suslova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Tkachev, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)
V.I. Trofimov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.V. Tyrenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)
I.E. Khoroshilov, MD, PhD (St. Petersburg)
L.P. Khoroshinina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.L. Shaporova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
M.A. Shevyakov, MD, PhD (St. Petersburg)
K.A. Shemerovskiy, MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.V. Shubik, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
O.B. Shchukina, MD, PhD (St. Petersburg)
A.S. Eyberman, Prof., MD, PhD (Saratov)
R.R. Bektaeva, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)
S.I. Pimanov, MD, PhD (Belarus)
M. Arumugam, PhD (Denmark)
M. Baldassare, PhD (Italy)
M. Leja, PhD (Latvia)
Y. Niv, Prof., MD (Israel)
A. Lawson, Prof., MD, PhD (Sweden)
N.V. Baryshnikova, PhD (St. Petersburg)
A.V. Vovk, PhD (St. Petersburg)
A.S. Galenko, PhD (St. Petersburg)
D.V. Zakharov, PhD (St. Petersburg)
D.D. Zотов, PhD (St. Petersburg)
S.V. Ivanov, PhD (St. Petersburg)
V.A. Isakov, PhD (St. Petersburg)
Y.A. Fominikh, PhD (St. Petersburg)

CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Приветственное слово
ректора ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава
России доктора медицинских наук, профессора
Иванова Дмитрия Олеговича 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- С.В. Иванов, Ю.П. Успенский,
Ю.А. Фоминых, И.Е. Хорошилов*
Взаимосвязь между недостаточностью питания
и анемией при язвенном колите: результаты
поперечного исследования 6
- Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский*
Особенности ЭКГ покоя у юношей
с марфаноидной внешностью 14
- Д.Д. Зотов, А.В. Сизов, Н.Я. Дзеранова*
Миокардиальная цитопротекция в лечении
сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов
старшей возрастной группы 20
- Ю.П. Успенский, И.А. Горбачева,
Н.В. Барышникова, С.В. Акаева, А.А. Гнотов*
Оценка уровня тревоги и депрессии у больных
с диспепсией по данным госпитальной шкалы
тревоги и депрессии 30
- А.А. Холкина, Я.В. Соусова, Н.О. Гончар*
Комплайнс пациентов с метаболическим
синдромом 38

ОБЗОРЫ

- Н.Я. Дзеранова, В.А. Исаков,
Ю.Р. Ковалев, Д.Д. Зотов*
Гломерулонефрит и псориаз: псориатическая
нефропатия или случайное сочетание? (Краткий
обзор литературы и клиническое наблюдение) .. 47
- Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых,
К.Н. Наджафова, А.В. Кощеев,
Ф.М. Султанова*
Роль липидов сыворотки крови в развитии
желчнокаменной болезни 59

EDITORIAL

- Rector's Welcome Speech of Saint-Petersburg
State Pediatric Medical University of the Ministry
of Health of Russia Doctor of Medical Sciences,
Professor Ivanov Dmitry Olegovich 5

ORIGINAL PAPERS

- S.V. Ivanov, Y.P. Uspenskiy,
Y.A. Fominykh, I.E. Khoroshilov*
The relationship between undernutrition and
anemia in ulcerative colitis patients a cross-sectional
study results 6
- E.V. Timofeev, E.V. Zemtsovsky*
ECG features remain in young people with
marfanoid habitus 14
- D.D. Zотов, А.В. Сизов, Н.Я. Дзеранова*
Myocardial cytoprotection in treatment of
cardiovascular diseases in patients of an older
age group 20
- Y.P. Uspenskiy, I.A. Gorbacheva,
N.V. Baryshnikova, S.V. Akaeva, A.A. Gnutov*
Analysis of severity of anxiety and depression
in dyspeptic patients by hospital scale of anxiety
and depression 30
- A.A. Kholkina, I.V. Sousova, N.O. Gonchar*
Adherence to treatment of patients with metabolic
syndrome 38

REVIEWS

- N.J. Dzeranova, V.A. Isakov,
J.R. Kovalev, D.D. Zотов*
Glomerulonephritis and psoriasis: Is this
a psoriatic nephropathy or an accident?
(short review AND Case Report) 47
- Y.P. Uspenskiy, Y.A. Fominykh,
K.N. Nadzhafova, A.V. Kosheev,
F.M. Sultanova*
The role of serum lipids in the development
of gallstone disease 59

<i>Ю.Р. Ковалев, Н.О. Гончар, Я.Э. Булавко</i>	<i>J.R. Kovalev, N.O. Gonchar, I.E. Bulavko</i>
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения — современное состояние проблемы 72	Heparin-induced thrombocytopenia — current state of the problem 72
<i>Ю.А. Фоминых, Ю.П. Успенский, Я.В. Соусова, З.Х. Гулунов</i>	<i>Y.A. Fominykh, Y.P. Uspenskiy, I.V. Sousova, Z.K. Gulunov</i>
Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы 84	Comorbidity in metabolic syndrome: solved and unsolved issues 84
<i>Ю.П. Успенский, Я.Э. Булавко</i>	<i>Y.P. Uspenskiy, Y.E. Bulavko</i>
Артериальная гипертензия и неалкогольная жировая болезнь печени как компоненты метаболического синдрома 102	Arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease as components of the metabolic syndrome 102

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

<i>Ю.Р. Ковалев, Е.А. Курникова</i>	<i>Y.R. Kovalev, E.A. Kurnikova</i>
Обморочные (синкопальные) состояния 115	Fainting (syncope) conditions 115
ИНФОРМАЦИЯ	INFORMATION
Правила для авторов 128	Rules for authors 128

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ПРИВЕТСТВЕННОЕ СЛОВО РЕКТОРА ФГБОУ ВО СПБГПМУ МИНЗДРАВА РОССИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА ИВАНОВА ДМИТРИЯ ОЛЕГОВИЧА

Глубокоуважаемые коллеги!

Настоящим выпуском мы открываем издание нового научного журнала Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета «Университетский терапевтический вестник», призванного объединить усилия специалистов различного профиля в решении научных и практических вопросов современного здравоохранения в области внутренних болезней и связанных с ней клинических дисциплин с учетом полиморбидности современного больного.

Тематика журнала включает в себя широкий спектр терапевтических специальностей, в том числе педиатрию, кардиологию, пульмонологию, гастроэнтерологию, гериатрию и другие. Мультидисциплинарный подход к формированию научно-практической составляющей журнала не оставит в стороне и смежные специальности, такие как хирургия, эндоскопия, микробиология и экспериментальная медицина.

Мы верим, что именно академический подход позволит разработать новые и развить имеющиеся научные представления в области терапии, создаст на базе журнала эффективную площадку для трансляции научных знаний как для Педиатрического университета, так и для ведущих научно-исследовательских и образовательных учреждений Санкт-Петербурга, России, ближнего и дальнего зарубежья.

Призываем научную общественность к сотрудничеству с журналом, ибо только наши совместные постоянные усилия могут обеспечить его высокую конкурентоспособность, научно-образовательный ценз, рейтинг и привлекательность для авторов, которые связаны неотъемлемой ассоциативной связью с рейтингом, цензом и конкурентоспособностью университета в целом.



УДК 612.392; 616.34-008.13; 616.393; 616-056.25; 615.874.25

THE RELATIONSHIP BETWEEN UNDERNUTRITION AND ANEMIA IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS: A CROSS-SECTIONAL STUDY RESULTS

¹ Ivanov Sergei Vitalyevich, ^{1,2} Uspenskiy Yury Pavlovich, ¹ Fominykh Yulia Aleksandrovna,
³ Khoroshilov Igor Evgenyevich

¹St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. 197022 Russia St. Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8.

²St. Petersburg Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2.

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya street, 41

Contact Information: Ivanov Sergei Vitalyevich — PhD, Associate Professor of Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty of St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. E-mail: tervestnik@mail.ru

SUMMARY. *Background.* The anemia and the undernutrition are frequent ulcerative colitis (UC) complications, but the impact of undernutrition to anemia isn't assessed from point of view of practical approach. Our objective is to assess relationship between of the undernutrition and the anemia in UC patients. *Methods.* The cross-sectional retrospective analysis included data from medical records of 80 UC patients. Demographic characteristics, disease behavior, gut involvement extension, immunosuppressive therapy applying, laboratory parameters (hemoglobin and total serum protein levels) were collected. Body mass index (BMI) and fat mass were collected retrospectively from bioimpedance analysis data. Anemia was diagnosed retrospectively by WHO criteria: hemoglobin level less than 13 g/dl for male and less than 12 g/dl for female. Substantial fat mass loss was estimated by Tanita reference tables. A binary logistic regression was performed to study the relationship between nutrition status parameters and anemia occurrence adjusted for demographic and disease-associated characteristics. *Results.* Prevalence of anemia in the sample was 40.0%. In adjusted binary logistic model total serum protein level below 64 g/l and substantial fat mass loss were associated with a high odds of anemia occurrence: OR 5.1 (95% CI 1.5; 17.8) and 8.5 (95% CI 1.1; 63.6) respectively. Adjusted model includes gender, age, disease activity, extent of gut involvement, quantity of relapses from disease beginning and treatment with immunosuppressive medications as confounders. *Conclusion.* We assume undernutrition is one of the causative agents of anemia in UC patients. Findings in the present study could have significant implications for physicians caring for UC patients with anemia and undernutrition.

KEY WORDS: Inflammatory bowel diseases; Ulcerative colitis; Nutritional status; Undernutrition; Fat mass; Total serum protein; Anemia.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПИТАНИЯ И АНЕМИЕЙ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПЕРЕЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹Иванов Сергей Витальевич, ^{1,2}Успенский Юрий Павлович, ¹Фоминых Юлия Александровна, ³Хорошилов Игорь Евгеньевич

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

³Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41

Контактная информация: Иванов Сергей Витальевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: tervestnik@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Анемия и недостаточность питания являются частыми осложнениями язвенного колита (ЯК), но влияние недостаточности питания на развитие анемии с практической точки зрения не оценивалось. Цель исследования — оценить взаимосвязь между недостаточностью питания и анемией у пациентов с ЯК. *Материалы и методы.* Проведено поперечное ретроспективное исследование, в которое были включены данные из медицинских карт 80 пациентов с ЯК. Были проанализированы демографические характеристики пациентов, особенности течения заболевания, степень поражения толстой кишки, применение иммуносупрессивной терапии, лабораторные показатели (уровни гемоглобина и общего сывороточного белка). Сведения об индексе массы тела (ИМТ) и массе жировой ткани были собраны ретроспективно на основании результатов биоимпедансного анализа состава организма пациентов, который проводился за время их пребывания в клинике. Анемия была диагностирована ретроспективно согласно критериям ВОЗ: уровень гемоглобина менее 130 г/л для мужчин и менее 120 г/л для женщин. Значительная потеря массы жира была оценена с помощью справочных таблиц Tanita. Для оценки взаимосвязи между параметрами состояния питания и частотой возникновения анемии с учетом демографических и связанных с заболеванием характеристик был проведен бинарный логистический регрессионный анализ. *Результаты.* Распространенность анемии в изучаемой популяции пациентов составила 40,0%. В скорректированной бинарной логистической модели уровень общего сывороточного белка ниже 64 г/л и значительная потеря массы жира были связаны с более высокой вероятностью возникновения анемии: отношение шансов 5,1 (95% ДИ 1,5; 17,8) и 8,5 (95% ДИ 1,1; 63,6) соответственно. Помимо показателей нутриционного статуса, скорректированная модель включала в себя следующие факторы: пол, возраст пациентов, активность заболевания, степень поражения кишечника, количество рецидивов от начала заболевания и факт лечения иммунодепрессивными препаратами. *Выходы.* Выдвинуто предположение о том, что недостаточность питания является одним из факторов развития анемии у пациентов с ЯК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника; язвенный колит; нутриционный статус; недостаточность питания; жировая масса; общий белок; анемия.

INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases (IBD), which include Crohn's disease and ulcerative colitis

(UC), are severe chronic idiopathic disorders of gastrointestinal tract, that present with periods of relapses and remissions throughout their clinical course [28, 26]. Anemia is one of the most fre-

quent complications in IBD [1, 15, 11]. From the practical point of view, anemia contributes to patients' low quality of life, particularly because of its negative impact on the feeling of wellbeing, cognitive function, potentially limiting their ability to perform social and physical activities [33]. In addition, anemia in IBD patients is a significant predictor of increased risk of hospitalization and even increased patient mortality [5, 9, 17, 3].

The reported prevalence of anemia in patients with IBD varies from 6% to 74% [7]. One of causes of wide variability of anemia prevalence is a heterogeneity of population of patients. In

Table 1
Prevalence of anemia in UC patients in different populations

Population	In-patients	Out-patients
Europe	15-27%	
Sweden	35%	5%
Switzerland	60%	18%
Brasil	-	18%
Russian Federation	6-14%	-

different studies hospitalized and outpatient cases examined separately or mutually [27].

Prevalence of anemia in UC in different populations presented in Table 1 [7, 23, 30, 25].

The anemia in IBD is likely to be multifactorial in origin, frequently being the result of a combination of iron deficiency (the major cause) and anemia of chronic disease [27, 10, 24, 31, 32]. In some cases, anemia may also be induced by sulfasalazine, thiopurines, hemolysis, and myelodysplastic syndrome [10].

On the other hand IBD is frequently associated with undernutrition. Up to 75% of patients with an active phase of IBD suffer from weight loss and hypoalbuminemia. Undernutrition with muscle and fat mass loss is more frequent in Crohn's disease than in UC and is usually restricted to the active phase of disease [2, 12]. The presence of undernutrition has been linked to adverse outcomes [6, 8].

The etiology of malnutrition in patients with UC is multifactorial and includes poor nutritional intake due to postprandial pain, diarrhea or anorexia, malabsorption and maldigestion due to either active disease, as well as protein loss through the bowel and metabolic stress associated with both inflammation and steroid therapy [21, 19].

As noted in ESPEN guidelines on enteral nutrition in gastroenterology, the information regarding undernutrition in UC derives mainly

from case reports and there are no epidemiological studies that would allow estimation of the prevalence of underweight and weight loss in UC patients. Complex specific information on alterations of body composition in UC, i.e. relative changes in muscle mass and fat mass, are not available. Studies reported trace elements deficiencies and vitamins deficiencies leading to anemia in UC patients [18].

As in a wide variety of diseases, including cancer, heart failure, renal failure, chronic obstructive pulmonary disease and HIV, in IBD both alterations in appetite and body weight loss occur [2]. Decreased appetite and involuntary weight loss are common occurrences in chronic disease and have a negative impact on quality of life and mortality. Equal weight loss comes from fat and lean mass isn't infrequent condition in IBD patient. This would lead to tissue losses of both fat (depletion of energy stores) and muscle tissue (functional decline). Conditions and risk factors that lead to cachexia and inadequate nutrition may independently lead to increased mortality [4, 16].

It is clearly that decreased food intake, catabolic activity due to inflammation and steroid therapy contributes to nutritional status changes. But the relationship between nutrition status and hemoglobin level decline is neglected and requires detailed consideration from practical approach. Protein and energy deficiency accompanies undernutrition in UC patients, so pathophysiological association between anemia and undernutrition is potentially possible. On the other hand, essentially all circulating serum iron normally is bound to transferrin, whereas transferring decrease rapidly in undernutrition condition [2].

Thus the possible mechanism of pathogenic association between undernutrition and anemia presented in Figure 1.

The aim of study was to evaluate the relationship between undernutrition and anemia among patients with ulcerative colitis adjusted for confounding factors affecting hemoglobin level.

MATERIALS AND METHODS

Study design

A retrospective, cross-sectional study was conducted among patients hospitalized to gastroenterology department of North-Western state medical university (St. Petersburg, Russia) from 2011 until 2015.

Patients and data collection

Study data was exacted from patient's medical records. Demographic characteristics, disease behavior, gut involvement extension, ap-

plying of immunosuppressive therapy, laboratory parameters were collected. Total body mass, body mass index (BMI) and fat mass were collected retrospectively from bioimpedance analysis data.

Anemia was diagnosed retrospectively by WHO criteria: hemoglobin level less than 13 g/dl for male and less than 12 g/dl for female. Fat mass loss was estimated by Tanita reference tables (Table 2) [13].

Initial review of medical records identified 141 potentially eligible patients. After verification of necessary data the final sample for statistical analysis was formed (Figure 2).

Table 2
Criteria of fat mass loss

Age	Fat mass percentage	
	Males	Females
20–39	<7%	<21%
40–59	<10%	<23%
60–79	<12%	<24%

Statistical analysis

The continuous variables were expressed as medians with upper and lower quartiles. The categorical variables were expressed as numbers with percentages. Bivariate analyses were performed using Pearson's chi squared tests.

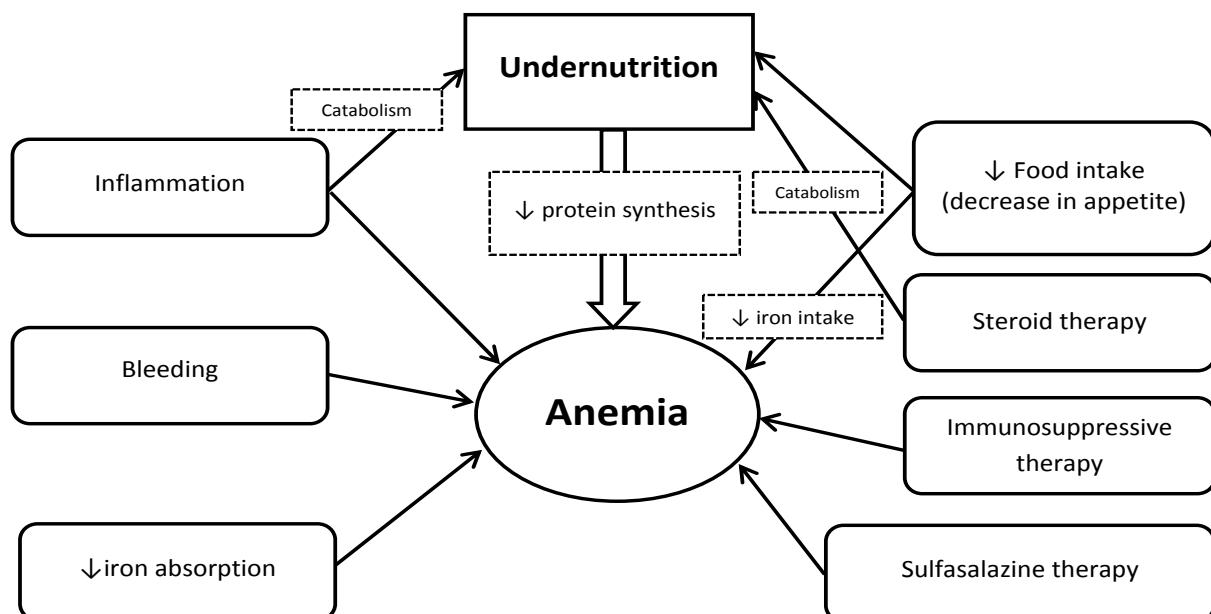


Fig. 1. Possible mechanism of pathogenic association between undernutrition and anemia.

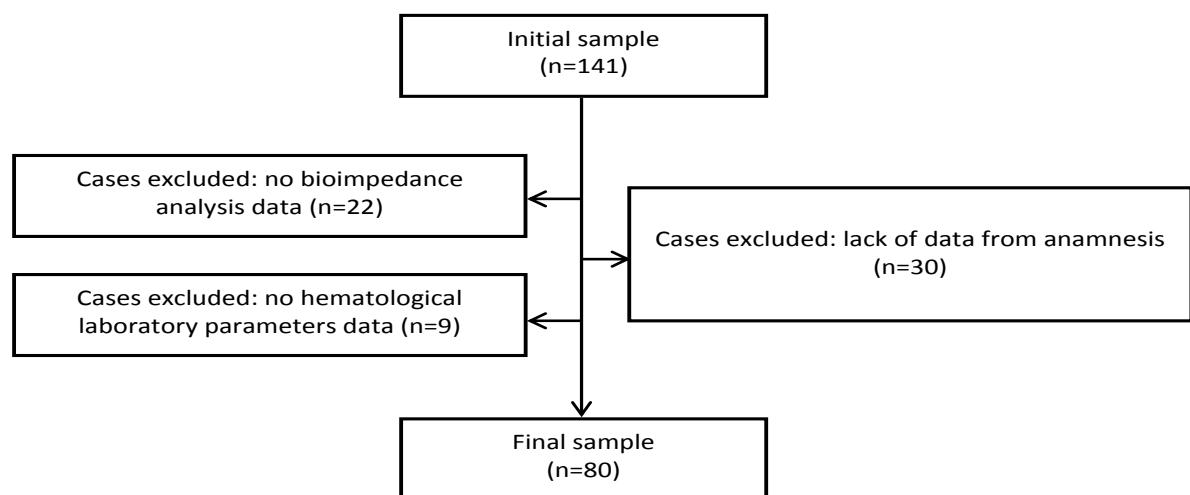


Fig. 2. Final sample forming.

The studied outcome was the case of anemia. Confounders were gender, age, disease activity, extent of gut involvement, quantity of relapses from disease beginning and immunosuppressive medications treatment. A binary logistic regression was performed to study the association between nutrition status parameters and anemia occurrence adjusted for demographic and disease-associated characteristics. Independent effects of each independent variable on the anemia were assessed. Variables were entered into model by forced entry method. We report crude and adjusted odds ratios (OR) and corresponding 95% confidence intervals (CI). SPSS 17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical

calculations. For all tests, a p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 80 of UC patients were recruited into the study. Baseline clinical characteristics of patients with UC are shown in Table 3. Majority of the patients were males. 86.3% of patients were admitted to the hospital with acute disease (S1–3 disease behavior), and only 13.8% of patients were into remission phase of UC (S0 disease behavior). Half of patients had pancolitis, others had left-sided colitis and proctitis. Prevalence of anemia in the sample was 40.0%.

Prevalence of anemia across nutritional, demographic, disease-associated and laboratory characteristics is presented in Table 4. In the bivariate analysis results, there were significant association between anemia occurrence and low total serum protein level ($p=0.009$). There is no significant association between fat mass loss, $BMI <18.5 \text{ kg/m}^2$ and anemia in crude analysis.

The results of binary logistic regression are presented in Table 5. Two binary logistic models were fitted. The model 1 includes BMI level bi-

Table 3
Nutritional, demographic, disease-associated and laboratory data

Variables	N (%)	Median (Q1; Q3)
All	80 (100.0)	
Nutritional status		
BMI, kg/m^2		22.1 (19.6; 25.3)
< 18.5 kg/m^2	12 (15.0)	
$\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$	68 (85.0)	
Fat mass loss		
Yes	8 (10.0)	
No	72 (90.0)	
Total serum protein, g/l		69 (64; 74)
< 64 g/l	16 (20.0)	
$\geq 64 \text{ g/l}$	64 (80.0)	
Hemoglobin, g/dl		129.5 (114.0; 145.0)
Anemia		
Yes	32 (40.0)	
No	48 (60.0)	
Demographic characteristics		
Gender		
Male	51 (63.7)	
Female	29 (36.3)	
Age		34.5 (27.0; 50.8)
Disease-associated characteristics		
Acute disease		
Yes (S1–3)	69 (86.3)	
No (S0)	11 (13.8)	
Extent of gut involvement		
Proctitis and left-sided colitis	40 (50.0)	
Pancolitis	40 (50.0)	
Immunosuppressive therapy		
Yes	20 (25.0)	
No	60 (75.0)	
Quantity of relapses from disease beginning		5 (3; 8)

Table 4
Prevalence of anemia stratified by nutritional, demographic, disease-associated and laboratory data

Patients characteristics	Anemia N (%)		p-value
	Yes	No	
All	32 (40.0)	48 (60.0)	
BMI level			0.206
< 18.5 kg/m^2	7 (8.8)	5 (6.3)	
$\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$	25 (31.3)	43 (53.8)	
Fat mass losses			0.054
Yes	6 (7.5)	2 (2.5)	
No	46 (57.5)	26 (32.5)	
Total serum protein			0.009
< 64 g/l	11 (13.8)	5 (6.3)	
$\geq 64 \text{ g/l}$	21 (26.3)	43 (53.8)	
Gender			0.255
Male	18 (22.5)	33 (41.3)	
Female	14 (17.5)	15 (18.8)	
Acute disease			0.511
Yes (S1–3)	29 (36.3)	40 (50.0)	
No (S0)	8 (10.0)	3 (3.8)	
Extent of gut involvement			0.361
Proctitis and left-sided colitis	14 (17.5)	26 (32.5)	
Pancolitis	18 (22.5)	22 (27.5)	
Immunosuppressive therapy			0.598
Yes	11 (13.8)	9 (11.3)	
No	23 (28.7)	37 (46.3)	

nary variable and total serum protein level binary variable as main independent variables and other variables as covariates. In the model 2 BMI level was replaced by fat mass level binary variable (fat mass loss).

In the model 1 variation in anemia across total serum protein background was remained on significant level after adjustment for covariates. In the model 2, variation in anemia across fat mass losses shifted from non-significant to significant level after adjustment for covariates.

Model 2 was fitted better than model 1 (e.g. Nagelkerke R² was 0.238 vs 0.182 respectively), so patients with low body fat percentage had 8.5 times greater odds for belonging to the patients with anemia. Those who had low total serum protein level had 5.6 times greater odds for this one.

DISCUSSION

The results of this first to our knowledge study of relationship between total serum protein level, fat mass loss and hemoglobin level suggest practically significant interaction between nutritional status and anemia. Serum protein level below 64 g/l and fat mass loss were associated with

a high frequency of anemia: OR 5.1 (95% CI 1.5; 17.8) and 8.5 (95% CI 1.1; 63.6) respectively.

The results of this study should be interpreted with caution due to its potential limitations. Major limitation of the study was its retrospective design with medical records collection, caused lack of objective laboratory data of disease activity, e.g. C-reactive protein level. Furthermore, the cross-sectional design does not allow making clear inferences about causality. However, most of the studied factors are known to precede the hemoglobin level measurement, such as age, gender, disease behavior etc., potentially interacts with iron metabolism and erythropoiesis. For example, disease severity may both cause of undernutrition and be a result of it, although it has been suggested that this bias is a minor component of hemoglobin level inequalities.

The advantage of study was inclusion both patients with UC relapse (S1–S3) and patients with UC in remission phase (S0). Patients with relapses correspond common in-patient cases category, patients with remission correspond common out-patient cases category. Given that the sample is reasonable representative, the acceptable validity of the nutritional status and the

Association between anemia and nutritional, demographic, disease-associated and laboratory data

Patient's characteristics	Crude		Adjusted*			
			Model 1		Model 2	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
BMI level		0.168		0.259	-	-
BMI < 18.5 kg/m ²	2.4 (0.7; 8.4)		2.2 (0.6; 8.5)			
BMI ≥ 18.5 kg/m ²	reference		reference			
Fat mass loss		0.050	-	-		0.037
Yes	5.3 (0.1; 28.2)				8.5 (1.1; 63.6)	
No	reference				reference	
Total serum protein		0.012		0.010		0.009
< 64 g/l	4.5 (1.4; 14.6)		5.1 (1.5; 17.8)		5.6 (1.5; 20.7)	
≥ 64 g/l	reference		reference		reference	
Acute disease		0.360		0.269		0.153
Yes (S1–3)	1.9 (0.5; 7.9)		2.6 (0.5; 14.1)		3.6 (0.6; 20.9)	
No (S0)	Reference		reference		reference	
Extent of gut involvement		0.362		0.601		0.730
Proctitis and left-sided colitis	Reference		reference		reference	
Pancolitis	1.5 (0.6; 3.7)		1.3 (0.4; 4.0)		1.2 (0.4; 4.5)	
Immunosuppressive therapy		0.599		0.697		0.744
Yes	1.3 (0.5; 3.7)		1.3 (0.4; 4.4)		1.2 (0.3; 4.5)	
No	reference		reference		reference	

* adjusted for age, disease acuteness, extent of gut involvement, immunosuppressive therapy and quantity of relapses from disease beginning.

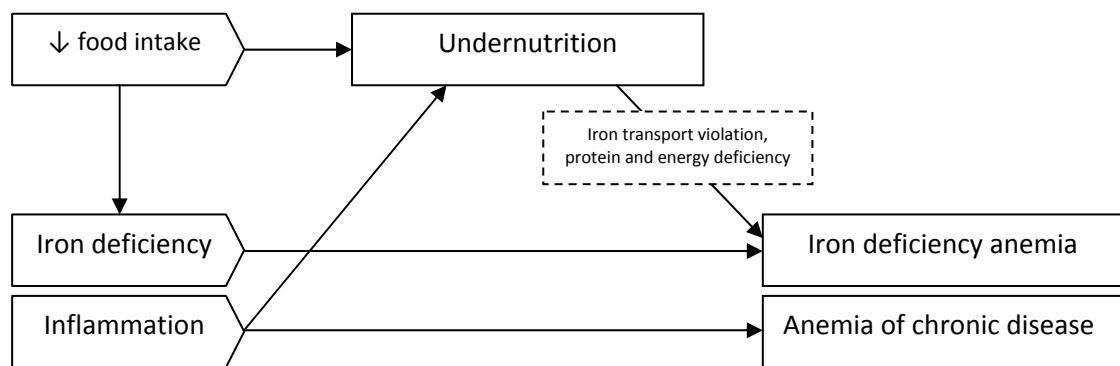


Fig. 3. Directed acyclic graph of possible causal structure of anemia occurrence in UC patients with considering of under-nutrition condition.

inclusion of many potential confounding factors, we feel confident that our findings can be generalized to the Russian adult UC patients.

Nevertheless, pathogenic mechanism of relationship between fat mass loss, total serum protein decline and low hemoglobin level isn't quite clear. As is known, fast progressing malnutrition in IBD patients is characterized by transferrin and albumin decreasing with lesser changes in body composition [2]. The rapid decrease of transferrin quantity potentially results to iron transport disruption and anemia worsening.

On the other hand, the reduction of fat mass indicatives the exhaustion of body energy storage on the background of active inflammation and catabolism may indirectly reduce the activity of synthetic processes, e.g. synthesis of hemoglobin and erythropoiesis.

The relation between anemia and fat mass loss in different diseases was assessed in small number of studies. In cancer patients it was established that hemoglobin level positively, significantly correlated with serum albumin level. Albumin was significantly lower in patients with $Hb \leq 10.0$ g/dL compared to the levels in patients with $Hb > 10$ g/dL. Also it was found that BMI is positively correlated with hemoglobin level [20]. Another study reported that the response to erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease is influenced by body composition and fat tissue favors the body's response to given therapy [29].

In contrast to our results in healthy preadolescents the prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia was established significantly higher in boys and girls in the highest quartiles of percentage body fat than in peers in the lowest quartile [22].

Thus it seems substantial fat loss may be an anemia causative agent under the condition of active systemic inflammation.

Directed acyclic graph [14] for depicting potential causal structure of anemia occurrence in UC patients with taking into account under-nutrition is presented in Figure 3.

CONCLUSIONS

We assume under-nutrition is one of the causative factors of anemia in UC patients. Decreased serum protein level (<64 g/l) and substantial fat mass loss were associated with a high frequency of anemia. Findings in the present study could have significant implications for physicians caring for UC patients with anemia associated with under-nutrition.

REFERENCES

- Antunes C. V., Hallack Neto A. E., Nascimento C. R., Chebli L. A., Moutinho I. L., Pinheiro Bdo V. et al. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int.* 2015; doi: 10.1155/2015/728925.
- Basics in Clinical nutrition: 4th ed., Ed. L. Sobotka, ESPEN, 2011. 723 p.
- Befrits R., Wikman O., Blomquist L., Hjortswang H., Hammarlund P., Bajor A. et al. Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease: an open, prospective, observational study on diagnosis, treatment with ferric carboxymaltose and quality of life. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013; N 8: 1027–32.
- Braun T. P., Marks D. L. Pathophysiology and treatment of inflammatory anorexia in chronic disease. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle.* 2010; N 1: 135–45.
- Cucino C., Sonnenberg A. Cause of death in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2001; N 7: 250–5.
- Eiden K. A. Nutritional considerations in inflammatory bowel disease. *Pract Gastroenterol.* 2003; N 17: 67–9.
- Filmann N., Rey J., Schneeweiss S., Ardizzone S., Bagher P., Bergamaschi G. et al. Prevalence of anemia in

- inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2014; N 20: 936–45.
8. Gassull M. A. Nutrition and inflammatory bowel disease: its relation to pathophysiology outcome and therapy. *Dig. Dis.* 2003; N 21: 220–7.
 9. Gisbert J. P., Bermejo F., Pajares R., Perez-Calle J. L., Rodriguez M., Algaba A. et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; N 15: 1485–91.
 10. Gomollon F., Gisbert J. P. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* 2009; N 15: 4659–65.
 11. Guagnazzi D., Lucendo A. J. Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects. *World J. Gastroenterol.* 2014; N 20: 3542–51.
 12. Hartman C., Eliakim R., Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* 2009; N 15: 2570–8.
 13. Healthy body fat ranges for adults. Tanita Academy. Assessed at: [http://www.tanita.asia/?_page=understanding&_para\[0\]=1](http://www.tanita.asia/?_page=understanding&_para[0]=1). Accessed 02.08.2019.
 14. Hernan M. A., Hernandez-Diaz S., Robins J. M. A structural approach to selection bias. *Epidemiology.* 2004; N 15: 615–25.
 15. Hoivik M. L., Reinisch W., Cvancarova M., Moum B. Anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based 10-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; N 39: 69–76.
 16. Kalantar-Zadeh K., Rhee C., Sim J. J., Stenvinkel P., Anker S. D., Kovacs C. P. Why cachexia kills: examining the causality of poor outcomes in wasting conditions. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013; N 4: 89–94.
 17. Liu K., Kaffes A. J. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; N 24: 109–16.
 18. Lochs H., Dejong C., Hammarqvist F., Hebuterne X., Leon-Sanz M., Schutz T. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr.* 2006; N 25: 260–74.
 19. Lomer M. C. Dietary and nutritional considerations for inflammatory bowel disease. *Proc. Nutr. Soc.* 2011; N 70: 329–35.
 20. Maccio A., Madeddu C., Gramignano G., Mulas C., Tanca L., Cherchi M. C. et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica.* 2015; N 100: 124–32.
 21. Mijac D. D., Jankovic G. L., Jorga J., Krstic M. N. Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *Eur. J. Intern. Med.* 2010; N 21: 315–9.
 22. Moschonis G., Chrousos G. P., Lionis C., Mougios V., Manios Y. Association of total body and visceral fat mass with iron deficiency in preadolescents: the Healthy Growth Study. *Br. J. Nutr.* 2012; N 108: 710–9.
 23. Noskova K. K., Lishinskaya A. A., Mel'kina E. S., Drozdova V. N. Chastota anemii sredi bolnikh gastroenterologicheskogo statcionara [The frequency of anemia among patients in gastroenterological hospital]. *Eksperimentalnaia i klinicheskaiia gastroenterologija [Experimental and clinical gastroenterology].* 2011; N 10: 9–11. [in Russian].
 24. Reinisch W., Staun M., Bhandari S., Munoz M. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis.* 2013; N 7: 429–40.
 25. Rejler M., Tholstrup J., Andersson-Gare B., Spangeus A. Low prevalence of anemia in inflammatory bowel disease: a population-based study in Sweden. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; N 47: 937–42.
 26. Stange E. F., Travis S. P., Vermeire S., Reinisch W., Geboes K., Barakauskienė A. et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J. Crohns Colitis.* 2008; N 2: 1–23.
 27. Testa A., Rispo A., Romano M., Riegler G., Selvaggi F., Bottiglieri E. et al. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig. Liver Dis.* 2016; N 48: 267–70.
 28. Van Assche G., Dignass A., Panes J., Beaugerie L., Karagiannis J., Allez M. et al. The Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J. Crohns Colitis.* 2010; N 4: 7–27.
 29. Vega A., Ruiz C., Abad S., Quiroga B., Velazquez K., Yuste C. et al. Body composition affects the response to erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease in dialysis. *Ren. Fail.* 2014; N 36: 1073–7.
 30. Voegtl M., Vavricka S.R., Schoepfer A.M., Straumann A., Voegtl J., Rogler G. et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J. Crohns Colitis.* 2010; N 4: 642–8.
 31. Weiss G., Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica.* 2010; N 95: 175–8.
 32. Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; N 352: 1011–23.
 33. Wells C. W., Lewis S., Barton J. R., Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; N 12: 123–30.

ECG FEATURES REMAIN IN YOUNG PEOPLE WITH MARFANOID HABITUS

Timofeev Eugene Vladimirovich, Zemtsovsky Eduard Veniaminovich

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2.

Contact Information: Timofeev Eugene Vladimirovich — MD, PhD, Associate Professor of Department of Propaedeutics internal medicine. E-mail: darrieux@mail.ru

SUMMARY. According to the Russian recommendations on hereditary connective tissue disorders, it was proposed to isolate a number of dysplastic phenotypes, the most common and studied is marfanoid habitus (MH). It has been established that patients with MH develop remodeling of the heart and aorta, clinically significant cardiac arrhythmias. Characteristics of the atrioventricular complex in patients with MH have not been previously evaluated. *Materials and methods.* We surveyed 92 young men (average age 20.7 ± 0.6 years). Were performed anthropometric and phenotypic examinations, as rest ECG recording for 24 s in 12 standard leads. *Results.* Young people with MH are characterized by a longer duration of the atrioventricular delay and more frequent detection of episodes of ectopic atrial pace and migration of the supraventricular pacemaker. Pronounced dysaxia (discrepancy of depolarization vectors in repolarization of more than 60°) was detected mainly in young men with MH and was practically not registered in the control group. *Conclusion.* The resting ECG does not allow to establish the essential features of the atrioventricular complex in young people with MH. A third of young men with MH show a significant discrepancy in the directions of depolarization and repolarization processes, which may complicate the assessment of violations of repolarization processes.

KEY WORDS: hereditary connective tissue disorders; marfanoid habitus; dysaxia; AV conduction.

ОСОБЕННОСТИ ЭКГ ПОКОЯ У ЮНОШЕЙ С МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ

Тимофеев Евгений Владимирович, Земцовский Эдуард Вениаминович

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Контактная информация: Тимофеев Евгений Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: darrieux@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Согласно российским рекомендациям по наследственным нарушениям соединительной ткани следует выделять ряд диспластических фенотипов, среди которых наиболее распространенным и изученным является марфаноидная внешность (МВ). Установлено, что у пациентов с МВ развивается ремоделирование сердца и аорты, а также клинически значимые нарушения сердечного ритма. Характеристики предсердно-желудочкового комплекса у пациентов с МВ ранее не оценивались. *Материалы и методы.* Обследовано 92 юношей (ср. возраст $20,7 \pm 0,6$ лет), проводилось антропометрическое и фенотипическое обследование, а также регистрация ЭКГ покоя в течение 24 секунд в 12 общепринятых отведениях. *Результаты.* Для юношей с МВ характерна большая продолжительность атриовентрикулярной задержки и более частое выявление эпизодов эктопического предсердного ритма и миграции супрavентрикулярного водителя ритма. Выраженная дизаксия (расхождение векторов деполяризации в реполяризации более 60°) выявлена преимущественно у юношей с МВ и практически не зарегистрирована в группе контроля. *Выводы.* ЭКГ покоя не позволяет установить существенных особенностей предсердно-желудочкового комплекса у лиц молодого возраста с МВ. У трети юношей с МВ выявляется значительное расхождение направлений процессов деполяризации и реполяризации, что может затруднять оценку нарушений процессов реполяризации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственные нарушения соединительной ткани; марфANOидная внешность; дизаксия; АВ-проводение.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно российским рекомендациям по наследственным нарушениям соединительной ткани (ННСТ), следует выделять ряд наследственных синдромов и диспластических фенотипов [2, 6], диагностика которых осуществляется на основании выявления внешних признаков дизэмбриогенеза. Наиболее распространенным и изученным диспластическим фенотипом является марфANOидная внешность (МВ), алгоритм выявления которой учитывает наличие не менее четырех костных признаков дизэмбриогенеза при отсутствии эктопии хрусталика и расширения аорты. В 2017 г. нами был скорректирован алгоритм выявления МВ с учетом специфиности отдельных признаков — к наиболее специфичным были отнесены арахнодактилия, долихостеномелия, деформации грудной клетки, а также высокое арковидное нёбо. При таком подходе МВ выявляется у 11% практически здоровых лиц молодого возраста с гендерным соотношением (М : Ж) 2 : 1 [3].

Клиническая значимость МВ как предиктора развития структурных и функциональных нарушений со стороны различных систем показана весьма убедительно. Одной из возможных патогенетических причин диспластического ремоделирования сердечно-сосудистой и костной систем можно назвать активацию TGF- β сигнального пути, характерной для пациентов с МВ [17]. Известно, что большое количество специфичных костных признаков ассоциировано с существенными сдвигами метаболизма костной ткани, проявляющимися преобладанием процессов остеорезорбции над остеосинтезом, что в итоге приводит к обеднению костной ткани солями кальция и развитию остеопении [10]. С другой стороны, у таких пациентов чаще выявляются клинически значимые малые аномалии сердца и признаки диспластического ремоделирования миокарда левого желудочка, сопровождающиеся снижением локальной систолической его деформации [5, 9]. Кроме того, для пациентов с МВ характерно прогрессивное увеличение с возрастом диаметра магистральных сосудов, в первую очередь — аорты [12, 15]. У части пациентов с МВ уже в молодом возрасте выявляются значимые нарушения сердечного ритма — парные и групповые супранадкапиллярные экстрасистолы и желудочковая экстрасистолия в патологическом количестве

(более 10 за любой час мониторирования), а в старших возрастных группах — пароксизмы фибрилляции предсердий [16]. Показаны также особенности вегетативной регуляции сердечно-ритма — снижение временных и спектральных показателей, что может расцениваться как уменьшение чувствительности синусового узла к вегетативным влияниям на фоне исходной гиперсимпатикотонии [11, 13]. Наличие вегетативной дисфункции проявляется также нарушениями процессов реполяризации при проведении вегетативных тестов [7, 8].

Однако характеристики предсердно-желудочкового комплекса у пациентов с МВ ранее не оценивались. Не изучались ранее и особенности проекций основных векторов ре- и деполяризации во фронтальной плоскости. Между тем наличие выраженной дизаксии может затруднять оценку нарушений процессов реполяризации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках данного исследования проведено обследование 92 юношей (ср. возраст 20,7±0,6 лет). Всем пациентам выполнено антропометрическое и фенотипическое обследования, а также регистрация ЭКГ покоя в течение 24 секунд в 12 общепринятых отведений. Общий осмотр, специальный осмотр отдельных частей тела и антропометрические измерения были направлены на выявление внешних стигм дизэмбриогенеза. Выявлялись следующие костные признаки: сколиотическая деформация позвоночника, килевидная и воронкообразная деформации грудной клетки, арахнодактилия (определялась по наличию у пациента тестов запястья и/или большого пальца), плоскостопие, высокое арковидное нёбо (не менее 2,5 см). Для расчета коэффициентов долихостеномелии проводились антропометрические измерения в соответствии с общепринятыми стандартами [4, 11].

Статистика: количественные данные представлены как среднее±стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками, имеющими нормальное распределение, определялась при помощи t-критерия Стьюдента; между качественными признаками — при помощи двустороннего точного критерия Фишера ($p < 0,05$). Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При выделении группы лиц с признаками МВ получены данные о более частом выявлении эпизодов миграции водителя ритма по предсердиям (МВР) и эктопических предсердных ритмов (табл. 1). Средние значения ЧСС и встречаемость синусовой тахикардии и брадикардии оказались сопоставимы в обеих группах. Можно предположить, что названные нарушения сердечного ритма тесно связаны с вегетативным дисбалансом, столь характерным для лиц с МВ.

Как следует из таблицы 2, продолжительность зубца Р оказалась меньше у лиц с МВ, в то же время продолжительность интервала PQ была несколько выше. Эти различия привели к заметному увеличению длительности сегмента PQ, который оказался достоверно больше у лиц основной группы по сравнению с контрольной ($66,0 \pm 19,4$ vs

Таблица 1

Показатели частоты сердечных сокращений и особенности сердечного ритма на ЭКГ покоя у юношей с марфанидной внешностью

Показатель	МВ 25 – 100%		Контроль 40 – 100%		p
	абс. число	%%	абс. число	%%	
ЧСС/мин	76,7±17,2		74,8±14,5		0,93
Синусовая тахикардия (> 90/мин)	6	24,0	6	15,0	0,51
Синусовая брадикардия (< 60/мин)	3	12,0	8	20,0	0,51
МВР/ эктопический предсердный ритм	3	12,0	0	0	0,05

Таблица 2

Анализ продолжительности зубцов и интервалов ЭКГ у юношей с марфанидной внешностью

Показатель	МВ (n = 25)	Контроль (n = 40)	p
P, мс	80,8±16,1	85,3±13,9	0,25
Интервал PQ, мс	146,8±22,9	139,4±29,7	0,26
Сегмент PQ, мс	66,0±19,4	54,1±18,9	0,005
QRS, мс	83,2±12,8	84,1±12,4	0,11
QT, мс	338,4±40,0	338,8±24,6	0,96
QTc, мс	377,3±32,9	374,6±26,3	0,73
QTc < 350 мс	4 – 16,0%	5 – 12,5%	0,72
QTc > 450 мс	1 – 4%	0	0,38

$54,1 \pm 28,9$ мс, $p = 0,005$). Средняя продолжительность интервала QT также не различалась в анализируемых группах, укорочение и удлинение этого интервала выявлялось с одинаковой частотой.

Следует отметить, что, несмотря на относительно большую продолжительность интервала PQ у лиц с МВ, ни у одного юноши по результатам ЭКГ-покоя не было выявлено АВ-блокады 1-й степени.

Далее мы определили электрические оси векторов деполяризации желудочек (угол α QRS) и реполяризации желудочек (угол α T) во фронтальной плоскости, и оценили разницу между ними (дизаксию). Результаты зависимости величин названных углов представлены в таблице 3.

Из таблицы следует, что для лиц с МВ характерна склонность к вертикальному расположению электрической оси сердца — угол α QRS у юношей основной группы $82,9 \pm 18,5^\circ$, в контрольной $73,3 \pm 22,6^\circ$, $p = 0,06$. Величина дизаксии у лиц с МВ оказалась наибольшей ($37,7 \pm 24,7^\circ$) и достоверно больше по сравнению с группой контроля ($22,8 \pm 16,0^\circ$, $p = 0,009$). Использование порога в 60° позволяет выявлять дизаксию более чем у четверти юношей основной группы, что существенно чаще, нежели в группе контроля (2,5%), $p = 0,004$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, нами оценены основные ЭКГ-характеристики у лиц молодого возраста с признаками МВ. Анализ продолжительности основных зубцов и интервалов не позволил выявить достоверных различий. Следует отметить только относительно большие значения у юношей с МВ сегмента PQ, что при равной продолжительности зубца Р, может рассматриваться как свидетельство большей

Таблица 3

Векторный анализ ЭКГ у юношей с марфANOидной внешностью

Показатель	МВ (n = 25)	Контроль (n = 40)	p
α QRS, °	82,9±18,5	73,3±22,6	0,06
α T, °	55,9±22,6	61,6±21,6	0,31
Средняя дизаксия, °	37,7±24,7	22,8±16,0	0,009
Дизаксия (> 30°)	16 – 64,0%	19 – 47,5%	0,21
Дизаксия (> 60°)	7 – 28,0%	1 – 2,5%	0,004

атриовентрикулярной задержки и склонности к развитию АВ-блокады. Несмотря на отсутствие эпизодов патологического удлинения РQ при записи стандартной ЭКГ, это предположение было подтверждено результатами холтеровского мониторирования ЭКГ, показавшими, что АВ-блокада 1-й степени в течение суток выявляется только у лиц с МВ (39,3% vs 0 % соответственно, p <0,01) [14].

Кроме того, установлено, что для пациентов с МВ характерно более частое выявление эпизодов эктопического предсердного ритма и миграции суправентрикулярного водителя ритма. Такие же результаты о более частом выявлении эктопических наджелудочковых ритмов были получены при анализе записей холтеровского мониторирования таких пациентов [14]. Эти находки могут быть объяснены вегетативной дисфункцией и уменьшением чувствительности синусового узла к вегетативным влияниям [1].

Важными представляются нам также выявленные существенные расхождения осей де- и реполяризации (дизаксия) у лиц с МВ — выраженная дизаксия (более 60°) выявлена преимущественно у юношей с большим числом специфичных костных признаков дизэмбриогенеза. Учитывать столь частое несовпадение электрической оси сердца и вектора реполяризации необходимо при оценке нарушений процессов реполяризации у таких пациентов.

Выводы

1. ЭКГ покоя не позволяет установить существенных особенностей предсердно-желудочкового комплекса у лиц молодого возраста с МВ. Для выявления нарушений ритма и проводимости таким пациентам показано проведение холтеровского мониторирования ЭКГ в течение суток.
2. У четверти юношей с МВ выявляется значительное расхождение направлений про-

цессов деполяризации и реполяризации, что следует учитывать при оценке нарушений процессов реполяризации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимова А. В., Миронов В. А., Гагиев В. В. Е.В. Тарасова, Палабугина П. А., Хусаинова Д. Ф., Таланкина А. А. Особенности клиники и вегетативной регуляции синусового ритма сердца у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2017;14(4):315–324. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-315–324
2. Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Реева С. В., Лунева Е. Б., Парфенова Н. Н., Лобанов М. Ю., Беляева Е. Л., Вютрих Е. В., Тимофеев Е. В., Белоусова Т. И., Бергмане О. А., Зарипов Б. И., Коршунова А. Л., Панкова И. А. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2013;102:38–44.
3. Земцовский Э. В., Тимофеев Е. В., Малев Э. Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017;8(4):6–18. DOI: 10.17816/PED846–18
4. Земцовский Э. В., Парфенова Н. Н., Реева С. В., Малев Э. Г., Лобанов М. Ю., Беляева Е. Л., Вютрих Е. В., Хасанова С. И., Давтян К. Р., Тимофеев Е. В., Пшепий А. Р. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2008;14 (2S-2):63–68.
5. Лунева Е. Б., Малев Э. Г., Коршунова А. Л., Реева С. В., Тимофеев Е. В., Земцовский Э. В. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфANOидной внешностью. Педиатр. 2016; 4 (7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496–101.
6. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Рекомендации (первый пересмотр) Российского кардиологического общества. Российский кардиологический журнал. 2013;99(1S1):1–32.

7. Реева С. В., Малев Э. Г., Панкова И. А., Тимофеев Е. В., Земцовский Э. В. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфанидной внешностью. Российский кардиологический журнал. 2013; 99: 23–27. DOI: 10.15829/1560–4071–2013–1–23–27
8. Реева С. В., Малев Э. Г., Тимофеев Е. В., Панкова И. А., Зарипов Б. И., Белоусова Т. И., Земцовский Э. В. Вегетативная дисфункция и нарушения реполяризации на ЭКГ покоя и нагрузки у лиц молодого возраста с марфанидной внешностью и пролапсом митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2015;123:84–88. DOI: 10.15829/1560–4071–2015–07–84–88
9. Тимофеев Е. В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста [Диссертация]. СПб. 2011:169 с.
10. Тимофеев Е. В., Белоусова Т. И., Вютрих Е. В., Земцовский Э. В., Ольховик А. Ю. Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфанидной внешностью. Педиатр.2017;8(6):42–49. DOI: 10.17816/PED8642–49
11. Тимофеев Е. В., Зарипов Б. И., Лобанов М. Ю., Малев Э. Г., Вютрих Е. В., Бергмане О. А., Земцовский Э. В. Долихостеномелия как критерий диагностики марфанидной внешности. Трансляционная медицина. 2013;21:62–69.
12. Тимофеев Е. В., Зарипов Б. И., Малев Э. Г., Земцовский Э. В. Алгоритм диагностики марфанидной внешности и морфофункциональные особенности сердца при этом диспластическом фенотипе. Педиатр. 2017;8(2):24–31. DOI: 10.17816/PED8224–31.
13. Тимофеев Е. В., Земцовский Э. В. Особенности регуляции сердечного ритма у лиц молодого возраста с марфанидной внешностью. Медицина: теория и практика. 2018;3(2):26–34.
14. Тимофеев Е. В., Земцовский Э. В., Реева С. В. Нарушения ритма сердца и их предикторы у пациентов молодого возраста с марфанидной внешностью. Педиатр. 2019;10(2):37–46. DOI: 10.17816/PED10237–46.
15. Тимофеев Е. В., Малев Э. Г., Земцовский Э. В. Систолическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфанидной внешностью Кардиология. 2018;58(S4):29–36. DOI: 10.18087/cardio. 2435.
16. Тимофеев Е. В., Реева С. В., Лобанов М. Ю., Земцовский Э. В. Марфанидная внешность как предиктор нарушений сердечного ритма у лиц различных возрастных групп. Терапия. 2018;6 (24):84–90. DOI: 10.18565/Терапия.2018;6[24]84–90.
17. Тимофеев Е. В., Малев Э. Г., Лунева Е. В., Земцовский Э. В. Активность трансформирующего фактора роста-β у лиц молодого возраста с марфанидной внешностью. Педиатр. 2019; 10(1):49–56. DOI: 10.17816/PED10149–56.
1. Akimova A. V., Mironov V. A., Gagiev V. V. Tarasova E. V., Palabugina P. A., Husainova D. F., Talankina A. A. Osobennosti kliniki i vegetativnoj reguliacii sinuso-vogo ritma serdca u lic s nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani [Peculiarities of vegetative regulation of clinics and sinus arrhythmia in patients with connective tissue dysplasia]. Vestnik Ural'skoj medicinskoy akademicheskoy nauki. 2017;14(4):315–324. (in Russian)
2. Zemtsovsky E. V., Malev E. G., Reeva S. V., Luneva E. B., Parfenova N. N., Lobanov M. Yu., Belyaeva E. L., Vutrih E. V., Timofeev E. V., Belousova T. I., Bergmane O. A., Zaripov B. I., Korshunova A. L., Pankova I. A. Diagnostika nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani. Itogi i perspektivy [Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013;102:38–44. (in Russian)
3. Zemtsovsky E. V., Timofeev E. V., Malev E. G. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. kakaya iz dvuh dejstvuyushchih nacional'nyh rekomendacij predpochtitel'na? [Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable?]. Pediatr.2017;8(4):6–18. DOI: 10.17816/PED846–18. (in Russian)
4. Zemtsovsky E. V., Parfenova N. N., Reeva S. V., Malev E. G., Lobanov M. Yu., Belyaeva E. L., Vutrih E. V., Khasanova S. I., Davtyan K. R., Timofeev E. V., Pshepij A. R. Vozrastnye aspekty problemy diagnostiki nasledstvennyh narushenij struktury i funkciij soedinitel'noj tkani [Age-specific aspects of the problem of diagnostics of hereditary structure and functions of the connective tissue]. Arterial'naya gipertenzija. 2008;14 (2S-2):63–68. (in Russian)
5. Luneva E. B., Malev E. G., Korshunova A. L., Reeva S. V., Timofeev E. V., Zemtsovsky E. V. Proyavleniya kardiomiopatii u pacientov s sindromom Marfan i marfanoidnoj vneshnostyu [Manifestation of cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus]. Pediatr. 2016; 4 (7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496–101. (in Russian).
6. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rekomendacii (pervyj peresmotr) Rossijskogo kardiologicheskogo obshchestva [Hereditary connective tissue disorders. Recommendations of the Russian society of cardiology. First revision]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013;99(1S1):1–32. (in Russian)
7. Reeva S. V., Malev E. G., Pankova I. A., Timofeev E. V., Zemtsovsky E. V. Vegetativnaya disfunkciya u lic molodogo vozrasta s prolapsom mitral'nogo klapana i marfanoidnoj vneshnostyu [Autonomous dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and Marfanoid habitus]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 99: 23–27. (in Russian)

REFERENCES

8. Reeva S. V., Malev E. G., Timofeev E. V., Pankova I. A., Zaripov B. I., Belousova T. I., Zemtsovsky E. V. Vegetativnaya disfunkciya i narusheniya repolyarizacii na EHKG pokoya i nagruzki u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu i prolapsom mitral'nogo klapana [Vegetative dysfunction and repolarization disorders on resting ECG and in exertion in younger persons with marfanoid phenotype and mitral valve prolapse]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2015;123:84–88. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-07-84-88. (in Russian)
9. Timofeev E. V. Rasprostrannost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ih vzaimosvyaz' s osobennostyami serdechnogo ritma u lic molodogo vozrasta [The prevalence of Dysplastic syndromes and phenotypes and their relationship with the characteristics of the cardiac rhythm in young age] [Disertation]. SPb. 2011:169. (in Russian)
10. Timofeev E. V., Belousova T. I., Vutrih E. V., Zemtsovsky E. V. Olhovik A. Yu. Mineral'naya plotnost' kostnoj tkani i laboratornye markery kostnogo metabolizma u molodyh muzhchin s marfanoidnoj vneshnost'yu [Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus]. Pediatr. 2017;8(6):42–49. (in Russian)
11. Timofeev E. V., Zaripov B. I., Lobanov M. Y., Malev E. G., Vutrih E. V., Bergmane O. A., Zemtsovsky E. V. Dolihostenomeliya kak kriterij diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti [Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus] Translyacionnaya medicina. 2013;21:62–69. (in Russian)
12. Timofeev E. V., Zaripov B. I., Malev E. G., Zemtsovsky E. V. Algoritm diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti i morfofunktional'nye osobennosti serdca pri ehtom displasticheskem fenotipe [A marfanoid habitus diagnostics' algorithm and morfofunctional heart singularities relevant to this dysplastic phenotype]. Pediatr. 2017;8(2):24–31. DOI: 10.17816/PED8224-31. (in Russian)
13. Timofeev E. V., Zemtsovsky E. V. Osobennosti reguljaci serdechnogo ritma u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu. [Features of the regulation of cardiac rhythm in young age with marfanoid habitus]. Medicina: teoriya i praktika. 2018;3(2):26–34.
14. Timofeev E. V., Zemtsovsky E. V., Reeva S. V. Narusheniya ritma serdca i ih prediktory u pacientov molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu [Cardiac arrhythmias and predictors in patients of young age with marfanoid habitus]. Pediatr. 2019;10(2):37–46.
15. Timofeev E. V., Malev E. G., Zemtsovsky E. V. Sistolicheskaya disfunkciya LZH u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu [Left ventricular systolic dysfunction in young subjects with marfanoid habitus]. Kardiologiya. 2018;58(S4):29–36. (in Russian).
16. Timofeev E. V., Reeva S. V., Lobanov M. Yu., Zemtsovsky E. V. Marfanoidnaya vneshnost' kak prediktor narushenij serdechnogo ritma u lic razlichnyh vozrastnyh grupp [Marfanoid habitus as a predictor of cardiac arrhythmias in Persons of different age groups]. Terapiya. 2018;6 (24):84–90.
17. Timofeev E. V., Malev E. G., Luneva E. B., Zemtsovsky E. V. Aktivnost' transformiruyushchego faktora rosta- β u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu [The activity of transforming growth factor- β in young age with marfanoid habitus]. Pediatr. 2019; 10(1):49–56.

УДК 616.12-008.46; 616-036.11; 616-053.9; 615.035.1; 612.176.2

MYOCARDIAL CYTOPROTECTION IN TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS OF AN OLDER AGE GROUP

Zotov Dmitry Dmitrievich, Sizov Alexey Viktorovich, Dzeranova Natalya Yakovlevna

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2.

Contact Information: Zotov Dmitry Dmitrievich — MD, associate professor of the department of faculty therapy named after professors V.A. Waldman. E-mail: ddzotov@mail.ru

SUMMARY. One of the relevant approaches to the medical treatment of coronary heart disease and heart failure is metabolic therapy, or myocardial cytoprotection, that is, the use of drugs that optimize the energy metabolism of myocardial cells. The most studied metabolic drug is trimetazidine, whose efficacy in the treatment of cardiovascular diseases has been proven in numerous multicenter studies and meta-analyses, which allowed, in accordance with European and national recommendations for the diagnosis and treatment of coronary heart disease and heart failure, to include this drug among the recommended use for this pathology. It was shown that trimetazidine, used in combination with the classical “hemodynamic” drugs, significantly reduces the clinical severity of angina pectoris and heart failure, significantly increases exercise tolerance, and significantly reduces the doses of simultaneously prescribed medications, thereby reducing the severity of their side effects. All this is especially true when it comes to the treatment of polymorbid patients of the elderly and senile, for whom the safety of therapy is one of the main problems. In a number of studies carried out in recent years, the positive effect of trimetazidine on the prognosis and life expectancy of patients with cardiovascular disease has been proven. This opens up a new page in the study and practical use of this drug.

KEY WORDS: myocardial cytoprotection; coronary heart disease; heart failure; metabolic myocardial remodeling; exercise tolerance; effect on prognosis.

МИОКАРДИАЛЬНАЯ ЦИТОПРОТЕКЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

Зотов Дмитрий Дмитриевич, Сизов Алексей Викторович, Дзеранова Наталья Яковлевна

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Контактная информация: Зотов Дмитрий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: ddzotov@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Одним из актуальных подходов к медикаментозной терапии ИБС и сердечной недостаточности является метаболическая терапия, или миокардиальная цитопroteкция, то есть использование препаратов, оптимизирующих энергетический метаболизм миокардиальных клеток. Наиболее изученным метаболическим препаратом является на сегодня триметазидин, эффективность которого в лечении сердечно-сосудистых заболеваний доказана в многочисленных многоцентровых исследованиях и метаанализах, что позволило, в соответствии с европейскими и национальными рекомендациями по диагностике и лечению ИБС и ХСН, включить этот препарат в число рекомендуемых к использованию при данной патологии. Показано, что триметазидин, применяемый в комплексе с классическими «гемодинамическими» препаратами, существенно уменьшает клиническую тяжесть стенокардии и сердечной недостаточности, достоверно повышает толерантность к физической нагрузке, позволяет значительно снизить дозы одновременно назначаемых медикаментов,

уменьшая тем самым выраженность их побочных эффектов. Все это особенно актуально, когда речь идет о лечении полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста, для которых проблема безопасности терапии является одной из основных. В ряде исследований, выполненных в последние годы, было доказано положительное влияние триметазидина на прогноз и продолжительность жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Это открывает новую страницу в изучении и практическом применении этого препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миокардиальная цитопротекция; ишемическая болезнь сердца; сердечная недостаточность; метаболическое ремоделирование миокарда; толерантность к физической нагрузке; влияние на прогноз.

Сердечно-сосудистая патология на протяжении нескольких десятилетий остается основной медико-социальной проблемой в экономически развитых странах мира. Росту ее актуальности способствует процесс постепенного старения населения: ежегодно количество людей в возрасте старше 75 лет увеличивается на Земле на 2,4%. Именно в старших возрастных группах сердечно-сосудистая патология, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой среди лиц старше 70 лет достигает 80%, являются основной причиной заболеваемости, госпитализаций и смертности [1].

Клинические проявления ИБС и ХСН имеют у лиц старческого возраста ряд особенностей [4]: реже возникают классические приступы стенокардии напряжения, чаще регистрируются атипичные болевые эпизоды и безболевая ишемия миокарда; в связи с возрастным ограничением физической активности пациенты реже жалуются на одышку и сердцебиение, преобладают неспецифические жалобы на слабость, утомляемость, нарушения сна и аппетита, наблюдаются когнитивные и эмоциональные нарушения.

Для пожилых пациентов характерна полиморбидность, в связи с чем ИБС и ХСН обычно протекают на фоне сосудистых поражений головного мозга, сахарного диабета, бронхолегочной и желудочно-кишечной патологии, нарушений функции почек и печени. Это накладывает отпечаток на фармакокинетику лекарственных препаратов, замедляя их метаболизм и выведение из организма, а стало быть — повышая вероятность побочных эффектов лекарственной терапии.

Современная стратегия лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями направлена на модификацию факторов риска, улучшение качества жизни и прогноза пациентов [6]. Медикаментозная терапия ИБС базируется прежде всего на использовании

«классических» антиангинальных препаратов (бета-адреноблокаторов, нитратов, блокаторов медленных кальциевых каналов и т.п.). В лечении ХСН используются лекарственные средства, подавляющие гиперактивацию симпато-адреналовой (бета-блокаторы) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов), диуретики, инотропные препараты, а в самое последнее время — сакубитрил, подавляющий деградацию натрийуретических пептидов [5]. Все перечисленные группы препаратов обладают отчетливым гемодинамическим эффектом, то есть оказывают свой лечебный эффект, влияя на показатели центральной гемодинамики, АД и ЧСС.

Следует, однако, отметить, что использование всего арсенала перечисленных средств, равно как и все шире применяемых хирургических методов реваскуляризации миокарда, не всегда приводит к устойчивому положительному эффекту. Кроме того у лиц пожилого и старческого возраста назначение гемодинамических средств в адекватных дозах нередко влечет за собой побочные эффекты (гипотонию, брадикардию), что не позволяет обеспечить надлежащий контроль стенокардии и ХСН, применение же хирургических методов лечения зачастую невозможно из-за сопутствующих заболеваний и высокого риска интраоперационных осложнений. Перечисленные обстоятельства делают необходимым выбор для пациентов старшей возрастной группы таких терапевтических подходов, которые сочетали бы в себе достаточную клиническую эффективность и высокую безопасность. К таковым относится использование медикаментов, действующих на энергетический метаболизм миокардиальной клетки и получивших название метаболических препаратов, или миокардиальных цитопротекторов.

История использования метаболических препаратов насчитывает несколько десятиле-

тий. В 1962 г. Sodi-Pallares предложил использовать «поляризующую» глюкозо-инсулино-калиевую смесь [10], внутривенное введение которой при инфаркте миокарда и сердечных аритмиях должно было увеличивать поступление в миокардиальную клетку глюкозы и калия, улучшать метаболические процессы в ишемизированном миокарде. Впоследствии предпринимались многочисленные попытки использования «макроэргических субстратов» и их предшественников (АТФ, АМФ, фосфокреатинина, инозина), компонентов дыхательной цепи (цитохрома С), антиоксидантов. Клиническая эффективность этих медикаментов часто оказывалась весьма скромной.

Лишь в 90-х годах прошлого века сформировалась внятная концепция нарушений метаболизма миокарда при острой ишемии, а также в условиях развертывания ишемического каскада (с развитием явлений оглушенности и гибернации миокарда) и формирования ишемического ремоделирования сердца, что позволило вести более целенаправленный поиск эффективных метаболических препаратов.

Было показано, что функционирующий в условиях адекватного кровоснабжения миокард в состоянии покоя до 80% энергии получает за счет бета-окисления свободных жирных кислот (ЖК), а остальные 20% — за счет метаболизма глюкозы и лактата [18]. Такой путь энергообразования является оптимальным с точки зрения валового количества образующихся энергетических продуктов (АТФ и фосфокреатинина), но он весьма кислородозатратен. Синтез АТФ за счет окисления глюкозы менее производителен, но более экономичен с точки зрения потребности в кислороде: одна молекула кислорода, окисляя ЖК, позволяет получить 5,5 молекул АТФ, а в ходе аэробного гликолиза — 6,3 молекулы АТФ, что на 15% больше.

При физических нагрузках в здоровом сердце мобилизуются метаболические резервы: увеличивается поглощение и окисление глюкозы и лактата без изменения метabolизма ЖК до момента достижения аэробного порога, при превышении которого активизируется анаэробный гликолиз.

В условиях ишемии миокарда происходит снижение базального уровня окисления глюкозы и повышение использования ЖК, что в частности связано с подавлением метаболизма пирувата. Ишемизированный миокард прекращает потреблять и начинает продуцировать лактат, накопление которого в кардио-

миоцитах ведет к ацидозу, что нарушает процесс утилизации энергии, высвобождающейся при распаде АТФ, способствует внутриклеточному накоплению кальция. Усиливающийся в условиях ишемии дисбаланс между окислением глюкозы и ЖК и повышение концентрации последних в ишемизированной зоне являются факторами реперfusionного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма сердца [9, 29].

Существенные нарушения энергетического метаболизма наблюдаются в миокарде при ХСН, при которой сердце образно характеризуют как «мотор без топлива» [9]. Снижение митохондриальной продукции АТФ, особенно значимое в условиях повышающей потребность в энергии гиперсимпатикотонии, объясняют дефицитом окисления глюкозы и пирувата. В основе этого может лежать формирующаяся при ХСН инсулинорезистентность миокарда (что особенно актуально для пациентов с нарушениями углеводного обмена и диабетом), а также снижение экспрессии генов, связанных с гликолизом и окислением глюкозы [22]. Избыточная циркуляция ЖК, их накопление (наряду с триглицеридами) в миокарде, повышенная продукция кетоновых тел, сравнительно низкая энергетическая эффективность окисления ЖК в митохондриях — все эти компоненты «метаболического ремоделирования» [39] ведут в конечном итоге к изменениям функционирования и воспроизведения субклеточных структур миокарда, его анатомическому ремоделированию, прогрессированию явлений систолической и диастолической дисфункции сердечной мышцы.

Современные миокардиальные цитопротекторы — это препараты различной химической структуры, действие которых направлено на модификацию энергетического метаболизма, оптимизацию процессов образования и расходования энергии, коррекцию функции дыхательной цепи, нормализацию баланса между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, что повышает эффективность использования кислорода в условиях гипоксии, улучшает способность миокарда перенести ишемию и препятствует формированию «метаболического ремоделирования» [29].

Используемые ныне метаболические препараты достигают этих целей разными путями: триметазидин, ранолазин и пергексилин подавляют бета-окисление ЖК, переводя метаболизм миокардиальной клетки на более

выгодный путь окисления глюкозы; мельдоний (милдронат) тормозит транспорт ЖК в митохондрии, мексидол стимулирует окисление глюкозы по альтернативному пентозофосфатному пути; коэнзим Q10 стимулирует цитохромную цепь.

Несколько новых метаболических препаратов находятся сегодня на стадии предварительных экспериментальных исследований и еще не внедрены в клиническую практику. Среди них — дихлорацетат (ингибитор киназы пируватдегидрогеназы), способный непосредственно усиливать окисление глюкозы; ингибиторы малонил-КоА-декарбоксилазы, снижающие поглощение ЖК; этоксимир — ингибитор фермента карнитинпальмитолтрансферазы-1, контролирующего доступ длинноцепочечных жирных кислот к митохондриальному сайту бета-окисления [22].

Наиболее изученным из используемых ныне цитопротекторов является триметазидин (Тр). Он стал первым из метаболических препаратов, рекомендованным Европейским обществом кардиологов (2006), а также экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (2008) в качестве антиангионального средства для лечения больных стабильной стенокардией. Вошедший в клиническую практику около 30 лет назад, Тр переживал как периоды всеобщего интереса и увлечения, так и моменты скептического к себе отношения. В последние годы сформировалась объективная, взвешенная оценка его эффектов и возможностей и вновь наметилась тенденция к расширению сферы его применения. Это нашло отражение в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению стабильной ИБС, 2013 [7] и сердечной недостаточности, 2016 [8], а также в Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности, 2018 [5], вводящих Тр в круг препаратов, используемых в комплексной терапии стенокардии и ХСН.

Фармакологический эффект Тр основан на том, что он тормозит бета-окисление жирных кислот в митохондриях, блокируя фермент 3-кетоацил-КоА-тиолазу, что сопровождается относительным возрастанием роли окисления глюкозы [26]. Замена субстрата приводит к более эффективному использованию кислорода и, как следствие, к более адекватному энергетическому обеспечению функционирующего миокарда.

Препарат уменьшает внутриклеточный ацидоз и ограничивает накопление Na^+ и Ca^{2+} , ускоряет обновление мембранных фосфоли-

пидов, что определяет его мембраностабилизирующие свойства. Показано антиоксидантное действие Тр, вследствие чего уменьшается повреждение клеточных мембран. Препарат понижает уровень миграции нейтрофилов в ишемизированных и реперфузируемых тканях сердца, что уменьшает аутоиммунное повреждение миокарда, нормализует эндотелиальную функцию. Это обеспечивает защиту миокарда от некроза и апоптоза [3, 22].

На экспериментальных моделях с использованием лабораторных животных было показано, что применение Тр способно ограничивать прогрессирование миокардиального фиброза и гипертрофии миокарда, индуцированных увеличенной постнагрузкой [41], предупреждать нарушения сократимости миокарда и его ремоделирование, уменьшать уровень МНУП у крыс с ХСН [19]. В более поздних модельных исследованиях Sentürk (2014) и Liu (2015) было продемонстрировано протективное влияние Тр на миокард, проявившееся в уменьшении апоптоза кардиомиоцитов в условиях индукции ишемии у экспериментальных животных [28, 36]. Было показано, что Тр также оказывает благоприятное воздействие на энергетический метаболизм скелетных мышц и головного мозга [17].

Клинические эффекты Тр были подробно изучены на основе принципов доказательной медицины. Так, уже в 1994 г. в исследовании TEMS [15] было показано, что у больных стабильной стенокардией Тр, подобно пропранололу, увеличивает продолжительность дозированной физической нагрузки и время развития депрессии ST на 1 мм, причем различия в выраженности этих эффектов у двух препаратов были недостоверными.

A.P. Michaelides et al. [31] показали, что добавление Тр (60 мг/сут) к стандартной терапии пропранололом даже в большей степени, чем добавление изосорбida динитрата (30 мг/сут), уменьшает частоту приступов стенокардии и потребность в короткодействующих нитратах. E. Sellier и соавт. [35] randomизировали 223 больных стабильной стенокардией на получение атенолола с плацебо или комбинации атенолола с триметазидином замедленного высвобождения: во второй группе было отмечено достоверное увеличение продолжительности нагрузки до возникновения ангиональных болей и появления депрессии сегмента ST на 1 мм. Даже в такой специфической группе пациентов, как больные ИБС, перенесшие реваскуляризацию миокарда, Тр

достоверно снижал частоту приступов стенокардии и улучшал переносимость дозированной нагрузки [40].

В крупном исследовании TRIMPOL I (700 пациентов) спустя 4 недели терапии Тр было достигнуто существенное улучшение переносимости физической нагрузки по данным велоэргометрии, снижение частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине. Особенно существенными были эти изменения в подгруппе пациентов, страдавших СД 2 типа [37]. Аналогичные результаты были получены в исследовании TRIMPOL II (426 пациентов), в котором на 4 и 12 неделях терапии оценивалась эффективность комбинации «Тр + метопролол» в сравнении с «метопролол + плацебо» [38].

Значительное число выполненных к первому десятилетию XXI века работ по изучению эффективности Тр при стенокардии позволило провести ряд информативных мetaанализов данных, полученных в этих исследованиях. Мetaанализ A. Ciapponi et al. (2005), обобщил данные 23 исследований, включавших сведения о 1378 пациентах с ИБС: Тр в сравнении с плацебо достоверно (почти на 1 мин) увеличивал общее время дозированной нагрузки, время до появления приступа стенокардии и стандартной депрессии ST, а кроме того — значимо снижал частоту приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине [13].

Аналогичные данные были получены N. Danchin et al. [14], опубликовавшими данные мetaанализа, включавшего результаты 218 слепых рандомизированных контролируемых исследований (19208 пациентов), проводившихся с 1966 по 2010 гг. Авторы показали, что Тр по клинической эффективности не уступает другим антиангинальным препаратам, не снижающим ЧСС, то есть пролонгированным нитратам, дигидропиридиновым антагонистам кальция, ранолазину и никорандилу, что делает его конкурентноспособным препаратом второй линии для лечения стабильной стенокардии.

Более поздний мetaанализ Peng et al. (2014), обобщивший данные 13 рандомизированных исследований триметазидина МВ при стабильной стенокардии напряжения, подтвердил, что применение этого препарата достоверно снижает недельное число приступов стенокардии, уменьшает использование нитроглицерина, повышает толерантность к нагрузке при применении в комплексе с обычной антиангинальной терапией [33].

В 2015 г. в России был принят Консенсус экспертов о роли и месте оригинального триметазидина (предуктала ОД) в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца [2]. По результатам 266 randomized клинических исследований, включавших 22 955 пациентов с ИБС и четырех их мetaанализов сделаны следующие выводы:

- Антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина не отличается от эффективности других антиангинальных препаратов
- Применение триметазидина в комбинации с антиангинальными гемодинамическими препаратами (в особенности — с бета-блокаторами) отчетливо увеличивает антиангинальную и антиишемическую эффективность терапии, в частности снижает частоту приступов стенокардии на 40–70%.
- Антиангинальная и антиишемическая эффективность комбинации β-АБ с триметазидином достоверно выше, чем комбинации β-АБ с пролонгированными нитратами
- Принципиальным отличием триметазидина от других антиангинальных препаратов является его безопасность, обусловленная отсутствием значимого влияния на гемодинамические (АД, ЧСС), электрофизиологические и биохимические параметры.

Немало исследований было посвящено изучению влияния терапии Тр на клинические проявления хронической сердечной недостаточности. Уже в 1990 г. L. Brottier et al. продемонстрировали явное по сравнению с плацебо уменьшение выраженности симптомов ишемической кардиомиопатии при добавлении Тр к стандартной терапии: по окончании курса Тр фракция изгнания (ФИ) левого желудочка в группе Тр оказалась достоверно выше по сравнению с таковой у пациентов, не получавших этого препарата [12].

В уникальном исследовании R. Bellardinelli и A. Purcaro (2001) эффективность Тр оценивалась методом парных ЭхоКГ-стресс-тестов с добутамином у пациентов с ишемической кардиопатией (ФИ <38%). Было показано, что двухмесячное лечение Тр (в дополнение к стандартной терапии) привело к достоверному улучшению сократимости 99 из 179 оцененных сегментов миокарда левого желудочка (суммарно +30,3% по сравнению с исходной величиной), а также к существенному

увеличению ФИ (+14%) и улучшению параметров, характеризующих переносимость физических нагрузок [11].

Rosano G.M. et al. [34] показали, что лечение Тр уменьшает клиническую тяжесть ХСН у пациентов ИБС с сопутствующим СД, снижая относительную долю пациентов с III и IV функциональными классами. В работе Di Napoli P. et al. (2007), наблюдавших больных с ХСН в течение 48 месяцев, было установлено, что в группе, получавшей все это время Тр, наблюдалась устойчивая тенденция к увеличению ФИ левого желудочка, прирост которой к концу наблюдения составил 5%, в то время как в группе контроля наблюдалось ее снижение на 5%, так что разница в значениях этого показателя через 4 года наблюдения составила 10%. В группе Тр были также отмечены достоверный прирост показателя теста 6-минутной ходьбы, постепенное уменьшение функционального класса ХСН, а также снижение концентрации мозгового натрийуретического пептида в крови [16].

Масштабный метаанализ Gao D., et al. (2011) продемонстрировал достоверный прирост ФИ у пациентов, длительное время лечившихся Тр (в среднем — на 7,5%). Интересно отметить, что такая тенденция наблюдалась не только у пациентов с ишемической природой ХСН (+7,4%), но и в группе больных с неишемической кардиопатией (+8,7%). Было показано, что лечение Тр не только уменьшает функциональный класс ХСН, но и снижает частоту госпитализаций и общую смертность [21].

Метаанализ L. Zhang et al., опубликованный в 2012 г. (884 пациента с ФИ < 40%, участвовавшие в 16 крупных рандомизированных исследованиях), показал, что применение Тр у больных с ХСН уменьшает частоту госпитализаций «по сердечным причинам», а также улучшает клиническое течение заболевания: повышает ФИ (в среднем на 6,46%), и увеличивает время нагрузки (+63,75 с), снижает функциональный класс ХСН (−0,57), уменьшает размеры левого желудочка и концентрацию мозгового натрийуретического пептида в крови (−203,4 пг/мл). Было отмечено, что описанные эффекты были более выражены у лиц женского пола [42].

Аналогичные выводы делают X. Zhou и J. Chen (2014), проанализировавшие 19 рандомизированных исследований, в которых участвовало 994 больных ХСН [43].

Таким образом, накоплено достаточно фактов, чтобы утверждать, что длительное применение Тр у лиц с ХСН, обусловленной

ишемической (и неишемической?) кардиопатией, способствует существенному клиническому улучшению в этой группе больных. Это послужило основанием для включения Тр в число препаратов, используемых в комплексной терапии сердечной недостаточности, упоминаемых в Рекомендациях Европейского общества кардиологов [8] и Российской национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [5].

В ряде исследований изучалось влияние Тр на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование METRO (2009) продемонстрировало зависимость прогноза выживания пациентов после инфаркта миокарда от предшествующей антиангинальной терапии: оказалось, что Тр даже в большей степени, чем гемодинамические препараты и никорандил, улучшает выживаемость таких больных [24].

Опубликованные в 2012 г. данные корейского регистра больных острым инфарктом миокарда (9909 пациентов) показали высокодостоверное (−69% в течение 12 месяцев наблюдения) снижение частоты комбинированной конечной точки (смерть + инфаркт + инсульт + реваскуляризация) в группе пациентов, у которых к стандартной терапии был добавлен Тр [25].

По данным G. Fragasso et al. [20], обобщивших результаты 5-летнего наблюдения за 669 пациентами с ИБС, получавшими Тр против плацебо, в группе лечения достоверно снижалась как общая (−11,4%), так и сердечно-сосудистая смертность (−8,7%), а также частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии (−10,4%).

S. Grajek и M. Michalak (2015) представили мета-анализ трех исследований, оценивающий влияние Тр на смертность от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью: 164 из 326 включенных в анализ пациентов в дополнение к стандартной фармакологической терапии сердечной недостаточности получали Тр, 162 составили группу контроля. Результаты вновь показали значительное снижение смертности от всех причин среди пациентов с сердечной недостаточностью, получавших Тр [23].

Приведенные выше сведения внушают обоснованные надежды на то, что в обозримом будущем удастся доказать благоприятное влияние Тр не только на клинические проявления ИБС и ХСН, но и на прогноз и продолжительность жизни пациентов, длительно получающих этот препарат в дополнение к базовой терапии.

Специальные многоцентровые исследования были посвящены использованию Тр в лечении пациентов пожилого и старческого возраста (TRIMPOL I, TIGER); они убедительно продемонстрировали его эффективность в контроле проявлений ИБС и ХСН у таких лиц [27, 37]. Тр, улучшающий метаболизм глюкозы, был особенно эффективен при сочетании ИБС и сахарного диабета, что нередко наблюдается у гериатрических пациентов. Было показано, что применение этого препарата существенно улучшает качество жизни больных старшей возрастной группы [30].

В проведенных исследованиях была подтверждена безопасность и хорошая переносимость Тр. Частота его побочных эффектов не превышала 1–2%, обычно это были аллергические реакции, головная боль, гастралгия и другие проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, редко — экстрапирамидные нарушения. В связи с тем, что фармакологические эффекты Тр не связаны с влиянием на гемодинамику, его применение не увеличивало риск развития артериальной гипотензии, брадикардии, нарушений проводимости, поэтому он мог успешно использоваться в лечении пожилых пациентов, часто подверженных перечисленным явлениям [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миокардиальная цитопротекция, и в частности — применение триметазидина, остается одним из актуальных направлений в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов разных возрастных групп, в том числе — у лиц пожилого и старческого возраста. Эффективная и хорошо переносимая метаболическая терапия не только обеспечивает адекватный контроль клинической симптоматики ИБС и ХСН, но и улучшает качество жизни, а возможно — и прогноз этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Агеев Ф. Т., Беленков Ю. Н., Фомин И. В. И распространность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА—ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006; 7(1): 112–115.
- Аронов Д. М. Консенсус экспертов о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (4):256–260.
- Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Багатырова К.М., Снеткова А.А., Ялымов А.А. Терапевтическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца. РМЖ. 2012; 11:548–554.
- Пристром М.С., Сухих Ж.Л., Семененков И. И. Особенности клиники и диагностики ишемической болезни сердца в гериатрической практике. Медицинские новости. 2003; 6: 24–30.
- Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (6S).
- Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6), Приложение 4.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal. 2013; 34:2949–3003.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016; 37 (27):2129–2200.
- Abbey Steggall, Ify R. Mordi, andChim C. Lang. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Heart Failure. Diseases. 2017 Jun; 5(2): 14.
- Apstein CS, Opie LH. Glucose-insulin-potassium (GIK) for acute myocardial infarction: a negative study with a positive value. Cardiovasc Drugs Ther. 1999 May;13(3): 185–9.
- Bellardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2001;22: 2164—70.
- Brottier L., Barat J.L., Combe C. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J. 1990;11: 207—12.
- Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005, Issue 4. Art. No.: CD003614.
- Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko O. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. J. Cardiology. 2011; 120: 59–72.
- Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: A new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. Br J Clin Pharmacol. 1994; 37:279–288.

16. Di Napoli P, Di Giovannini P, Gaeta M. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 50:585–589.
17. Ferraro E, Giammarioli AM, Caldarola S. The metabolic modulator trimetazidine triggers autophagy and counteracts stress-induced atrophy in skeletal muscle myotubes. *FEBS J.* 2013;280:5094–5108.
18. Fillmore N., Mori J., Lopaschuk G. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol.* 2014;171: 2080–2090.
19. Fragasso G., Salerno A., Lattuada G. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. *Heart.* 2011;97:1495–1500.
20. Fragasso G., Rosano G., Baek S.H. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicenter retrospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2013;163:320–325.
21. Gao D., Ning N., Niu X. et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011;97:278–286.
22. Guarini G., Huqi A., Morrone D., Francesca P. Giuseppina Capozza, Mario Marzilli. Trimetazidine and Other Metabolic Modifiers. *Eur Cardiol.* 2018 Dec; 13(2): 104–111.
23. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology.* 2015;131:22–29.
24. Iyengar SS1, Rosano GM. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009; 9(5):293–7.
25. Jeongsu Kim, Dong Chul Han, Chang Bae Son. KAMIR register data. *Circulation.* WCC 2012:195 (Abstract).
26. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res.* 2000; 86: 580–8.
27. Kolbel F, Bada V. Trimetazidine in geriatric patients with stable angina pectoris: the tiger study. *Int J Clin Pract.* 2003; 57: 867–870.
28. Liu YC, Li L, Su Q. Trimetazidine pretreatment inhibits myocardial apoptosis and improves cardiac function in a Swine model of coronary microembolization. *Cardiology.* 2015; 130(2): 130–6.
29. Lopatin Y. Metabolic Therapy in Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2015 Oct; 1(2): 112–117.
30. Marazzi G, Gebara O, Vitale C. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Adv Ther.* 2009; 26: 455–61.
31. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K. Anti-anginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest.* 1997; 13:8–14.
32. Milinković I, Rosano G., Lopatin Y., Seferović P. The Role of Ivabradine and Trimetazidine in the New ESC HF Guidelines. *Card Fail Rev.* 2016; 2(2): 123–129.
33. Peng S, Zhao M, Wan J. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2014; 177(3): 780–5.
34. Rosano G.M., Vitale C., Sposato B. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol.* 2003; 2:16–24.
35. Sellier P., Broustet J.P. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2003;3(5):361—9.
36. Sentürk T, Qavun S, Avci B. Effective inhibition of cardiomyocyte apoptosis through the combination of trimetazidine and N-acetylcysteine in a rat model of myocardial ischemia and reperfusion injury. *Atherosclerosis.* 2014; 237(2): 760–6.
37. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. The antiischemic effects and tolerance of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999;13(3): 217–22.
38. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. *Eur Heart J.* 2001;22:2267—74.
39. Van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? *Cardiovasc Res.* 2004;61(2):218–226.
40. W. Ruz'yllo, H. Szwed, Z. Sadowski. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the Trimpol II study. *Current Medical Research and Opinion.* 2004, 20 (9):1447–1454.
41. Xuehui Liu, Yingli Gai, Fei Liu, Wei Gao, Youyi Zhang, Ming Xu, Zhaoping Li. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway. *Cardiovascular Research.* 2010; 88:150–158.
42. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:913–922.
43. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *pLoS One.* 2014; 9(5): e94660.

REFERENCES

1. Ageev F. T., Belenkov Yu. N., Fomin I. V. I Rasprostranennost' hroniceskoy serdechnoj nedostatochnosti v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii -danne EPOHA-HSN. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2006; 7(1): 112–115.
2. Aronov D. M. Konsensus ekspertov o roli i meste miokardial'nogo citoprotektora trimetazidina v terapii bol'nyh s hroniceskimi formami ishemicheskoy bolezni serdca. Serdečie: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej. 2015;14 (4):256–260.
3. Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Bagatyrova K.M., Snetkova A.A., Yalymov A.A. Terapevticheskaya effektivnost' trimetazidina u bol'nyh ishemicheskoy bolezn'yu serdca. RMZh. 2012; 11:548–554.
4. Pristrom M.S., Suhih Zh.L., Semenenkov I. I. Osobennosti kliniki i diagnostiki ishemicheskoy bolezni serdca v geriatriceskoy praktike. Medicinskie novosti. 2003; 6: 24–30.
5. Klinicheskie rekomendacii OSSN — RKO — RN-MOT. Serdechnaya nedostatochnost': hroniceskaya (HSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018; 58 (6S).
6. Rossijskie nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu stabil'noj stenokardii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008; 7(6), Prilozhenie 4.
7. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal. 2013; 34:2949–3003.
8. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016; 37 (27):2129–2200.
9. Abbey Steggall, Ify R. Mordi, andChim C. Lang. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Heart Failure. Diseases. 2017 Jun; 5(2): 14.
10. Apstein CS, Opie LH. Glucose-insulin-potassium (GIK) for acute myocardial infarction: a negative study with a positive value. Cardiovasc Drugs Ther. 1999 May;13(3): 185–9.
11. Bellardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2001;22: 2164—70.
12. Brottier L., Barat J.L., Combe C. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J. 1990;11: 207—12.
13. Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005, Issue 4. Art. No.: CD003614.
14. Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko O. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. J. Cardiology. 2011; 120: 59–72.
15. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Darbie H, Mathes P. Trimetazidine: A new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. Br J Clin Pharmacol. 1994; 37:279–288.
16. Di Napoli P, Di Giovannini P, Gaeta M. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. J Cardiovasc Pharmacol. 2007; 50:585–589.
17. Ferraro E, Giammarioli AM, Caldarola S. The metabolic modulator trimetazidine triggers autophagy and counteracts stress-induced atrophy in skeletal muscle myotubes. FEBS J. 2013;280:5094–5108.
18. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk G. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. Br J Pharmacol. 2014;171: 2080–2090.
19. Fragasso G, Salerno A, Lattuada G. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. Heart. 2011;97:1495–1500.
20. Fragasso G, Rosano G, Baek SH. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicenter retrospective cohort study. Int J Cardiol. 2013;163:320–325.
21. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Heart. 2011;97:278–286.
22. Giacinta Guarini, Alda Huqi, Doralisa Morrone, Paola Francesca Giuseppina Capozza, Mario Marzilli1. Trimetazidine and Other Metabolic Modifiers. Eur Cardiol. 2018 Dec; 13(2): 104–111.
23. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. Cardiology. 2015;131:22–29.
24. Iyengar SS1, Rosano GM. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO). Am J Cardiovasc Drugs. 2009; 9(5):293–7.
25. Jeongsu Kim, Dong Chul Han, Chang Bae Son. KAMIR register data. Circulation. WCC 2012:195 (Abstract).
26. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res. 2000; 86: 580–8.

27. Kolbel F, Bada V. Trimetazidine in geriatric patients with stable angina pectoris: the tiger study. *Int J Clin Pract.* 2003; 57: 867–870.
28. Liu YC, Li L, Su Q. Trimetazidine pretreatment inhibits myocardial apoptosis and improves cardiac function in a Swine model of coronary microembolization. *Cardiology.* 2015; 130(2): 130–6.
29. Lopatin Y. Metabolic Therapy in Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2015 Oct; 1(2): 112–117.
30. Marazzi G, Gebara O, Vitale C. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Adv Ther.* 2009; 26: 455–61.
31. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K. Anti-anginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest.* 1997; 13:8–14.
32. Milinković I., Rosano G., Lopatin Y., Seferović P. The Role of Ivabradine and Trimetazidine in the New ESC HF Guidelines. *Card Fail Rev.* 2016; 2(2): 123–129.
33. Peng S, Zhao M, Wan J. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2014; 177(3): 780–5.
34. Rosano GM, Vitale C, Sposato B. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol.* 2003; 2:16–24.
35. Sellier P., Broustet J.P. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2003;3(5):361—9.
36. Sentürk T, Qavun S, Avci B. Effective inhibition of cardiomyocyte apoptosis through the combination of trimetazidine and N-acetylcysteine in a rat model of myocardial ischemia and reperfusion injury. *Atherosclerosis.* 2014; 237(2): 760–6.
37. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. The antiischemic effects and tolerance of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999;13(3): 217—22.
38. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. *Eur Heart J.* 2001;22:2267—74.
39. Van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? *Cardiovasc Res.* 2004;61(2):218–226.
40. W. Ruz'yllo, H. Szwed, Z. Sadowski. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the Trimpol II study. *Current Medical Research and Opinion.* 2004, 20 (9):1447–1454.
41. Xuehui Liu, Yingli Gai, Fei Liu, Wei Gao, Youyi Zhang, Ming Xu, Zhaoping Li. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway. *Cardiovascular Research.* 2010; 88:150–158.
42. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:913–922.
43. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *pLoS One.* 2014; 9(5): e94660.

ANALYSIS OF SEVERITY OF ANXIETY AND DEPRESSION IN DYSPEPTIC PATIENTS BY HOSPITAL SCALE OF ANXIETY AND DEPRESSION

^{1, 2}Uspenskiy Yury Pavlovich, ²Gorbacheva Irina Anatolievna, ^{2, 3}Baryshnikova Natalia Vladimirovna, ²Akaeva Svetlana Vladimirovna, ¹Gnutov Alexander Alexandrovich

¹ St. Petersburg Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2.

² St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. 197022 Russia St. Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8.

³ Institute of Experimental Medicine. 197367, St. Petersburg, 12, Acad. Pavlov Street.

Contact Information: Baryshnikova Natalia Vladimirovna — MD, PhD, Associate Professor of internal diseases department of stomatological faculty. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

SUMMARY. Research aim. To examine the incidence of anxiety and depression according to the HADS scale in patients with dyspepsia. Materials and methods. We studied 24 patients with dyspepsia. In addition to the necessary examinations, all patients underwent testing on the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), gastrointestinal symptom Score (GIS), and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The GSRS is a disease-specific instrument of 15 items combined into five symptom clusters depicting reflux, abdominal pain, indigestion, diarrhea and constipation. The GIS includes 10 items, intensity of each item is rated from 0 to 4. The HADS includes 14 items with a point assessment of the results: 0–7 points — normal (no reliable signs of anxiety and depression), 8–10 points — subclinical expressed anxiety / depression, 11 points and above — clinical expressed anxiety / depression. Results. According to the GSRS scale, the average score of abdominal pain was 5.7 points, reflux syndrome — 5.6 points, diarrhea syndrome — 6.8 points, dyspepsia itself — 10.2 points, constipation — 6.2 points. According to the GIS scale, the average severity of dyspepsia was 7.5 points. According to the HADS scale, clinically expressed anxiety occurred in 1 patient (4.2%), subclinical expressed anxiety in 4 patients (16.7%); there was no clinically expressed depression, subclinical expressed depression occurred in 1 patient (4.2%). Conclusion. the incidence of clinically expressed anxiety and depression in patients with dyspepsia is extremely small. The use of the HADS scale in routine practice will help to avoid over diagnosis of depression and anxiety and provide a differentiated approach to the appointment of antidepressants and anxiolytics.

KEY WORDS: dyspepsia; anxiety; depression.

ОЦЕНКА УРОВНЯ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ С ДИСПЕПСИЕЙ ПО ДАННЫМ ГОСПИТАЛЬНОЙ ШКАЛЫ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ

^{1, 2}Успенский Юрий Павлович, ²Горбачева Ирина Анатольевна, ^{2, 3}Барышникова Наталья Владимировна, ²Акаева Светлана Владимировна, ¹Гнотов Александр Александрович

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

³ Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12

Контактная информация: Барышникова Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Цель работы. Анализ частоты встречаемости тревоги и депрессии по данным шкалы HADS у больных с диспепсией. Материалы и методы. В исследование было включено 24 пациен-

та с различными диспептическими жалобами. Всем пациентам, помимо необходимых обследований, проводилось тестирование по шкале оценки гастроэнтерологических жалоб (GSRS), шкале гастроинтестинальных симптомов диспепсического типа (GIS) и уровней тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Шкала GSRS из 15 вопросов с оценкой выраженности абдоминальной боли, рефлюкс-синдрома, диарейного синдрома, собственно диспепсии, запора. Шкала GIS состоит из 10 вопросов с оценкой симптомов диспепсии от 0 до 4 баллов. Шкала HADS состоит из 14 вопросов с балльной оценкой результатов: 0–7 баллов — норма (отсутствие достоверных признаков тревоги и депрессии), 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия. Результаты. По шкале GSRS средняя оценка выраженности абдоминальной боли составила 5,7 балла, рефлюкс-синдрома — 5,6 балла, диарейного синдрома — 6,8 баллов, собственно диспепсии — 10,2 балла, запора — 6,2 балла. По шкале GIS средний уровень выраженности диспепсии составил 7,5 баллов. По шкале HADS клинически выраженная тревога имела место у 1 пациента (4,2%), субклинически выраженная тревога — у 4 пациентов (16,7%); клинически выраженная депрессия отсутствовала, субклинически выраженная депрессия имела место у 1 пациента (4,2%). Выводы. Частота встречаемости клинически выраженной тревоги и депрессии у больных с различными вариантами диспепсией крайне мала. Применение шкалы HADS в рутинной практике позволит избежать гипердиагностики нарушений психологического статуса пациентов и обеспечит дифференцированный подход к назначению антидепрессантов и анксиолитиков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диспепсия; тревога; депрессия.

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов гастроэнтерологического профиля нарушение психоэмоционального состояния встречается довольно часто. Целый ряд болезней пищеварительной системы по праву относится к психосоматическим заболеваниям, а о патогенетической связи «кишка-мозг» подробно повествуется в Римских критериях. Конечно же, в рутинной медицинской практике сложно каждому пациенту с патологией желудочно-кишечного тракта проводить психологическое обследование, но существует ряд тестов, заполнение и оценка которых не требует большого количества сил и средств. Одним из таких тестов является госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS — hospital anxiety and depression scale), разработанная в 1983 году Zigmond A.S и Snaith R.P. [1]. Ее преимуществами являются [2]:

1. Надежность: это валидированная шкала самооценки, которая измеряет степень тревоги и депрессии.
2. Скорость: 14 вопросов (7 вопросов по оценке тревоги, 7 — по оценке депрессии), для заполнения которых пациенту требуется 2–5 минут.
3. Простота: легко заполнить, легко подсчитать, легко интерпретировать результаты (уровень тревоги и уровень депрессии оцениваются независимо друг от друга по двум подшкалам; 0–7 баллов по любой из шкал — норма, 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога и/или депрессия, 11 и более баллов — клинически выраженная тревога и/или депрессия; максимальное количество баллов по каждой из подшкал — 21 балл).

4. Распространенность: шкала доступна на 115 языках и поэтому подходит для исследований на международном уровне.

Следует отметить, что данный тест является скрининговым: в случае выявления нарушений необходимо рекомендовать пациенту обратиться к медицинскому психологу, психотерапевту или психиатру в зависимости от имеющихся изменений.

Бланк госпитальный шкалы тревоги и депрессии представлен на рисунке 1.

Нами проведено исследование, в котором в рамках рутинного приема врача пациентам с диспептическими жалобами предлагалось дополнительно пройти тестирование.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ частоты встречаемости тревоги и депрессии по данным шкалы HADS у больных с диспепсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 24 пациента с различными диспептическими жалобами. Всем пациентам, помимо необходимых обследований, проводилось тестирование для оценки тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), а также оценка диспепсии по

шкале оценки гастроэнтерологических жалоб (GSRS- Gastrointestinal Symptom Rating Scale) и шкалы гастроинтестинальных симптомов диспепсического типа (Gastrointestinal Symptom Score — GIS). Опросник GSRS разработан отделом изучения качества жизни в ASTRA Hassle (автор — I.Wiklund, 1998) [3]. Русскоязычная версия опросника GSRS была создана также исследователями Межнационального Центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург). [4]. Опросник GSRS (рис. 2) состоит из 15 вопросов, которые преобразуются

в 5 шкал: абдоминальная боль (1, 4 вопросы), рефлюкс-синдром (2, 3, 5 вопросы), диарейный синдром (11, 12, 14 вопросы), диспептический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы), синдром запоров (10, 13, 15 вопросы), а также идет подсчет баллов по шкале суммарного измерения: (1–15 вопросы).

Учитываются жалобы, беспокоящие пациента за неделю, предшествующую заполнению опросника. Показатели для каждого вопроса колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)	Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)
<p>1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 - все время 2 - часто 1 - время от времени, иногда 0 - совсем не испытываю</p>	<p>1. То, что приносит мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - это совсем не так</p>
<p>2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться 3 - определенно это так, и страх очень велик 2 - да, это так, но страх не очень велик 1 - иногда, но это меня не беспокоит 0 - совсем не испытываю</p>	<p>2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - совсем не способен</p>
<p>3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 - постоянно 2 - большую часть времени 1 - время от времени и не так часто 0 - только иногда</p>	<p>3. Я испытываю радость 3 - совсем не испытываю 2 - очень редко 1 - иногда 0 - практически все время</p>
<p>4. Я легко могу присесть и расслабиться 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь изредка, это так 3 - совсем не могу</p>	<p>4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 - практически все время 2 - часто 1 - иногда 0 - совсем нет</p>
<p>5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь 0 - совсем не испытываю 1 - иногда 2 - часто 3 - очень часто</p>	<p>5. Я не слежу за своей внешностью 3 - определенно, это так 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 - я слежу за собой так же, как и раньше</p>
<p>6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться 3 - определенно, это так 2 - наверно, это так 1 - лишь в некоторой степени, это так 0 - совсем не испытываю</p>	<p>6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения 0 - точно так же, как и обычно 1 - да, но не в той степени, как раньше 2 - значительно меньше, чем обычно 3 - совсем так не считаю</p>
<p>7. У меня бывает внезапное чувство паники 3 - очень часто 2 - довольно часто 1 - не так уж часто 0 - совсем не бывает</p>	<p>7. Я могу получить удовольствие от хороших книг, радио- или телепрограммы 0 - часто 1 - иногда 2 - редко 3 - очень редко</p>
Сумма баллов по части I _____	Сумма баллов по части II _____

Рис. 1. Бланк госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS)

<p>1. Беспокоила ли Вас боль в верхней части живота или под ложечкой в течение прошедшей недели? (подразумевается все виды болей).</p> <p><input type="checkbox"/> не беспокоила <input type="checkbox"/> почти не беспокоила <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоила <input type="checkbox"/> беспокоила умеренно <input type="checkbox"/> беспокоила значительно <input type="checkbox"/> беспокоила сильно <input type="checkbox"/> беспокоила очень сильно</p>	<p>Беспокоило ли Вас в течение последней недели урчание в животе?</p> <p><input type="checkbox"/> не беспокоило <input type="checkbox"/> почти не беспокоило <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоило <input type="checkbox"/> беспокоило умеренно <input type="checkbox"/> беспокоило значительно <input type="checkbox"/> беспокоило сильно <input type="checkbox"/> беспокоило очень сильно</p>	<p>7. Беспокоило ли Вас чувство расприания, переполнения, вздутие живота за прошедшую неделю?</p> <p><input type="checkbox"/> не беспокоило <input type="checkbox"/> почти не беспокоило <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоило <input type="checkbox"/> беспокоило умеренно <input type="checkbox"/> беспокоило значительно <input type="checkbox"/> беспокоило сильно <input type="checkbox"/> беспокоило очень сильно</p>	<p>12. Беспокоило ли Вас в течение прошедшей недели неоформленный (нашечеобразный, размягченный) стул? Если Вы бываете передование неоформленного жесткого стула, то при ответе на этот вопрос оцените только, насколько Вас беспокоил неоформленный стул.</p> <p><input type="checkbox"/> почти не беспокоил <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоил <input type="checkbox"/> беспокоил умеренно <input type="checkbox"/> беспокоил значительно <input type="checkbox"/> беспокоил сильно <input type="checkbox"/> беспокоил очень сильно</p>	<p>13. Беспокоило ли Вас за прошедшую неделю отрыжка воздухом? (Это отрыжка часто сопутствует с уменьшением чувства вздутия, переволнения в животе).</p> <p><input type="checkbox"/> не беспокоила <input type="checkbox"/> почти не беспокоила <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоила <input type="checkbox"/> беспокоила умеренно <input type="checkbox"/> беспокоила значительно <input type="checkbox"/> беспокоила сильно <input type="checkbox"/> беспокоила очень сильно</p>	<p>14. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю потребность безотлагательно опорожнить кишечник (желание немедленно ходить в туалет, которым Вам трудно управлять)?</p> <p><input type="checkbox"/> не беспокоила <input type="checkbox"/> почти не беспокоила <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоила <input type="checkbox"/> беспокоила умеренно <input type="checkbox"/> беспокоила значительно <input type="checkbox"/> беспокоила сильно <input type="checkbox"/> беспокоила очень сильно</p>	<p>15. Беспокоило ли Вас в течение прошедшей недели ощущение того, что Вы не можете полностью опорожнить кишечник? (ощущение того, что после окончания дефекации кишечник не полностью пустой, несмотря на все усилия).</p> <p><input type="checkbox"/> не беспокоило <input type="checkbox"/> почти не беспокоило <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоило <input type="checkbox"/> беспокоило умеренно <input type="checkbox"/> беспокоило значительно <input type="checkbox"/> беспокоило сильно <input type="checkbox"/> беспокоило очень сильно</p>
<p>2. Беспокоила ли Вас изжога в течение прошедшей недели? (Под изжогой подразумевается ощущение жжения в груди).</p> <p><input type="checkbox"/> не беспокоила <input type="checkbox"/> почти не беспокоила <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоила <input type="checkbox"/> беспокоила умеренно <input type="checkbox"/> беспокоила значительно <input type="checkbox"/> беспокоила сильно <input type="checkbox"/> беспокоила очень сильно</p>	<p>3. Беспокоила ли Вас отрыжка с кислым или горьким привкусом в течение прошедшей недели?</p> <p><input type="checkbox"/> не беспокоила <input type="checkbox"/> почти не беспокоила <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоила <input type="checkbox"/> беспокоила умеренно <input type="checkbox"/> беспокоила значительно <input type="checkbox"/> беспокоила сильно <input type="checkbox"/> беспокоила очень сильно</p>	<p>8. Беспокоило ли Вас за прошедшую неделю отрыжка воздухом? (Это отрыжка часто сопутствует с уменьшением чувства вздутия, переволнения в животе).</p> <p><input type="checkbox"/> не беспокоила <input type="checkbox"/> почти не беспокоила <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоила <input type="checkbox"/> беспокоила умеренно <input type="checkbox"/> беспокоила значительно <input type="checkbox"/> беспокоила сильно <input type="checkbox"/> беспокоила очень сильно</p>	<p>9. Беспокоило ли Вас в течение прошедшей недели отхождение газов через кишечник, которое сопровождается уменьшением чувства вздутия живота?</p> <p><input type="checkbox"/> не беспокоило <input type="checkbox"/> почти не беспокоило <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоило <input type="checkbox"/> беспокоила умеренно <input type="checkbox"/> беспокоила значительно <input type="checkbox"/> беспокоила сильно <input type="checkbox"/> беспокоила очень сильно</p>	<p>10. Беспокоило ли Вас запоры в течение прошедшей недели (затруднение при попытках опорожнить кишечник)?</p> <p><input type="checkbox"/> не беспокоили <input type="checkbox"/> почти не беспокоили <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоили <input type="checkbox"/> беспокоили умеренно <input type="checkbox"/> беспокоили значительно <input type="checkbox"/> беспокоили сильно <input type="checkbox"/> беспокоили очень сильно</p>	<p>5. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю тошнота? (Под тошнотой понимается неприятное ощущение, которое может привести к рвоте).</p> <p><input type="checkbox"/> не беспокоила <input type="checkbox"/> немногоЯ беспокоила <input type="checkbox"/> беспокоила умеренно <input type="checkbox"/> беспокоила значительно <input type="checkbox"/> беспокоила сильно <input type="checkbox"/> беспокоила очень сильно</p>	

Рис. 2. Опросник GSRS (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦКЖ)

симптомам гастроэнтерологической патологии и более низкому качеству жизни [5, 6]. Шкала GIS состоит из 10 положений, оценивающих степень проявления широкого спектра гастроэнтерологических симптомов. Выраженность клинических симптомов оценивается по пятибалльной шкале Ликерта (Likert scale) от 0 до 4, где 0 — отсутствие симптома, 1 — легкая, 2 — умеренная, 3 — тяжелая, 4 — очень тяжелая степень проявления (рис. 3) [7]. Максимальное число баллов по данной шкале — 40 баллов, чем выше показатель, тем тяжелее диспепсия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что показатели выраженности диспепсии существенно различались у разных пациентов, что может говорить не

только о разной тяжести гастроэнтерологических заболеваний, но и о разном отношении пациентов к болезни, что может быть сопряжено с повышенным уровнем тревоги и/или депрессии. При анализе данных опросника GSRS максимальное число баллов определялось по шкале диспептического синдрома (рис. 4). По шкале GIS среднее значение выраженности диспепсии составило 7,5 баллов, большее число пациентов имело показатели диспепсии менее 10 баллов (рис. 5). По шкале HADS средний показатель по шкале тревоги составил 4,9 балла, по шкале депрессии — 3,9 балла, клинически выраженная тревога имела место у 1 пациента, субклинически выраженная тревога — у 4 пациентов; клинически выраженная депрессия отсутствовала, субклинически выраженная депрессия имела место у 1 пациента (рис. 6).

Клинические симптомы	Отсутствие симптома	Легкая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень	Очень тяжелая степень
Тошнота (острые позывы к рвоте)	0	1	2	3	4
Рвота (рвота желудочным содержимым с малопродуктивными позывами)	0	1	2	3	4
Вздутие (ощущение переполнения, не имеющее связи с приемом пищи)	0	1	2	3	4
Спастические боли в животе (коликоподобные боли в животе без специфической локализации)	0	1	2	3	4
Чувство раннего (преждевременного) насыщения	0	1	2	3	4
Изжога/отрыжка кислым	0	1	2	3	4
Чувство слабости в сочетании с болью и тошнотой	0	1	2	3	4
Отсутствие аппетита (равнодушие к чувству голода)	0	1	2	3	4
Боль за грудиной	0	1	2	3	4
Эпигастральные боли	0	1	2	3	4
Общий балл	— (подсчитывается врачом)				

Рис. 3. Шкала гастроинтестинальных симптомов диспепсического типа (Gastrointestinal Symptom Score — GIS)

При проведении корреляционного анализа имела место сопряженность между выраженностью депрессии по шкале HADS и диспепсии по шкале GSRS ($r=0,57$; $p<0,05$), а также депрессии по шкале HADS и запора по шкале GSRS ($r=0,57$; $p<0,05$).

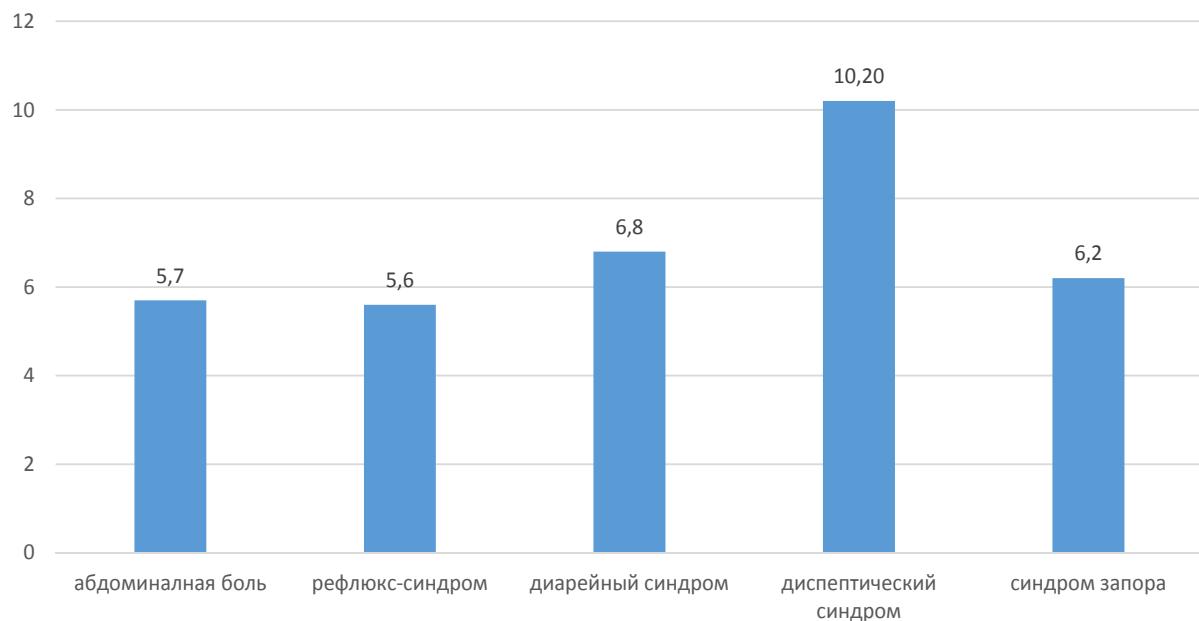


Рис. 4. Выраженность различных симптомов диспепсии по данным опросника GSRS
по шкале абсцисс — подшкалы оценки симптомов диспепсии,
по шкале ординат — средний показатель, баллы

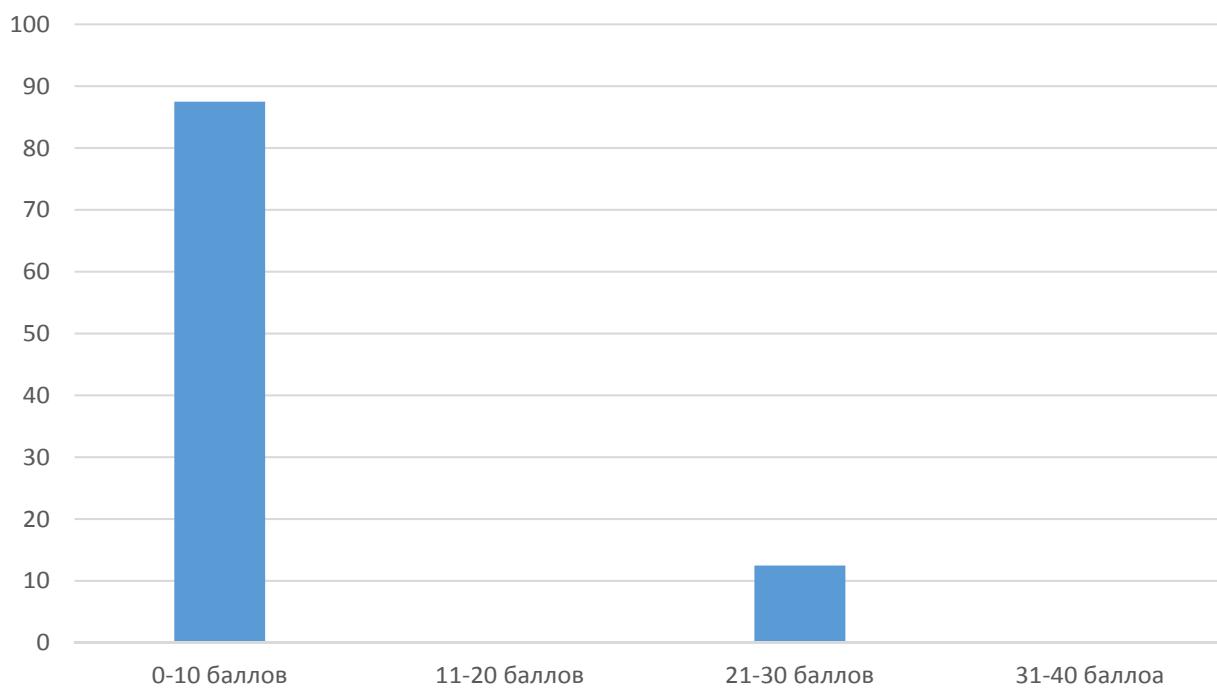


Рис. 5. Выраженность диспепсии по данным шкалы GIS
по шкале абсцисс — группы пациентов по количеству баллов
по шкале ординат — % пациентов в группе

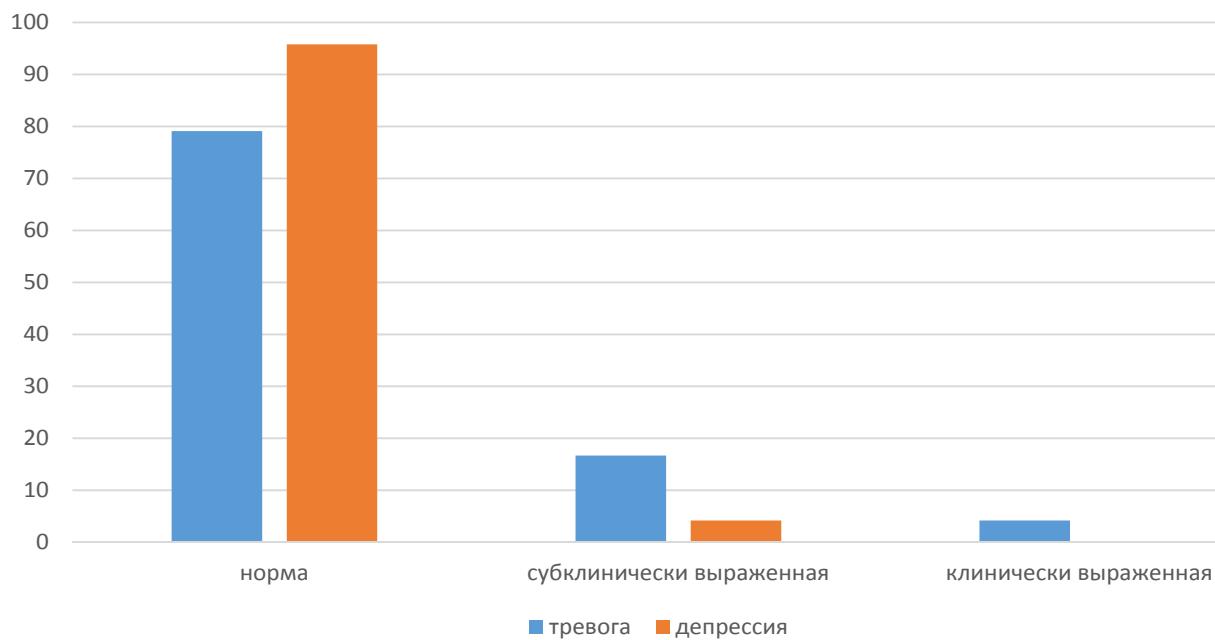


Рис. 6. Выраженность тревоги и депрессии у больных диспепсией по данным шкалы HADS по шкале абсцисс — шкалы тревоги и депрессии по шкале ординат —% встречаемости тревоги и депрессии

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на ожидаемые высокие показатели частоты встречаемости тревоги и депрессии у пациентов с диспепсией, мы увидели, что для данной категории пациентов психосоматический компонент в развитии заболевания не является лидирующим. Возможно, среди обследованных пациентов основными составляющими в патогенезе формирования абдоминальной боли и диспепсии были висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, а психосоматический компонент, если и мог явиться триггером, на момент обследования отошел на второй план.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости клинически выраженной тревоги и депрессии у больных с различными вариантами диспепсии крайне мала.
2. Применение шкалы HADS в рутинной практике позволит избежать гипердиагностики нарушений психологического статуса пациентов и обеспечит дифференцированный подход к назначению антидепрессантов и анксиолитиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zigmond A.S, Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361–370. doi: 10.1111/j.1600–0447.1983.tb09716.x.]
2. Онлайн-тест: госпитальная шкала тревоги и депрессии [электронный ресурс]: URL: <https://jekyllhyde.ru/test/online-test-gospitalnaya-shkala-trevogi-i-depressii/> (дата обращения 16.08.2019)
3. Revicki D.A., Wood M., Wiklund I., Crawley J. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual Life Res.* 1998;7(1):75–83.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине (3-е издание, переработанное и дополненное) / Под редакцией Ю.Л. Шевченко. М.: Издательство РАЕН, 2012. С. 528–530.
5. Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., Петренко В.В., Павлова Е.Ю. Оценка качества жизни гастроэнтологических больных. Врач. 2013. № 7. С. 62–65.
6. Петренко В.В. Клинико-патогенетические особенности и пути коррекции дисбионаза кишечника и дислипидемии у больных с функциональным запором. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2009; 23 с.
7. Adam B., T. Liebregts, Saadat-Gilani K. et al. Validation of the gastrointestinal symptom score for the assessment of symptoms in patients with functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2005. Vol. 22, issue 4. P. 357–363.

REFERENCES

1. Zigmond A.S, Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361–370. doi: 10.1111/j.1600–0447.1983.tb09716.x].
2. Online-test: hospital anxiety and depression scale [electronic recurs]: URL: <https://jekyll-hyde.ru/test/online-test-gospitalnaya-shkala-trevogi-i-depressii/> (date 16.08.2019) (in Russian).
3. Revicki D.A., Wood M., Wiklund I., Crawley J. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual Life Res.* 1998 Jan;7(1):75–83.
4. Novik A.A., Ionova T.I. Guideline on quality of life research in medicine (3 edition) / Redactor Y.L. Shevchenko. M.: RAEN publication, 2012. 528–530 (in Russian).
5. Baryshnikova N.V., Belousova L.N., Petrenko V.V., Pavlova E.Y. Quality of life assessment in gastroenterology patients. *Vrach.* 2013. Vol 7. P. 62–65 (in Russian).
6. Petrenko V.V. Clinic-pathogenetic features of colon dysbiosis, dyslipidemia and methods of its correction in patients with functional constipation. PhD study. SPb, 2009; 23 p. (in Russian)
7. Adam B., Liebregts T., Saadat-Gilani K. et al. Validation of the gastrointestinal symptom score for the assessment of symptoms in patients with functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2005. Vol. 22, issue 4. P. 357–363.

ADHERENCE TO TREATMENT OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

*Kholkina Aleksandra Aleksandrovna, Sousova Iana Vyacheslavovna,
Gonchar Natal'ja Olegovna*

St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. 197022 Russia St. Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8.

Contact Information: Kholkina Aleksandra Aleksandrovna — postgraduate student of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: aleksandra.kholkinal@gmail.com

SUMMARY. The compliance of patients is significantly reduced in conditions of comorbidity. According to available information, adherence to treatment in individuals with arterial hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus is low. Thus, it is logical to assume that their combination also negatively affects the compliance of patients, which in turn leads to difficulties in the treatment of metabolic syndrome (MtS). At the moment, the volume of research on this aspect is insufficient and requires study. Objective: to determine the nature of the influence of MtS components and the presence of anxiety on compliance. Objective: to determine the nature of the influence of MS components and the presence of anxiety on compliance. Materials and methods: 108 patients were examined, the average age of which was 50.24 ± 13.74 years, who received therapy in accordance with the national clinical guidelines for the treatment of obesity and associated diseases of 2017. Commitment was assessed using the 4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4), and the presence and severity of anxiety were determined using the validated The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) questionnaire. Results: According to the MMAS-4 questionnaire, the median value of compliance in the cohort was 2 (1; 3) points. A comparative analysis of the components of MS showed the predominance of cases of increased low density lipoprotein (LDL) in patients with low adherence (44.4% versus 27.78% of cases, $p = 0.0479$). The correlation analysis revealed a negative dependence of LDL concentration on the degree of adherence to treatment: $r = -0.253578$ ($p = 0.0081$). There were also no statistically significant differences in the frequency of detection of anxiety symptoms in both groups, which casts doubt on the legitimacy of identifying anxiety as a factor affecting the adherence of patients with MtS. Conclusions: the results of the study confirm the presence of a low level of adherence to therapy in individuals with MtS, which is associated with the presence of atherogenic dyslipidemia. An integral part of the treatment of this category of patients should be the creation of conditions to achieve an increase in their compliance.

KEY WORDS: adherence to treatment; compliance; metabolic syndrome; obesity; anxiety.

КОМПЛАЙНС ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*Холкина Александра Александровна, Соусова Яна Вячеславовна,
Гончар Наталья Олеговна*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Контактная информация: Холкина Александра Александровна — аспирант кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: aleksandra.kholkinal@gmail.com

РЕЗЮМЕ. Как показывает практика, комплаентность больных значительно снижается в условиях коморбидности. Согласно имеющейся информации, приверженность лечению у лиц с артериальной гипертензией, дислипидемией и сахарным диабетом невысока. Таким образом, закономерно предположить, что их сочетание также негативно оказывается на комплаенсе больных, что, в свою очередь, приводит к затруднениям в отношении терапии метаболического синдрома (МС). На данный момент опыт исследований данного аспекта недостаточен и данный вопрос требует дальнейшего изучения. Цель исследования: опреде-

лить характер влияния компонентов МС и наличия тревоги на комплаенс. Материалы и методы: обследованы 108 человек, средний возраст которых составил $50,2 \pm 13,7$ лет, получавших терапию в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по лечению ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (2017 года). Оценка приверженности осуществлялась по опроснику «4-item Morisky Medication Adherence Scale» (MMAS-4), наличие и выраженность тревоги определялись при помощи валидизированного опросника The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Результаты: по данным опросника MMAS-4 медианное значение комплаентности в когорте составило 2 (1; 3) балла. Сравнительный анализ компонентов МС показал преобладание случаев повышения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с низкой приверженностью (44,4% против 27,78% случаев, $p=0,0479$). При корреляционном анализе выявлялась отрицательная зависимость концентрации ЛПНП от степени приверженности к лечению: $r = -0,25$ ($p=0,008$). Статистически значимых различий по частоте выявления симптомов тревоги в обеих группах также не выявлено, что ставит под сомнение правомочность выделения тревоги в качестве фактора, влияющего на приверженность пациентов с МС. Выводы: результаты исследования подтверждают наличие низкого уровня приверженности к терапии у лиц с МС, что ассоциировано с наличием атерогенной дислипидемии. Неотъемлемой частью лечения данной категории пациентов должно являться создание условий, позволяющих добиться повышения их комплаенса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: приверженность к лечению; комплаенс; метаболический синдром; ожирение; тревожность.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Метаболический синдром (МС) рассматривается как сочетание патологических состояний, многократно увеличивающих риск сердечно-сосудистых событий. Концепция комплексирования абдоминального ожирения, инсулинрезистентности (ИР), артериальной гипертензии (АГ) и атерогенной дислипидемии была выдвинута в еще начале XX века. В 1929 году S. Major связал АГ с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) термином «преддиабет», а понятие об ИР, как причине сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) впервые выдвинули австрийские ученые W. Falta и R. Boller в 1931 году [2]. В этих же годах советский ученый Г.Ф. Ланг писал о взаимосвязи АГ с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой. Основоположником современного представления о МС считают американского ученого G.M. Reaven, который в 1988 году указал на доминирующую роль ИР тканей в развитии комплекса патологических нарушений: гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии и снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, данную совокупность он обозначил как «синдром X». Ученый предположил, что именно эта совокупность патологий вовлечена в этиологию и клиническое течение трех основных связанных заболеваний: СД 2-го типа, АГ и ИБС [14]. А уже в 1989 году была выявлена роль

абдоминального ожирения в развитии указанных нарушений [10].

Впоследствии, появление теории о взаимосвязи приведенных патологий спровоцировало большое количество исследований. Наибольший расцвет учения о МС пришелся на начало XXI века. Тем не менее, не все ученые и практикующие врачи считают оправданным выделение данного синдрома как нозологической единицы. Имеется немало работ, ставящих под сомнение целесообразность объединения критериев МС. Так, Otto Mayer Jr. с соавторами на основании пятилетнего наблюдения за пациентами с МС (используя диагностические критерии, разработанные NCEP-АТРIII), перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и/или реваскуляризацию миокарда, сделали вывод, что только повышение пост-прандиальной гликемии может считаться специфическим фактором риска высокой смертности у данной категории больных [12]. Похожие данные получены и группой авторов, проанализировавших течение ИБС после ИМ у 7537 пациентов с МС (определение, сформированное IDF в 2005 г.): только СД являлся сильным и независимым предиктором неблагоприятных исходов у больных ИБС, а совокупность критериев МС имела побочное значение [15]. Данные примеры иллюстрируют и тот факт что во врачебном сообществе отсутствует согласованность в выделении единых диагностических критериев для кластера симптомов, ассоциируемых с МС: в своих ра-

ботах все авторы используют разные определения МС. В настоящее время существует как минимум семь альтернативных определений и критерии диагностики метаболического синдрома (WHO — World Health Organization; EGIR — European Group for the Study of Insulin Resistance; NCEP-ATP III — National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; AACE — American Association of Clinical Endocrinologists; IDF — International Diabetes Federation; Международного института метаболического синдрома, «Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома БНОК», согласованное определение (Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement, JIS) IDF (Международной диабетической федерации), NHLBI (Национального института сердца, легких и крови), ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения), IAS (Международного общества атеросклероза) и IASO (Международной ассоциации по изучению ожирения) 2009 года), при этом сильное влияние на критерии его диагностики оказывают этнические особенности [3]. Так или иначе, все критерии диагностики метаболического синдрома базируются на наличии избыточной массы тела, повышенного артериального давления (АД), дислипидемии и нарушения углеводного обмена. В нашей стране наиболее часто под МС подразумевают сочетание абдоминального ожирения (окружность талии > 80 см у женщин и окружность талии > 94 см у мужчин, или ИМТ более 30 кг/м²) в совокупности с двумя дополнительными критериями к которым относятся: повышенный уровень триглицеридов (>1,7 ммоль/л) или проведение специфической гиполипидемической терапии; сниженный холестерин липопротеинов высокой плотности (<1,03 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин), или проведение специфической терапии по поводу дислипидемии; повышенный уровень артериального давления (АД ≥ 130/85 мм рт. ст.) или прием антигипертензивной терапии пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе; повышенный уровень глюкозы в плазме натощак (>5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа. Данное определение выдвинуто Международной диабетической федерацией в 2005 году [15]. Кластеры МС, выдвинутые Американской диабетической ассоциацией, в сравнении выглядят несколько «мягче», что ограничивает его применение в условиях РФ. Тем не менее в США, где процент ожирения один из самых высоких в

мире, именно это определение МС повсеместно используется: в данном случае окружность талии у пациента должна быть более 102 см у мужчин и 88 см у женщин.

Несмотря на незатихающие споры вокруг определения МС и его вклада в развитие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нельзя не признать коррекцию данных патологических состояний (признавая их тождественность, или же рассматривая по отдельности) важнейшим этапом профилактической медицины, способной снизить смертность в популяции.

Каждый компонент МС требует немедикаментозной, а чаще всего и лекарственной коррекции. Одним из важнейших условий адекватной и эффективной коррекции данных нарушений является высокая приверженность пациента к приему медикаментов и выполнению мероприятий, направленных на модификацию образа жизни. Как показывает практика, комплаентность больных значительно снижается в условиях коморбидности. Коррекция АГ составляет неотъемлемую часть комплексного лечения МС. Как правило, изучение комплаенса этой группы больных демонстрируют весьма неутешительные данные. Мета-анализ результатов 28 исследований за период с января 2009 года по март 2016 года (13 688 пациентов) продемонстрировал, что значительный процент пациентов с гипертонией (41,2%) не были привержены лечению, при этом 31,2% респондентов имели отягощенный коморбидный фон. В группе больных с плохо контролируемой АГ 83,7% составили лица с низким комплаенсом. При этом чаще «неприверженность» отмечалась среди респондентов женского пола (в 54% случаев). Интересен и тот факт, что 2/3 больных с низкой приверженностью к лечению зарегистрировано в азиатских и африканских странах [4]. В начале 2000-х годов в США проводилась оценка влияния на комплаенс наличия сопутствующей патологии. Получены данные, свидетельствующие, что среди 51 517 пациентов в возрасте старше 65 лет достоверно более низкая приверженность к антигипертензивной терапии наблюдалась у больных с наличием сопутствующих экстракардиальных заболеваний по сравнению с лицами без отягощенной коморбидности. Сопутствующая патология у респондентов была представлена преимущественно следующими заболеваниями: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, депрессия, гастроинтерстициальные болезни и остеоартрит. При этом наибольшее влияние на снижение комплаенса оказывало на-

личие у пациента заболеваний легких или депрессии, тогда как в группах больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и остеоартритом наблюдалась лучшая статистика [16]. В отношении приверженности к немедикаментозным лечебным мероприятиям результаты также оставляли желать лучшего: по данным N. Ahmed, бессолевой диеты придерживались только 44,9% респондентов, регулярную физическую активность выполняли только 23,6% опрошенных [5].

Подобная проблема имеет место и в отношении терапии нарушений липидного обмена. На основании результатов ряда исследований установлено, что 40–75% пациентов прекращают принимать статины уже в течение года после их назначения, в связи с опасениями относительно риска развития побочных эффектов [7]. В то же время, среди больных с адекватной приверженностью к гиполипидемической терапии, отмечается тенденция к недостаточному контролю эффективности лечения. В исследовании CEPHEUS среди пациентов из России ($n = 1\,000$), получавших медикаментозную терапию, направленную на коррекцию липидного обмена, в течение не менее 3 месяцев (без изменения дозы ≥ 6 недель) целевых значений уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) достигли $<50\%$ респондентов. При этом больные, получавшие статины в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, достигали целевых значений чаще, чем лица, получавшие гиполипидемическую терапию в рамках первичной профилактики [1].

Лица с СД 2 типа занимают лидирующую позицию среди больных с низкой приверженностью врачебным рекомендациям. Так, согласно данным ряда исследований, всего около 30% больных получают регулярное соответствующее лечение [9, 11]. Предположительно, в качестве детерминанты, играющей основную роль в снижении комплаенса, выступает сопутствующая реактивная тревожность, которая отмечается в 60% случаев. Имеется ряд данных, свидетельствующих о связи между низкой вероятностью соблюдения пациентом назначенных схем лечения, контроля уровня гликемии и, как следствие, более высоким риском развития осложнений [8].

Схожая картина наблюдается у лиц с кардиологической патологией в присутствии повышенной тревожности: в 2014 году Alcantara C. с соавторами опубликовали результаты наблюдения 113 пациентов в период с 2011 по 2013 год. Согласно полученным результатам,

у пациентов с более выраженными признаками тревоги частота отказа соблюдать предписанную терапию была практически вдвое выше (65,0% против 36,8% случаев), а в качестве превалирующей причины респонденты выделяли страх развития побочных осложнений. У этой же когорты отмечался повышенный риск неадекватного приёма медикаментозных препаратов и большее несоответствие между физическим состоянием и предъявляемыми жалобами [6].

Согласно имеющейся информации приверженность лечению у лиц с перечисленными нозологиями невысока. Таким образом, закономерно предположить, что их сочетание негативно сказывается на комплаенсе больных. В свою очередь, это приводит к затруднениям в отношении терапии МС. Тем не менее, на данный момент объём исследований данного аспекта недостаточен и требует изучения.

Цель исследования: определить характер влияния компонентов МС и наличия тревоги на приверженность пациентов к лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с разрешением Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол №9/8 от 19.09.2018 на клинической базе кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Мариинская больница» в период с 2018 по 2019 г. После ознакомления с протоколом исследования каждый участник подписал информированное согласие.

Критерии включения пациентов в исследование соответствовали определению МС, сформулированному экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Международной диабетической федерации (IDF): возраст пациентов от 25 до 70 лет включительно; наличие подписанного информированного согласия на участие. В качестве критериев исключения из исследования выделены следующие характеристики: наличие выраженных интеллектуально-мнемических нарушений, психических заболеваний, зависимости от алкоголя, наркотических и других фармакологических препаратов, а также любых заболеваний, за-

труднящих проведение обследования пациента. К этим состояниям относятся: СД 1-го типа; патология эндокринной системы, приводящая к развитию инсулинерезистентности или требующая гормональной коррекции; тяжёлая патология почек; наличие острой кардиоваскулярной патологии; декомпенсированное течение хронической сердечной недостаточности; поражение ЦНС, онкологический процесс в поджелудочной железе и печени; острые заболевания инфекционной и неинфекционной природы.

Пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний 2017 года [3]. Оценка приверженности к лечению осуществлялась по опроснику «4-item Morisky Medication Adherence Scale» (MMAS-4), состоящему из четырёх вопросов о приеме респондентом назначенных лекарственных средств. На каждый из пунктов больной давал положительный или отрицательный ответ, за которые начислялось 0 или 1 балл соответственно. Лица, набравшие менее 3 баллов, рассматривались как пациенты с низким комплаенсом, а набравшие 3 и более баллов — как приверженные к лечению. Наличие и выраженность тревоги определялись при помощи валидизированного опросника The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). В течение 10 минут респондент выбирал один из четырёх вариантов ответа на семь утверждений относительно своего состояния, за каждый из которых начислялось от 0 до 3 баллов. Менее 7 баллов расценивалось как отсутствие симптомов тревоги, пациенты, набравшие 8–10 и более 11 баллов оценивались как лица с при-

знаками субклинически и клинически выраженной тревогой соответственно.

Данные были обработаны в программе StatSoft Statistica 10 и оценивались при помощи параметрических и непараметрических методов. Для анализа статистической значимости межгрупповых различий использовались: t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни, для выявления корреляционных связей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Количественные показатели выражены в виде медианного значения (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Критерий статистической значимости (p) < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было обследовано 108 человек, средний возраст которых составил $50,24 \pm 13,74$ лет (от 25 до 70 лет). По результатам анализа данных опросника MMAS-4 медианное значение комплаентности в данной когорте составило 2 (1; 3) балла. В зависимости от степени приверженности пациентов к лечению выделены 2 репрезентативные группы: хорошие показатели комплаентности наблюдались у 37 пациентов — «Приверженные к лечению», и 71 опрошенных показали низкий уровень приверженности — «С низким комплаенсом». В каждой группе респонденты были распределены по полу и возрасту, что отражено таблице 1. Статистически значимых различий по половому и возрастному составу не обнаружено: группы клинически однородны. По результатам распределения выборки, преобладание низкого комплаенса характерно для мужчин и женщин с МС во всех возрастных группах. В таблицах 2 и 3 представлены данные физического и лабораторного обследования боль-

Таблица 1

Распределение пациентов с метаболическим синдромом по степени приверженности к лечению, n (%)

Группа пациентов с МС	Пол	Возраст, лет			
		25–44 лет	45–59 лет	60–75 лет	Итого
С низким комплаенсом	мужчины	12 (75,00)	11 (61,10)	12 (63,16)	35 (66,04)
	женщины	12 (60,00)	12 (66,70)	13 (76,47)	37 (67,27)
Приверженные к лечению	мужчины	4 (25,00)	7 (38,90)	7 (36,84)	18 (33,96)
	женщины	8 (40,00)	6 (33,30)	4 (21,05)	18 (32,73)
Всего	мужчины	16 (30,19)	18 (33,96)	19 (35,85)	53 (49,07)
	женщины	20 (36,36)	18 (32,73)	17 (30,91)	55 (50,93)

ных, статистически значимых различий между данными показателями не выявлено.

Сравнительный анализ компонентов МС, помимо наличия у всех обследованных абдоминального ожирения, а также наличия АГ в среднем у 94,45% испытуемых показал преоб-

Таблица 2

Данные физического обследования пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах исследования, Мe (Q1; Q3)

Показатель	Группа		Уровень р
	С низким комплаенсом	Приверженные к лечению	
Рост, см	171 (162,5; 178)	170 (164; 176)	0,7043
Масса тела, кг	95 (85; 104,5)	94,5 (86; 100)	0,6381
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	32,26 (30,79; 34,57)	31,12 (30,27; 33,20)	0,2107
Окружность живота (ОЖ), см	113 (106,5; 120)	111 (104,5; 124)	0,8686
Окружность талии (ОТ), см	108 (101; 113,5)	107,75 (102,5; 121,5)	0,4652
Окружность бедер (ОБ), см	114 (103,5; 126)	111,5 (106; 123,5)	0,7286
Индекс ОТ/ ОБ	0,96 (0,86; 1,02)	0,96 (0,90; 1,01)	0,5397

Таблица 3

Данные лабораторного обследования пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах исследования, Мe (Q1; Q3)

Показатель	Группа		Уровень р
	С низким комплаенсом	Приверженные к лечению	
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	3,16 (2,53; 3,86)	2,68 (2,23; 3,67)	0,1285
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	1,07 (0,94; 1,27)	1,08 (1,00; 1,25)	0,6822
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	1,90 (1,27; 2,85)	1,54 (0,91; 2,34)	0,4286
Глюкоза, ммоль/л	6,89 (5,86; 9,90)	7,07 (5,88; 8,83)	0,0008

ладание случаев повышения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов в группе «С низким комплаенсом»: 44,4% против 27,78% в группе «Приверженные к лечению» ($p=0,0479$). Повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в исследуемых группах имело место приблизительно у половины больных (51,35% и 51,38% случаев соответственно). Нарушение толерантности к глюкозе выявлялось в среднем у 14,58% всех обследованных, и почти у трети больных был диагностирован сахарный диабет (в среднем 36,1% всей когорты опрошенных). Эти данные представлены в таблице 4.

При корреляционном анализе также выявлялась отрицательная зависимость концентрации ЛПНП от степени приверженности к лечению: $r = -0,253578$ ($p=0,0081$), что можно расценить как дополнительное подтверждение значимости проблемы назначения гиполипидемической терапии пациентам с низким комплаенсом.

В таблицах 5 и 6 приведены результаты, полученные из данных заполненного респондентами опросника HADS, медианное значение уровня тревожности в двух групп-

Таблица 4
Диагностические критерии метаболического синдрома у пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах исследования, n (%)

Показатель	Группа		Уровень р
	С низким комплаенсом	Приверженные к лечению	
Абдоминальное ожирение	72 (100,00)	36 (100,00)	1,0000
Артериальная гипертензия	70 (97,22)	33 (91,67)	0,6598
Повышение липопротеидов низкой плотности	32 (44,40)	10 (27,78)	0,0479
Понижение липопротеидов высокой плотности	40 (55,56)	17 (47,20)	0,1183
Повышение триглицеридов	42 (58,30)	16 (44,40)	0,2699
Нарушение толерантности к глюкозе	13 (18,06)	4 (11,10)	0,8149
Сахарный диабет	26 (36,10)	13 (36,10)	0,5845

Таблица 5

Показатели уровня тревожности у пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах исследования, Ме (Q1; Q3)

Показатель	Группа		Уровень р
	С низким комплаенсом	Приверженные к лечению	
HADS A, баллы	6 (3; 10)	4 (2; 9)	0,3124

Таблица 6

Показатели встречаемости тревожности у пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах исследования, п (%)

Данные опросника HADS A	Группа		Уровень р
	С низким комплаенсом	Приверженные к лечению	
Симптомы тревоги отсутствуют	46 (63,90)	26 (72,22)	0,3914
Субклинически выраженная тревога	12 (16,7)	6 (16,7)	0,7503
Клинически выраженная тревога	11 (15,28)	7 (19,44)	0,6590

пах составило 6 (3; 10) баллов у опрошенных с низким комплаенсом и 4 (2; 9) баллов у приверженных к лечению больных соответственно. Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий по частоте выявления симптомов тревоги в обеих репрезентативных группах, что ставит под сомнение правоочность выделения реактивной тревожности в качестве одного из факторов, влияющих на приверженность пациентов с МС к лечению.

ВЫВОДЫ

Результаты приведенного исследования подтверждают наличие низкого уровня приверженности к терапии у лиц с МС, что, в свою очередь, ассоциировано с наличием у таких больных атерогенной дислипидемии. Неотъемлемой частью лечения данной категории пациентов должно являться создание условий, позволяющих добиться повышения их комплаенса. Планируется проведение исследования по разработке конкретных мер достижения данной цели, результаты будут опубликованы.

ЛИТЕРАТУРА

- Бойцов С.А., Хомицкая Ю.В. Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (СЕРНЕУС). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; N 12(4): 67–74. doi: 10.15829/1728-8800-2013-4-67-74
- Волков В.П. Метаболический синдром: история вопроса. Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. 2017. № 4 (38). Доступен по: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/4584> (дата обращения: 08.08.2019).
- Драпкина, О. М., Лопатин, Ю. М., Петров, В. И., Ткачева, О. Н., Чумакова, Г. А., А. В., Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Васюк Ю.А., Верткин А.Л., Баранова Е.И., Барыкина И.Н., Горбунова М.В., Гринева Е.Н., Дудинская Е.Н., Козиолова Н.А., Кондратьева Л.В., Котовская Ю.В., Малявин А.Г., Наумов А.В., Ротарь О.П., Руничина Н.К., Саласюк А.С., Тарловская Е.И., Фомин, В.В., Фролов М.Ю., Чесникова А.И. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) Санкт-Петербург, 2017. Доступен по: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (дата обращения: 08.08.2019).
- Abegaz T.M., Shehab A., Gebreyohannes E.A., Bhagavathula A.S., Elnour A.A. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017; N 96(4): 1–9. doi: 10.1097/MD.0000000000005641
- Ahmed N., Khaliq M.A., Shah S.H., Anwar W. Compliance to antihypertensive drugs, salt restriction, exercise and control of systemic hypertension in hypertensive patients at Abbottabad. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2008; N 20(2): 66–9.
- Alcantara C., Edmondson D., Moise N., Oyola D., Hiti D., Kronish I.M. Anxiety sensitivity and medication nonadherence in patients with uncontrolled hypertension. Journal of Psychosomatic Research. 2014; N 77 (4): 283–6. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.07.009
- Banach M, Stulc T, Dent R., Toth P.P. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. International Journal of Cardiology, 2016; N 225: 184–96. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.075
- Bickett A., Tapp H. Anxiety and diabetes: Innovative approaches to management in primary care. Experimental Biology and Medicine. 2016; N 241 (15): 1724–31. doi: 10.1177/1535370216657613
- Kamiya A., Ohsawa I., Fujii T., Nagai M., Yamanouchi K., Oshida Y., Sato Y. A clinical survey on the compliance of exercise therapy for diabetic outpatients.

- Diabetes Res Clin Pract. 1995; N 27(2):141–5. doi: 10.1016/0168-8227(95)01032-9
10. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper — body obesity, glucose intolerance, hipertriglyceridemia and hypertension. Archives of Internal Medicine. 1989; N 149: 1514–20. doi:10.1001/archinte.1989.00390070054005
 11. Mann D.M., Ponieman D., Leventhal H., Halm E.A. Predictors of adherence to diabetes medications: the role of disease and medication beliefs. J Behav Med. 2009; N 32(3):278–284.
 12. Mayer O. Jr., Bruthans J., Seidlerová J., Karnosová P., Vaněk J., Hronová M., Gelžinský J., Cvíčela M., Wohlfahrt P., Cífková R., Filipovský J. Prospective study of metabolic syndrome as a mortality marker in chronic coronary heart disease patients. European journal of internal medicine. 2018; N 47: 55–61. doi: 10.1016/j.ejim.2017.07.018
 13. Ridker P.M., Libby P., Buring J.E.. Risk markers and the primary prevention of cardiovascular disease. In Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Tenth edition. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2015: p. 902–903
 14. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; N 37:1595– 607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595
 15. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (accessed: 08.08.2019).
 16. Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A., Mogun H., Schneeweiss S., Fischer M.A., Glynn R.J.. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. Hypertension. 2005; N 46(2): 273–9. doi: 10.1161/01.HYP.0000172753.96583.e1
- Dudinskaja E.N., Koziolova N.A., Kondrat'eva L.V., Kotovskaja Ju.V., Maljavin A.G., Naumov A.V., Rotar' O.P., Runihina N.K., Salasjuk A.S., Tarlovskaja E.I., Fomin, V.V., Frolov M.Ju., Chesnikova A.I. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhirenija i associrovannyh s nim zabolevanij (nacional'nye klinicheskie rekomendacii) [Diagnosis, treatment, prevention of obesity and its associated diseases (national clinical guidelines)]. Sankt-Peterburg, 2017. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (accessed: 08.08.2019) (in Russian).
4. Abegaz T.M., Shehab A., Gebreyohannes E.A., Bhagavathula A.S., Elnour A.A. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017; N 96(4): 1–9. doi: 10.1097/MD.00000000000005641
 5. Ahmed N., Khaliq M.A., Shah S.H., Anwar W. Compliance to antihypertensive drugs, salt restriction, exercise and control of systemic hypertension in hypertensive patients at Abbottabad. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2008; N 20(2): 66–9.
 6. Alcantara C., Edmondson D., Moise N., Oyola D., Hiti D., Kronish I.M. Anxiety sensitivity and medication nonadherence in patients with uncontrolled hypertension. Journal of Psychosomatic Research. 2014; N 77 (4): 283–6. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.07.009.
 7. Banach M., Stulc T., Dent R., Toth P.P. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. International Journal of Cardiology. 2016; N 225: 184–96. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.075.
 8. Bickett A., Tapp H. Anxiety and diabetes: Innovative approaches to management in primary care. Experimental Biology and Medicine. 2016; N 241 (15): 1724–31. doi: 10.1177/1535370216657613.
 9. Kamiya A., Ohsawa I., Fujii T., Nagai M., Yamanouchi K., Oshida Y., Sato Y. A clinical survey on the compliance of exercise therapy for diabetic outpatients. Diabetes Res Clin Pract. 1995; N 27(2):141–5. doi: 10.1016/0168-8227(95)01032-9.
 10. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper — body obesity, glucose intolerance, hipertriglyceridemia and hypertension. Archives of Internal Medicine. 1989; N 149: 1514–20. doi:10.1001/archinte.1989.00390070054005.
 11. Mann D.M., Ponieman D., Leventhal H., Halm E.A. Predictors of adherence to diabetes medications: the role of disease and medication beliefs. J Behav Med. 2009; N 32(3):278–284.
 12. Mayer O. Jr., Bruthans J., Seidlerová J., Karnosová P., Vaněk J., Hronová M., Gelžinský J., Cvíčela M., Wohlfahrt P., Cífková R., Filipovský J. Prospective study of metabolic syndrome as a mortality marker in chronic coronary heart disease patients. European journal of internal medicine. 2018; N 47: 55–61. doi: 10.1016/j.ejim.2017.07.018.

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Khomitskaya Y.V., Centralizovannoe issledovanie po ocenke effektivnosti lechenija gipertolesterinemii v Rossii (CEPHEUS). [Centralised survey on the undertreatment of the hypercholesterolemia in Russia (CEPHEUS).] Kardiovaskuljnaja terapija i profilaktika. 2013; N 12(4): 67–74. doi: 10.15829/1728-8800-2013-4-67-74 (in Russian).
2. Volkov V.P. Metabolicheskij sindrom: istorija voprosa. [Metabolic syndrome: historical background] Universum: Medicina i farmakologija: elektron. nauchn. zhurn. 2017. № 4 (38). Available at: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/4584> (accessed: 08.08.2019) (in Russian).
3. Drapkina, O. M., Lopatin, Ju. M., Petrov, V. I., Tkacheva, O. N., Chumakova, G. A., A. V., Shljahto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O., Arutjunov G.P., Babak S.L., Vasjuk Ju.A., Vertkin A.L., Baranova E.I., Barykina I.N., Gorbunova M.V., Grineva E.N.,

13. Ridker P.M., Libby P., Buring J.E.. Risk markers and the primary prevention of cardiovascular disease. In Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Tenth edition. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2015: p. 902–903.
14. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; N 37:1595–607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
15. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (accessed: 08.08.2019).
16. Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A., Mogun H., Schneeweiss S., Fischer M.A., Glynn R.J.. Effects of non-cardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*. 2005; N 46(2): 273–9. doi: 10.1161/01.HYP.0000172753.96583.e1.

УДК 616.61-002; 616.517; 616.72-002

GLOMERULONEPHRITIS AND PSORIASIS: IS THIS A PSORIATIC NEPHROPATHY OR AN ACCIDENT? (SHORT REVIEW AND CASE REPORT)

Dzeranova Natal'ja Jakovlevna, Isakov Vladimir Anatol'evich, Kovalev Jurij Romanovich, Zотов Дмитрий Дмитриевич

St. Petersburg Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2.

Contact Information: Dzeranova Natal'ja Jakovlevna — PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy named after the professor V.A. Valdman. E-mail: slon1501@rambler.ru

SUMMARY. Association psoriasis with kidney diseases has been debated for a long time. Drug-induced renal lesions due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate or cyclosporine are accepted accompaniments of psoriasis. Secondary renal amyloidosis and IgA nephropathy are also known. They are rare and usually develop in patients with severe generalized forms of psoriasis and with psoriatic arthritis. The mesangioproliferative variant of glomerulonephritis is more common. Its pathogenesis is poorly understood. We reported a 35-year-old Caucasian male with 15-years history of psoriasis vulgaris. Arthritis is suddenly developed during the exacerbation. Initially steroid unguent, indomethacin and diclofenac orally were used only. Psoriatic plaques began to resolve, but joints pain persisted. Arterial hypertension, proteinuria and erythrocyturia were identified in two months. The patient was diagnosed as IgA nephropathy and psoriatic arthritis concurrently according to medical history, physical examination, laboratory test, and pathology of renal biopsy. Intravenous methylprednisolone (500 mg/day thrice) and cyclophosphamide (600mg/day once) were effective. Methylprednisolone (12 mg/day), allopurinol (100 mg/day), losartan (50 mg/day) also were administrated orally. The patient's symptoms of psoriasis, arthritis and nephropathy improved, and he discharged from the hospital. We believe that psoriatic rather than secondary drug nephropathy has developed in this clinical case.

KEY WORDS: glomerulonephritis; psoriasis; psoriatic arthritis; psoriatic nephropathy; IgA nephropathy.

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ И ПСОРИАЗ: ПСОРИАТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ ИЛИ СЛУЧАЙНОЕ СОЧЕТАНИЕ? (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Дзеранова Наталья Яковлевна, Исаков Владимир Анатольевич, Ковалев Юрий Романович, Зотов Дмитрий Дмитриевич

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Контактная информация: Дзеранова Наталья Яковлевна — кандидат медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: slon1501@rambler.ru

РЕЗЮМЕ. Взаимосвязь псориаза и болезней почек обсуждается уже давно. Нестероидные противовоспалительные средства, метотрексат или циклоспорин, используемые в ряде случаев при лечении псориаза, могут привести к развитию вторичной лекарственной не-

фропатии. Также известны случаи вторичного почечного амилоидоза и IgA-нефропатии у больных псориазом. Они редки и обычно развиваются у пациентов с тяжелыми генерализованными формами заболевания и псориатическим артритом. При этом чаще встречается мезангиролиферативный вариант гломерулонефрита, патогенез которого при псориазе плохо изучен. Нами представлен случай IgA-нефропатии у 35-летнего мужчины европейской расы с 15-летним анамнезом простого псориаза, у которого во время очередного обострения внезапно развился артрит. Для лечения в первое время использовались только индометацин и диклофенак перорально, и наружно — стероидная мазь. На фоне проводимой терапии псориатические бляшки начали разрешаться, но боли в суставах сохранялись. Артериальная гипертензия, протеинурия и эритроцитурия были выявлены через два месяца. На основании анамнеза, физикального обследования, лабораторных данных и почечной биопсии были диагностированы IgA-нефропатия и псориатический артрит. Лечение метилпреднизолоном (500 мг/день трижды) и циклофосфамидом (600 мг/день один раз) было эффективным. Метилпреднизолон (12 мг/день), аллопуринол (100 мг/день), лозартан (50 мг/день) также были назначены перорально. Со стороны псориаза, артрита и нефропатии отмечена положительная динамика симптомов, и пациент выписан из больницы. Мы полагаем, что в данном клиническом случае больше данных в пользу диагноза псориатической нефропатии, чем лекарственного поражения почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гломерулонефрит; псориаз; псориатический артрит; псориатическая нефропатия; IgA-нефропатия.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Поражения внутренних органов у больных псориатическим артритом в последние годы привлекают все большее внимание исследователей. Чаще всего они развиваются у молодых мужчин в возрасте до 35 лет с псориатическим артритом, поражением ногтей и распространенными кожными проявлениями псориаза различной степени тяжести: от простых бляшек до эритродермической или пустулезной форм; последняя из которых может быть связана с присоединением вторичной инфекции. К дополнительным факторам риска относят ожирение и табакокурение [1, 13, 29, 30, 38, 40, 47, 48, 52].

Связь кожного псориаза и псориатического артрита с патологией сердечно-сосудистой системы (миокардитом и аортитом), сахарным диабетом, неспецифическим колитом, гепатитом, гепато-lienальным синдромом, лимфоаденопатией и некоторыми онкологическими заболеваниями многими авторами считается установленной. В настоящее время все большее внимание исследователей привлекает проблема поражения почек при псориазе, т.е. возможность развития псориатической нефропатии [10, 11, 12, 16, 19, 25, 28, 44, 46, 47, 48, 50].

В качестве основной причины, вызывающей повреждение почек при псориазе, во многих зарубежных источниках рассматриваются амилоидоз и лекарственная нефропа-

тия, периодически развивающаяся при регулярном приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), циклоспорина и других препаратов, используемых для лечения осложненных форм псориаза и псориатического артрита [11, 14, 18, 33, 35, 41, 54].

В отечественной литературе, начиная еще с 90-х годов XX века, был опубликован ряд работ, также описывающих поражение почек при псориазе как с клинической, так и с морфологической точки зрения. В них сложилось представление о том, что псориатическая нефропатия более типична для тяжелых, осложненных форм псориаза и может быть представлена амилоидозом почек и хроническим гломерулонефритом, причем последний встречается чаще. Здесь же отмечалась возможность обнаружения у больного псориазом любой формы хронического гломерулонефрита при наибольшей частоте его мезангиролиферативного варианта с отложением иммуноглобулина А — IgA-нефропатии [3, 4, 5, 6].

В настоящее время эти данные находят свое подтверждение в результатах крупных популяционных исследований в европейских и азиатских странах, свидетельствующих о повышенном риске развития почечной патологии у больных псориазом, в частности, хронического гломерулонефрита и хронической почечной недостаточности примерно в 1,3-1,5 раза [10, 11, 19, 49, 50].

В большинстве работ прослеживается связь поражения почек с тяжелыми, распро-

страненными формами псориаза, а также с периодами обострения этого заболевания, в том числе протекающими с артритами и явлениями артрита [10, 11, 19, 21, 23, 32, 34, 42, 50, 51, 56]. Однако часть авторов находит признаки почечного процесса и при простом псориазе, протекающим в легкой форме, у больных, получавших только местную терапию. Данный факт может служить дополнительным доказательством существования псориатической нефропатии как отдельной патологии вне связи с побочными эффектами лекарственных средств [7, 26, 44, 55].

Тем не менее, лекарственное воздействие, например, бесконтрольный прием НПВС, может как серьезно усугубить течение псориатической нефропатии, так и самостоятельно вызвать тяжелое повреждение почек при псориазе. Патогенетически, вероятно, это связано с вазоконстрикцией, возникающей в связи с торможением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты, причем ингибиторы и циклооксигеназы-1, и циклооксигеназы-2 могут быть одинаково токсичны [14, 22, 54].

В таких случаях при проведении дифференциального диагноза следует учитывать, что морфологическая картина вторичной лекарственной нефропатии отличается от псориатической. При длительном использовании НПВС в почках преобладают ишемические и тубулоинтерстициальные изменения. Описаны также болезнь минимальных изменений, мембранозная нефропатия, папиллярный некроз, клинически протекающие как острое почечное повреждение, острый или хронический интерстициальный нефрит, с возможным развитием, нефротического синдрома и дальнейшим снижением клиренса креатинина и концентрационной способности почек. [14, 33, 35, 41, 54]

Малые дозы метотрексата, обычно применяемые у больных псориатическим артритом, обладают меньшей нефротоксичностью, но все же иногда приводят к развитию тубуло-интерстициальных изменений и снижению почечных функций, особенно, при одновременном назначении средств, замедляющих его экскрецию, например, НПВС или антибиотиков. Не рекомендуется назначение метотрексата и при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин [15, 17, 24, 43, 48].

Таким образом, развитие IgA-нефропатии является редким, но наиболее характерным для псориаза почечным поражением, отличающим его от вторичной лекарственной неф-

ропатии. Несмотря на значительное количество работ последних лет, подтверждающих существование псориатической IgA-нефропатии, ее патогенез остается неуточненным [7, 11, 12, 19, 21, 26, 27, 34, 37, 44, 49, 53, 56].

Есть указания на связь псориатической нефропатии с хроническим инфекционным процессом, избыточной циркуляцией IgA и IgA-иммунных комплексов, изменениями содержания Th-1 и Th-2 лимфоцитов и продуктов их метаболизма, т.е. с воспалительными и иммунологическими нарушениями. [20, 23, 27, 56]. Отмечено, что псориатическая IgA-нефропатия отличается от первичной IgA-нефропатии составом циркулирующих иммунных комплексов, в частности, уменьшенным содержанием галактозодефицитных иммуноглобулинов А, что указывает, вероятно, на различия в патогенезе этих заболеваний [37].

Тем не менее, их дифференциальный диагноз представляет собой сложную клиническую задачу, при проведении которого следует учитывать редкость псориатической IgA-нефропатии и значительную распространенность первичной IgA-нефропатии (болезни Берже) в популяции, что существенно повышает вероятность случайного сочетания последней с псориазом.

Кроме того, дополнительную трудность представляет отсутствие в клинической картине псориатической IgA-нефропатии специфических черт, ее диагностические критерии не сформулированы. Как правило, она протекает малосимптомно и доброкачественно, проявляясь только мочевым синдромом в виде протеинурии и микрогематурии, которая может быть постоянной или интерmittтирующей. Возможно развитие симптоматической артериальной гипертензии. Иногда отмечается повышение продуктов пуринового обмена, мочевой кислоты, что вкупе с явлениями артрита может привести к ошибочной диагностике подагры. В меньшем числе случаев развивается нефротический синдром, и заболевание постепенно прогрессирует до терминальной почечной недостаточности. Возможен и быстро-прогрессирующий вариант, особенно при прогредиентном осложненном течении псориаза [2, 4, 5, 10, 36, 49].

Представленный ниже клинический случай имеет ряд клинических и морфологических особенностей, которые дополняют представления о характере поражения почек при псориазе.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Х., 35 лет, европеоидной расы впервые обратился к врачу с жалобами на боли и припухлость в мелких суставах кистей и стоп и левом лучезапястном суставе в январе 2019 года. Наиболее ярко симптомы были выражены со стороны проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов 2-3 пальцев левой кисти, а также левого лучезапястного сустава. В меньшей степени беспокоили боли в плюсне-фаланговых суставах стоп. Кроме того, отмечал утреннюю скованность около 1 часа и появление нагрузочных болей в грудном и поясничном отделах позвоночника.

В анамнезе в течение 15 лет имелась распространенная форма псориаза с поражением кожи и ногтевых пластинок, с сезонными обострениями 2 раза в год — зимой и летом. Семейный анамнез по псориазу был отягощен — родная тетя пациента страдает этим заболеванием.

Суставной синдром умеренной интенсивности проявился во время очередного обострения псориаза поздней осенью. Боли усиливались при нагрузке, при работе на холода. Ночных болей не отмечалось. Для купирования болей пациент самостоятельно начал принимать индометацин, местно в области псориатических бляшек использовал мазь с кортикоステроидами (акридерм). К врачам не обращался.

В течение 2-х месяцев состояние оставалось относительно стабильным, появились признаки разрешения кожных проявлений, однако суставной синдром сохранялся на прежнем уровне, что послужило причиной обращения за медицинской помощью и госпитализации в терапевтическое отделение.

В стационаре у пациента диагностировано ожирение 2-й степени, впервые выявлена артериальная гипертензия с максимальным повышением АД до 170/100 мм рт. ст. и протеинурия с суточной потерей белка до 2,2 г/сут.

Клинический анализ крови — без патологии. В биохимических анализах крови отмечено повышение уровня мочевины (8,1 ммоль/л), креатинина (142 мкмоль/л), С-реактивного белка (44 мг/л), мочевой кислоты (522 мкмоль/л) и общего холестерина (5,9 ммоль/л). Расчетная СКФ (CKD-EPI) — 53 мл/мин. Печеночные показатели, коагулограмма, ревматоидный фактор — в пределах нормальных значений. RW, маркеры гепатитов В и С, обследование на ВИЧ — отрицательны.

Рентгенологическое исследование выявило признаки остеоартроза суставов кистей и стоп, остеохондроза поясничного отдела позвоночника и отсутствие изменений илеосакральных сочленений.

Размеры и структура паренхимы почек при ультразвуковом исследовании представлялись нормальными. Лоцировались гиперэхогенные включения до 4 мм без акустической тени в чащечно-лоханочной системе с обеих сторон.

Установлен диагноз псoriатического артрита 2-й степени активности (код по МКБ 10 — M07.0). Симптомы со стороны почек трактовались как возможные проявления подагры или системной красной волчанки. Пациенту рекомендованы консультации нефролога и ревматолога, проведение иммунологических тестов амбулаторно.

Лечение проводилось преднизолоном (120 мг внутривенно/сут.) и ацеклофенаком (200 мг/сут. перорально), омепразолом, бисопрололом, лозартаном, дипиридамолом. Назначена физиотерапия. Отчетливого положительного эффекта достичь не удалось, сохранились боли в суставах, артериальная гипертензия.

При выписке рекомендован прием преднизолона по 15 мг/сут. с последующим снижением под контролем лечащего врача, аллопуринола по 100 мг/сут., бисопролола по 5 мг/сут., периндоприла по 5 мг/сут. и канефрана. Названные препараты пациент не принимал, ежедневно использовал диклофенак по 100 мг 2 раза в день. Попытка отмены диклофенака приводила к появлению генерализованных артралгий с вовлечением мелких суставов кистей и стоп, лучезапястных и коленных суставов. Сохранялась артериальная гипертензия и высокий уровень протеинурии до 3 г/л, стал замечать появление отечности стоп и голеней, одутловатость лица.

Дообследование проведено спустя 2 месяца в специализированном нефрологическом отделении.

Результаты лабораторного обследования пациента представлены в таблицах 1-5.

Коагулограмма — без отклонений от нормы.

Эзофагогастродуоденоскопия: Хронический поверхностный гастрит. Хронический дуоденит. Скольящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эрозивный рефлюкс-эзофагит (степень А по Лос-Анджеlesской классификации) Уреазный тест на *Helicobacter pylori* — ++.

На рентгенограмме кистей и стоп соотношения в суставах правильные. Костных де-

структурных изменений не выявлено. Начальные признаки остеопороза в виде подчеркнутости костных балок. Сужения суставных щелей лучезапястных, межзапястных, запястно-пястных, пястно-фаланговых и межфаланговых суставов не выявлено. Краевые де-

фекты костной ткани не определяются. Признаки остеоартроза 1 плюсне-фалангового сустава, более выраженные в правой стопе. Артроз межфалангового сустава большого пальца правой стопы с неравномерным уплотнением костной структуры медиального отде-

Таблица 1
Клинический анализ крови

Показатель	Результат	Норма	Единицы измерения
Гемоглобин	122	130–160	г/л
Эритроциты	4,4	4,0–5,0	10 ¹² /л
Тромбоциты	244	180–320	10 ⁹ /л
Лейкоциты	7,3	4,0–9,0	10 ⁹ /л
Нейтрофилы палочкоядерные	1	1–6	%
Нейтрофилы сегментоядерные	77	47–72	%
Лимфоциты	19	19–37	%
Моноциты	3	3–11	%
СОЭ по Панченкову	55	2–10	мм/час

Таблица 2
Биохимический анализ крови

Показатель	Результат	Норма	Единицы измерения
Белок общий	65	66–87	г/л
Альбумин	38	35–52	г/л
Креатинин	119	80–115	мкмоль/л
Мочевина	6,4	2,8–7,2	ммоль/л
Мочевая кислота	556	202–416	мкмоль/л
Триглицериды	2,77	0,68–2,3	ммоль/л
Холестерин общий	4,72	3,5–5,6	ммоль/л
Холестерин ЛПВП	0,88	0,9–1,45	ммоль/л
Холестерин ЛПНП	2,57	0,9–4,6	ммоль/л
Холестерин ЛПОНП	1,27	0,25–0,8	ммоль/л
Коэффициент атерогенности	4,4	0,0–3,0	усл.ед
Калий	4,1	3,6–5,0	ммоль/л
Натрий	139	135–145	ммоль/л
Ионизированный кальций	121	1,15–1,3	ммоль/л
Хлориды	110	98–112	ммоль/л
C-реактивный белок	5,8	0–5,0	мг/л
Иммуноглобулины класса А	3,5	0,7–4	г/л
Иммуноглобулины класса G	8,3	7–16	г/л
Иммуноглобулины класса M	1,4	0,4–2,4	г/л

Таблица 3
Проба Реберга (суточная) + суточная потеря белка

Показатель	Результат	Норма	Единицы измерения
Креатинин крови	116	80–115	мкмоль/л
Креатинин мочи (суточный)	9031	7100–17700	мкмоль/л
Клубочковая фильтрация	122	70–150	мл/мин
Канальцевая реабсорбция	98,7	97–99	%
Суточный диурез	2,25	2,25	л
Белок	3,4	4,7	0–0,1
Суточная потеря белка	7,6	10,5	0,028–0,141

Таблица 4
Общий анализ мочи

Показатель	Результат	Норма	Единицы измерения
Цвет	Желтый		
Прозрачность	мутноват.		
Плотность	1.030	1015–1025	г/мл
pH	5,0	5,5–7,0	
Белок	5,1	0–0,1	г/л
Клетки плоского эпителия	ед.		п/зр
Клетки переходного эпителия	ед.		п/зр
Лейкоциты	0–3		п/зр
Эритроциты неизмененные	густо		п/зр
Эритроциты измененные	отсутствуют		п/зр
Цилиндры гиалиновые	1–2		п/зр
Цилиндры зернистые	отсутствуют		п/зр
Цилиндры восковидные	0–1		п/зр
Соли	ураты		п/зр
Слизь	++		п/зр
Бактерии	отсутствуют		п/зр

Таблица 5

Иммунологические и молекулярно-генетические исследования

Показатель	Результат	Норма	Единицы измерения
Антинуклеарный фактор	<1:40	<1:40	ЕД/мл
Антитела к двуспиральной ДНК	4,4	0–25	титр
Ревматоидный фактор	0,8	0–14	МЕ/мл
Антитела класса G к циклическому цитруллинированному пептиду	<7	7–17	ЕД/мл
HLA-B27	Не обнаружен		

ла костной фаланги. Периартикулярные ткани без видимых изменений.

На рентгенограмме крестцово-подвздошных сочленений суставные щели симметричны. Их ширина не изменена. Патологических изменений костной структуры типичных для сакроилеита, не выявлено.

На рентгенограмме поясничного отдела позвоночника умеренно выражен остеохондроз со снижением высоты дисков и уплотнением замыкательных пластинок тел позвонков. Сглаженность поясничного лордоза. Проявления спондилоартроза на уровне L4-S1.

Результаты ультразвукового исследования почек представлены в таблице 6.

Почки обычно расположены, нормальных размеров и формы. Контуры неровные, четкие. Эхогенность паренхимы умеренно повышена. Ее структура диффузно неоднородная, кортикомедуллярная дифференцировка прослеживается до капсулы. Чашечно-лоханочный комплекс расширен, неоднороден, уплотнен. Лоцируются гиперэхогенные включения без акустической тени диаметром 1-3 мм.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень значительно увели-

чена (косой вертикальный размер правой доли 176 мм, толщина левой доли 121 мм, краинок-аудальный размер левой доли 123 мм). Контуры четкие, ровные. Структура диффузно неоднородная. Сосудистый рисунок не деформирован, сохранен. Внутрипеченочные протоки не расширены. Очаговые изменения не выявлены. Желчный пузырь не увеличен, имеет изгиб в области шейки. Конкрементов не содержит. Поджелудочная железа не увеличена. Контуры неровные, четкие, структура неоднородная за счет точечных и линейных гиперэхогенных включений. Эхогенность повышена. Селезенка умеренно увеличена. Контуры ровные, четкие. Структура однородная. Эхогенность не изменена. Заключение: УЗИ-признаки: спленогепатомегалия; диффузные изменения печени и поджелудочной железы (стеатоз). деформация желчного пузыря без признаков дискинезии (изгиб).

Консультативное заключение ревматолога: Состояние удовлетворительное. ИМТ — 38,3. Генерализованные псoriатические бляшки на разных стадиях разрешения. Psoriasis ногтей. Боль при пальпации и припухлость межфаланговых и пястнофаланговых суставов 2, 3, 5 пальцев левой кисти и 4 пальца правой кисти. Боль при пальпации плюснефаланговых суставов 2, 3, 4 пальцев левой стопы и 2 плюснефалангового и межфалангового суставов правой стопы. Положительный симптом сжатия левой кисти и обеих стоп. Положительный симптом сжатия грудной клетки. Пробы на спондилоартрит отрицательные. Сглажен поясничный лордоз. Пробы Кушелевского отрицательны. Тофусов не выявлено. Голени пастозны.

Заключение. Согласно критериям CASPAR (псориаз при осмотре, семейный анамнез псориаза, псoriатическая дистрофия ногтей, отрицательный РФ) верифицирован диагноз псoriатического артрита, данных за спондилит не получено.

Диагноз. Psoriatic artrit, полиартритический вариант, активность 3 степени, ФК II (код по МКБ 10 — M07.3)

Биопсия почки: Представлены корковый и мозговой слои почек (30 нефронов) из них полностью склерозированы 8 (27%). Клубочки резко увеличены: с одноконтурной капиллярной стенкой; с диффузным умеренным расширением мезангимального пространства за счет внеклеточного матрикса и его умеренно выраженной гиперклеточности (M1); с диффузной и сегментарной незначительной эндокапиллярной

Таблица 6

Ультразвуковое исследование почек

Почки	Правая	Левая	Ед. измерения
Длина	117	115	мм
Ширина	49	62	мм
Паренхима	16	18	мм
Чашечно-лоханочный комплекс (ЧЛК)	21	29	мм
Паренхима/ЧЛК	0,8	0,8	

гиперклеточностью (E1), представленной нейтрофильными лейкоцитами; без признаков кариорексиса и формирования полуулуний (C0). Гломерулярная базальная мембрана визуально не утолщена, одноконтурная; равномерно импрегнирована солями серебра. В 12 клубочках (40%) — вторичный обширный сегментарный гломерулосклероз с тяжелыми инсудативными изменениями и грубыми сращениями с капсулой клубочков (S1). Цитоплазма эпителия канальцев мелкозернистая, преимущественно с сохраненной щеточной каймой. В просветах канальцев немногочисленные скопления измененных эритроцитов. Очаговая незначительная атрофия канальцев с утолщением и сморщиванием тубулярной базальной мембранны (10%). Очаговый слабовыраженный интерстициальный фиброз (10%). Стенки артериол и артерий мелкого калибра резко утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя и инсудативных изменений с резким сужением просвета сосудов. Стенки артерий среднего калибра — без патологических изменений. Иммунофлюоресцентное исследование с использованием FITC-конъюгированных антител IgA, IgG, IgM, C1q, C3, фибриногену, легким цепям каппа и лямбда. Диффузная массивная мезангиальная, парамезангиальная и сегментарная субэндотелиальная крупногранулярная сливная экспрессия IgA — 4+, IgM — 2+, C3 — 4+, каппа — 3+, лямбда — 4+. В стенках артериол и мелких артерий диффузная экспрессия C3 — 4+. Заключение. IgA нефропатия, Oxford-2009 M1E1S1T0 (III класс M. Haas): умеренная мезангиальная и незначительная эндокапиллярная гиперклеточность; полный (27%) и обширный сегментарный (40%) гломерулосклероз; незначительный тубуло-интерстициальный фиброз (10%); выраженный артериолосклероз с резким сужением просвета сосудов; без полуулуний.

На основании данных исследования больному установлен следующий диагноз.

Основной: Псориатический артрит, полиартритический вариант, активность 3 степени, ФК II. Вторичная IgA-нефропатия (Oxford-2009 M1E1S1T0-C0, III класс M. Haas), нефротический синдром. ХБП С2А3 (код МКБ 10 — N04.3).

Осложнения: Вторичная артериальная гипертензия 1-й степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений — 2. Вторичная бессимптомная гиперурикемия. Дислипидемия.

Сопутствующие: Ожирение 2-й степени. Неалкогольная жировая болезнь печени. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, erosивный рефлюкс-эзофагит (степень А по Лос-Анджелесской классификации). Хронический поверхностный гастрит. Хронический дуоденит.

Больному проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (500 мг № 3) и циклофосфамидом (600 мг № 1) с положительным эффектом — снижением суточной потери белка до 0,2 г, прекращением эритроцитурии. Выписан с рекомендациями продолжить прием метилпреднизолона по 12 мг/сут и метотрексата по 5 мг/нед с титрованием дозы до 15 мг по схеме, лозартана по 50 мг/сут, фолиевой кислоты, аллопуринола, омепразола.

Пациенту даны диетические рекомендации, рекомендован отказ от алкоголя, тяжелых физических нагрузок, запрещено самостоятельно принимать НПВС, мочегонные.

По данным катамнеза известно, что после выписки из стационара пациент врачебные рекомендации практически не соблюдает, принимает только метилпреднизолон по 12 мг/сут. Спустя 3 месяца при очередном обострении псориаза рецидивировал и суставной синдром, в общем анализе мочи вновь появилась протеинурия — 1,8 г/л. На неоднократные предложения встать на учет к нефрологу и продолжить лечение ответил отказом, вновь стал бесконтрольно принимать диклофенак.

ДИСКУССИЯ

В описанном клиническом случае представлены несколько факторов риска поражения внутренних органов у больных псориазом. В их числе молодой возраст, мужской пол и повышенная масса тела. В пользу диагноза псориатическая нефропатия можно привести следующие положения:

- отчетливая взаимосвязь появления почечных симптомов (протеинурии) и артериальной гипертензии с обострением псориаза и развитием псориатического артрита и вне связи с приемом нестероидных противовоспалительных средств при последнем обострении;
- выявление по данным биопсии почки IgA-нефропатии при минимально выраженных тубуло-интерстициальных изменениях;
- исключение по результатам обследований иных причин артрита и почечной па-

тологии: системной красной волчанки, ревматоидного артрита, подагры.

К особенностям случая следует отнести появление артрита и нефропатии с формированием тяжелого нефротического синдрома у больного с длительным 15-летним течением простого, хотя и распространенного псориаза. Регулярные всесезонные обострения, псориатическое поражение ногтей наблюдались уже много лет.

В то же время можно предположить, что нефропатия с минимальной или умеренной протеинурией имела место задолго до момента диагностики, о чем говорит большая доля (40%) склерозированных клубочков, обнаруженных по результатам биопсии. Следовательно, нельзя исключить, что IgA-нефропатия у наблюдавшегося пациента предшествовала клиническим проявлениям псориатического артрита, а характерные для псориаза иммунные нарушения могли способствовать развитию выраженных структурных изменений почек.

Нельзя также исключить, что и выявленная по данным ультразвукового исследования гепатомегалия, пока не приведшая к нарушениям печеночных функций, также связана с псориатическим процессом [1, 8, 9, 31, 39, 46].

Несмотря на хороший эффект пульс-терапии и относительно сохранную функцию почек, прогноз у данного пациента весьма сомнительный. В пользу неблагоприятного исхода с вероятностью ранней заместительной почечной терапии говорит не только наличие факторов риска (пол, возраст, персистирующая протеинурия в отсутствие эпизодов макрогематурии), но и нежелание пациента следовать рекомендациям врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалев Ю. Р., Исаков В. А., Гулунов З. Х. Болезни суставов. СПб.: изд. СПбГПМУ; 2017.
2. Ковалев Ю. Р., Гулунов З. Х., Дзеранова Н. Я. Болезни почек. Часть 2. СПб.: изд. СПбГПМУ; 2018.
3. Колосовская Т. А., Хардикова С. А., Калюжина Е. В., Суркова Л. Г., Смышевская К. А., Варлачева К. А. Хроническая болезнь почек у больных псориазом, хроническим описторхозом и при их сочетании. Бюллетень Сибирской медицины. 2009; 8 (4–2): 129–33.
4. Панасюк Н. Н. Поражение почек при псориазе (клинико-морфологическое исследование). Автoref. дисс... канд. мед. наук. М.; 1990.
5. Ребров А. П., Каргальская О. Г. Распространенность хронической болезни почек у больных псориазом: системной красной волчанки, ревматоидного артрита, подагры. Клиническая нефрология. 2012; №3: 10–12.
6. Суворов А. П., Бакулов А. Л., Слесаренко Н. А., Сатарова Т. Г. О системности псориаза (случай псориатической эритродермии, артрита и нефрита). Вестник дерматологии и венерологии. 1998; № 5: 42–3.
7. Ahuja T. S., Funtanilla M., de Groot J. J., Velasco A., Badalamenti J., Wilson S. IgA nephropathy in psoriasis. Am. J. Nephrol. 1998; 18(5): 425–9. doi: 10.1159/000013388
8. Awosika O., Eleryan M. G., Rengifo-Pardo M., Doherty L., Martin L. W., Ehrlich A. A. Case-control Study to Evaluate the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Moderate-to-severe Psoriasis. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2018; 11(6): 33–37.
9. Carrascosa J. M., Bonanad C., Dauden E., Botella R., Olveira-Martín A. Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Actas Dermo-Sifiliograficas. 2017; 108 (6): 506–14. doi: 10.1016/j.ad.2016.12.017.
10. Chi C. C., Wang J., Chen Y. F., Wang S. H., Chen F. L., Tung T. H. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. J. Dermatol. Sci. 2015; 78 (3): 232–8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.03.012.
11. Chiu H. Y., Huang H. L., Li C. H., Yin Y. J., Chen H. A., Hsu S. T., Lin S. J., Tsai T. F., Ho S. Y. Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. Br. J. Dermatol. 2015; 173(1): 146–54. doi: 10.1111/bjd.13599.
12. Dervisoglu E., Akturk A. S., Yildiz K., Kiran R., Yilmaz A. The spectrum of renal abnormalities in patients with psoriasis. Int. Urol. Nephrol. 2012; 44 (2): 509–14. doi: 10.1007/s11255–011–9966–1.
13. Eder L., Haddad A., Rosen C. F., Lee K.A., Chandran V., Cook R., Gladman D.D. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (4): 915–23. doi: 10.1002/art.39494.
14. Ejaz P., Bhojani K., Joshi V. R. NSAIDs and kidney. J. Assoc. Physicians India. 2004; 52: 632–40.
15. Erdbrügger U., de Groot K. Is methotrexate nephrotoxic? Dose-dependency, comorbidities and comedication. Z Rheumatol. 2011; 70 (7): 549–52. doi: 10.1007/s00393–011–0830–6.
16. Farmer C. K., Stevens P. E. Chronic kidney disease: Psoriasis – a risk factor for chronic kidney disease? Nat. Rev. Nephrol. 2014; 10 (1): 12–3. doi: 10.1038/nrneph.2013.254.
17. Fiehn C. The other opinion: nephrotoxicity of low-dose methotrexate — a problem which does not exist. Z Rheumatol. 2011; 70 (10): 825–6. doi: 10.1007/s00393–011–0909–0.

18. Grcevska L., Polenaković M., Ferluga D., Vizjak A., Stavrić G. Membranous nephropathy with severe tubulointerstitial and vascular changes in a patient with psoriatic arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Nephrol.* 1993; 39 (5): 250–3.
19. Grewal S. K., Wan J., Denburg M. R. Shin D. B., Takeshita J., Gelfand J. M. The risk of IgA nephropathy and glomerular disease in patients with psoriasis: A population based cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176 (5): 1366–69. doi:10.1111/bjd.14961.
20. Hall R. P., Peck G. L., Lawley T. J., Circulating IgA immune complexes in patients with psoriasis.. *J. Invest. Dermatol.* 1983; 80 (6): 465–8. doi:10.1111/1523-1747.ep12534883
21. Hiki Y., Kokubo T., Horii A., Yokouchi S., Satoh M., Kuwao S., Shigematsu H., Kobayashi Y.A. Case of severe IgA nephropathy associated with psoriatic arthritis and idiopathic interstitial pneumonia. *Acta Pathol Jpn.* 1993; 43 (9): 522–8.
22. Hsu C. C., Wang H., Hsu Y. H., Chuang S. Y., Huang Y. W., Chang Y. K., Liu J. S., Hsiung C. A., Tsai H. J. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension.* 2015; 66 (3): 524–33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05105.
23. Imai H., Kodama T., Ishino T., Yasuda T., Miura A. B., Asakura K., Nishimura S., Nakamoto Y. IgA-nephropathy associated with hyper IgAnemia, psoriasis or pustulosis and ossification. *Clin. Nephrol.* 1995; 44 (1): 64–8.
24. Izzedine H., Launay-Vacher V., Karie S., Caramella C., de Person F., Deray G. Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature. *Clin. Nephrol.* 2005; 64 (4): 315–9. doi: 10.5414/cnp64315
25. Jabbar-Lopez Z. K., Weatherhead S. C., Reynolds N. J. Kidney disease in moderate-to-severe psoriasis: a critical appraisal. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174 (2): 267–70. doi: 10.1111/bjd.14302.
26. Jiao Y. , Xu H., Li H., Li X. Mesangial proliferative glomerulonephritis with or without IgA deposits: the morphological characters in psoriasis vulgaris. *Nephron. Clin. Pract.* 2008; 108 (3): 221–5. doi: 10.1159/000119716.
27. Kaneko T., Mii A., Fukui M., Nagahama K., Shimizu A., Tsuruoka S. L. IgA Nephropathy and Psoriatic Arthritis that Improved with Steroid Pulse Therapy and Mizoribine in Combination with Treatment for Chronic Tonsillitis and Epipharyngitis. *Intern. Med.* 2015; 54 (9): 1085–90. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3510)
28. Kvist-Hansen A., Kaiser H., Skov L., Hansen P.R. Comorbidity in connection with psoriasis is more than psoriatic arthritis. *Ugeskr Laeger.* 2018; 180 (2): V07170526.
29. Love T. J., Gudjonsson J. E., Valdimarsson H., Gudbjornsson B. Psoriatic arthritis and onycholysis – results from the cross-sectional Reykjavik psoriatic arthritis study. *J. Rheumatol.* 2012; 39 (7): 1441–4. doi: 10.3899/jrheum.111298.
30. Love T.J., Zhu Y., Zhang Y., Wall-Burns L., Ogdie A., Gelfand J. M., Choi H. K. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (8): 1273–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201299.
31. Mantovani A., Gisondi P., Lonardo A., Targher G. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (2): 217. doi: 10.3390/ijms17020217.
32. Milošević D., Husar K., Batinić D., Čorić M., Jović A., Turudić D., Pelajić S., Dumić Čule I. Association of Generalized Psoriasis and Mixed Glomerulonephritis in a 10-year-old Girl. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2017; 25 (2): 142–4.
33. Murray M. D., Brater D. C. Renal toxicity of the non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1993; 33: 435–65. doi: 10.1146/annurev.pa.33.040193.002251
34. Nakamura-Wakatsuki T., Kato Y., Sakurai K., Yamamoto T. A case of severe erythrodermic psoriasis associated with IgA nephropathy. *Int J Dermatol.* 2013; 52 (12): 1579–81. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05302.x.
35. Nawaz F. A., Larsen C. P., Troxell M. L. Membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62 (5): 1012–7. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.045.
36. Nicolae I., Tampa N., Ene C. D., Mitran C. L., Mitran M. L., Sarbu M. I., Matei C., Ene C., Georgescu S.R. Correlations between related-purine derivatives and renal disorders in patients with psoriasis vulgaris. *Experimental and therapeutic medicine* 2019; 17: 1012–9. doi: 10.3892/etm.2018.7053
37. Ochi M., Toyama T., Ando M., Sato K., Kamikawa Y., Sagara A., Kitajima S., Hara A., Iwata Y., Sakai N., Shimizu M., Furuchi K., Hamaguchi Y., Kaneko S., Wada T. A case of secondary IgA nephropathy accompanied by psoriasis treated with secukinumab. *CEN Case Rep.* 2019; 8(3): 200–4. doi: 10.1007/s13730-019-00393-5.
38. Ogdie A., Gelfand J. M. Clinical risk factors for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: A review of available evidence. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015; 17 (10): 64. doi:10.1007/s11926-015-0540-1.
39. Ogdie A., Grewal S. K., Noe M. H., Shin D. B., Takeshita J., Chiesa Fuxench Z. C., Carr R. M., Gelfand J. M. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *J. Invest Dermatol.* 2018; 138 (4): 760–7. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.024.
40. Raposo I., Torres T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. *Actas Derm-*

- Sifiliograficas. 2015; 106 (6): 452–7. doi: 10.1016/j.ad.2015.02.005.
41. Rastogi V., Doshi S., Kaleem A. Minimal Change Disease Associated with High-dose Aspirin. *Cureus*. 2018; 10 (10): e3408. doi: 10.7759/cureus.3408.
 42. Santra G., Sinha P. K., De D. Nephropathy in association with annular psoriasis. *J. Assoc. Physicians India*. 2011; 59: 595–7.
 43. Seideman P., Müller-Suur R., Ekman E. Renal effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1993; 20 (7): 1126–8.
 44. Singh N. P., Prakash A., Kubba S., Ganguli A., Singh A. K., Sikdar S., Agarwal S. K., Dinda A. K., Grover C. Psoriatic nephropathy – does an entity exist? *Ren. Fail.* 2005; 27 (1): 123–7.
 45. Svedbom A., Dalén J., Mamolo C., Cappelleri J. C., Mallbris L., Petersson I. F., Stähle M. Increased cause-specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population based Swedish register study. *Acta Derm. Venereol.* 2015; 95 (7): 809–15. doi: 10.2340/00011555–2095.
 46. Szepietowski J. C., Szepietowski T. Is Renal Function Altered in Patients with Psoriasis Vulgaris? A Short Review. *J. Dermatol.* 2000; 27 (9): 569–572. doi: 10.1111/j.1346–8138.2000.tb02230.x
 47. Takeshita J., Grewal S., Langan S. M., Mehta N. N., Ogdie A., Van Voorhees A. S., Gelfand J. M. Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. Epidemiology *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (3): 377–90. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.064.
 48. Takeshita J., Grewal S., Langan M. S., Mehta N.N., Ogdie A., Van Voorhees A. S., Gelfand J. M. Psoriasis and Comorbid Diseases Part II. Implications for Management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (3): 393–403. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.065.
 49. Ungprasert P., Rakasuk S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2018; 50 (7): 1277–83. doi: 10.1007/s11255–018–1868-z.
 50. Wan J., Wang S., Haynes K., Denburg M. R., Shin D. B., Gelfand J. M. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ*. 2013; 347: f5961. doi: 10.1136/bmj.f5961.
 51. Wasilewska A., Zoch-Zwierz W. M., Tenderenda E., Szynaka B. IgA nephropathy in a girl with psoriasis and seronegative arthritis. *Pediatr. Dermatol.* 2008; 25(3): 408–9. doi: 10.1111/j.1525–1470.2008.00702.x.
 52. Wilson F.C., Icen M., Crowson C. S., McEvoy M. T., Gabriel S. E., Kremers H. M. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population based study. *Arthritis Rheum.* 2009; 61 (2): 233–9. doi: 10.1002/art.24172.
 53. Yamamoto M., Yorioka T., Kawada M., Nishimura K., Kumon Y., Yasuoka N., Suehiro T., Hashimoto K. A case of IgA nephropathy associated with psoriasis vulgaris. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1994; 36 (6): 779–83.
 54. Zadrazil J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the kidney. *Vnitr. Lek.* 2006; 52 (7–8): 686–90.
 55. Zadrazil J., Tichý T., Horák P., Nikorjaková I., Zíma P., Krejčí K., Strébl P. IgA nephropathy associated with psoriasis vulgaris: a contribution to the entity of ‘psoriatic nephropathy’. *J Nephrol.* 2006; 19 (3): 382–6.
 56. Zhang L., Xue S., Yu J., Si H., Xu Y., Li J., Ma F., Xu Z. IgA nephropathy associated with erythrodermic psoriasis A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (19): e15433. doi: 10.1097/MD.00000000000015433

REFERENCES

1. Kovalev Ju. R., Isakov V. A., Gulunov Z. H. *Bolezni sustavov [Joint Diseases]*. SPb.: izd. SPbGPMU; 2017. (in Russian)
2. Kovalev Ju. R., Gulunov Z. H., Dzeranova N. Ja. *Bolezni pochek [Kidney Disease]*. Part 2. SPb.: izd. SPbGPMU; 2018. (in Russian)
3. Kolosovskaja T. A., Hardikova S. A., Kaljuzhina E. V., Surkova L. G., Smyshevskaja K. A., Varlacheva K. A. *Khronicheskaya bolezn' pochek u bol'nykh psoriazom, khronicheskim opistorkhозом i pri ikh sochetaniyи [Chronic kidney disease in patients with psoriasis, chronic opisthorchiasis and their combination]*. *Bjulleten' Sibirskoj mediciny*. 2009; 8 (4–2): 129–33. (in Russian)
4. Panasjuk N. N. *Porazhenie pochek pri psoriaze (kliniko-morfologicheskoe issledovanie) [Kidney damage in psoriasis (clinical and morphological study)]*. Dissertation Abstract M.; 1990. (in Russian)
5. Rebrov A. P., Kargal'skaja O. G. *Rasprostranennost' khronicheskoy bolezni pochek u bol'nykh psoriaticheskim artritom [The prevalence of chronic kidney disease in patients with psoriatic arthritis]*. *Klinicheskaja nefrologija*. 2012; №3: 10–12. (in Russian)
6. Suvorov A. P., Bakulev A. L., Slesarenko N. A., Satarova T. G. *O sistemnosti psoriaza (sluchay psoriaticheskoy eritrodermii, artrita i nefrita) [On the systemic nature of psoriasis (a case of psoriatic erythroderma, arthritis and nephritis)]*. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1998; № 5: 42–3. (in Russian)
7. Ahuja T. S., Funtanilla M., de Groot J. J., Velasco A., Badalamenti J., Wilson S. IgA nephropathy in psoriasis. *Am. J. Nephrol.* 1998; 18(5): 425–9. doi: 10.1159/000013388
8. Awosika O., Eleryan M. G., Rengifo-Pardo M., Doherty L., Martin L. W., Ehrlich A. A. Case-control Study to Evaluate the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Moderate-to-severe Psoriasis. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2018; 11(6): 33–37.
9. Carrascosa J. M., Bonanad C., Dauden E., Botella R., Olveira-Martín A. Psoriasis and Nonalcoholic Fatty

- Liver Disease. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2017; 108 (6): 506–14. doi: 10.1016/j.ad.2016.12.017.
10. Chi C. C., Wang J., Chen Y. F., Wang S. H., Chen F. L., Tung T. H. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. *J. Dermatol. Sci.* 2015; 78 (3): 232–8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.03.012.
 11. Chiu H. Y., Huang H. L., Li C. H., Yin Y. J., Chen H. A., Hsu S. T., Lin S. J., Tsai T. F., Ho S. Y. Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2015; 173(1): 146–54. doi: 10.1111/bjd.13599.
 12. Dervisoglu E., Akturk A. S., Yildiz K., Kiran R., Yilmaz A. The spectrum of renal abnormalities in patients with psoriasis. *Int. Urol. Nephrol.* 2012; 44 (2): 509–14. doi: 10.1007/s11255–011–9966–1.
 13. Eder L., Haddad A., Rosen C. F., Lee K.A ., Chandran V., Cook R., Gladman D.D. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (4): 915–23. doi: 10.1002/art.39494.
 14. Ejaz P., Bhojani K., Joshi V. R. NSAIDs and kidney. *J. Assoc. Physicians India*. 2004; 52: 632–40.
 15. Erdbrügger U., de Groot K. Is methotrexate nephrotoxic? Dose-dependency, comorbidities and comedication. *Z Rheumatol.* 2011; 70 (7): 549–52. doi: 10.1007/s00393–011–0830–6.
 16. Farmer C. K., Stevens P. E. Chronic kidney disease: Psoriasis – a risk factor for chronic kidney disease? *Nat. Rev. Nephrol.* 2014; 10 (1): 12–3. doi: 10.1038/nrneph.2013.254.
 17. Fiehn C. The other opinion: nephrotoxicity of low-dose methotrexate — a problem which does not exist. *Z Rheumatol.* 2011; 70 (10): 825–6. doi: 10.1007/s00393–011–0909–0.
 18. Grcevska L., Polenaković M., Ferluga D., Vizjak A., Stavrić G. Membranous nephropathy with severe tubulointerstitial and vascular changes in a patient with psoriatic arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Nephrol.* 1993; 39 (5): 250–3.
 19. Grewal S. K., Wan J., Denburg M. R. Shin D. B., Takeshita J., Gelfand J. M. The risk of IgA nephropathy and glomerular disease in patients with psoriasis: A population based cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176 (5): 1366–69. doi:10.1111/bjd.14961.
 20. Hall R. P., Peck G. L., Lawley T. J., Circulating IgA immune complexes in patients with psoriasis.. *J. Invest. Dermatol.* 1983; 80 (6): 465–8. doi:10.1111/1523–1747.ep12534883
 21. Hiki Y., Kokubo T., Horii A., Yokouchi S., Satoh M., Kuwao S., Shigematsu H., Kobayashi Y.A. Case of severe IgA nephropathy associated with psoriatic arthriti-
 - tis and idiopathic interstitial pneumonia. *Acta Pathol Jpn.* 1993; 43 (9): 522–8.
 22. Hsu C. C., Wang H., Hsu Y. H., Chuang S. Y., Huang Y. W., Chang Y. K., Liu J. S., Hsiung C. A., Tsai H. J. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015; 66 (3): 524–33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05105.
 23. Imai H., Kodama T., Ishino T., Yasuda T., Miura A. B., Asakura K., Nishimura S., Nakamoto Y. IgA-nephropathy associated with hyper IgAnemia, psoriasis or pustulosis and ossification. *Clin. Nephrol.* 1995; 44 (1): 64–8.
 24. Izquierdo H., Launay-Vacher V., Karie S., Caramella C., de Person F., Deray G. Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature. *Clin. Nephrol.* 2005; 64 (4): 315–9. doi: 10.5414/cnp64315
 25. Jabbar-Lopez Z. K., Weatherhead S. C., Reynolds N. J. Kidney disease in moderate-to-severe psoriasis: a critical appraisal. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174 (2): 267–70. doi: 10.1111/bjd.14302.
 26. Jiao Y. , Xu H., Li H., Li X. Mesangial proliferative glomerulonephritis with or without IgA deposits: the morphological characters in psoriasis vulgaris. *Nephron. Clin. Pract.* 2008; 108 (3): 221–5. doi: 10.1159/000119716.
 27. Kaneko T., Mii A., Fukui M., Nagahama K., Shimizu A., Tsuruoka S. L. IgA Nephropathy and Psoriatic Arthritis that Improved with Steroid Pulse Therapy and Mizoribine in Combination with Treatment for Chronic Tonsillitis and Epipharyngitis. *Intern. Med.* 2015; 54 (9): 1085–90. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3510)
 28. Kvist-Hansen A., Kaiser H., Skov L., Hansen P.R. Comorbidity in connection with psoriasis is more than psoriatic arthritis. *Ugeskr Laeger*. 2018; 180 (2): V07170526.
 29. Love T. J., Gudjonsson J. E., Valdimarsson H., Gudbjornsson B. Psoriatic arthritis and onycholysis – results from the cross-sectional Reykjavik psoriatic arthritis study. *J. Rheumatol.* 2012; 39 (7): 1441–4. doi: 10.3899/jrheum.111298.
 30. Love T.J., Zhu Y., Zhang Y., Wall-Burns L., Ogdie A., Gelfand J. M., Choi H. K. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (8): 1273–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012–201299.
 31. Mantovani A., Gisondi P., Lonardo A., Targher G. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (2): 217. doi: 10.3390/ijms17020217.
 32. Milošević D., Husar K., Batinić D., Čorić M., Jović A., Turudić D., Pelajić S., Dumić Čule I. Association of Generalized Psoriasis and Mixed Glomerulonephri-

- tis in a 10-year-old Girl. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2017; 25 (2): 142–4.
33. Murray M. D., Brater D. C. Renal toxicity of the non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1993; 33: 435–65. doi: 10.1146/annurev.pa.33.040193.002251
 34. Nakamura-Wakatsuki T., Kato Y., Sakurai K., Yamamoto T. A case of severe erythrodermic psoriasis associated with IgA nephropathy. *Int J Dermatol.* 2013; 52 (12): 1579–81. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05302.x.
 35. Nawaz F. A., Larsen C. P., Troxell M. L. Membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62 (5): 1012–7. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.045.
 36. Nicolae I., Tampa N., Ene C. D., Mitran C. L., Mitran M. L., Sarbu M. I., Matei C., Ene C., Georgescu S.R. Correlations between related-purine derivatives and renal disorders in patients with psoriasis vulgaris. *Experimental and therapeutic medicine* 2019; 17: 1012–9. doi: 10.3892/etm.2018.7053
 37. Ochi M., Toyama T., Ando M., Sato K., Kamikawa Y., Sagara A., Kitajima S., Hara A., Iwata Y., Sakai N., Shimizu M., Furuichi K., Hamaguchi Y., Kaneko S., Wada T. A case of secondary IgA nephropathy accompanied by psoriasis treated with secukinumab. *CEN Case Rep.* 2019; 8(3): 200–4. doi: 10.1007/s13730-019-00393-5.
 38. Ogdie A., Gelfand J. M. Clinical risk factors for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: A review of available evidence. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015; 17 (10): 64. doi:10.1007/s11926-015-0540-1.
 39. Ogdie A., Grewal S. K., Noe M. H., Shin D. B., Takeshita J., Chiesa Fuxench Z. C., Carr R. M., Gelfand J. M. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *J. Invest Dermatol.* 2018; 138 (4): 760–7. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.024.
 40. Raposo I., Torres T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliograficas.* 2015; 106 (6): 452–7. doi: 10.1016/j.ad.2015.02.005.
 41. Rastogi V., Doshi S., Kaleem A. Minimal Change Disease Associated with High-dose Aspirin. *Cureus.* 2018; 10 (10): e3408. doi: 10.7759/cureus.3408.
 42. Santra G., Sinha P. K., De D. Nephropathy in association with annular psoriasis. *J. Assoc. Physicians India.* 2011; 59: 595–7.
 43. Seideman P., Müller-Suur R., Ekman E. Renal effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1993; 20 (7): 1126–8.
 44. Singh N. P., Prakash A., Kubba S., Ganguli A., Singh A. K., Sikdar S., Agarwal S. K., Dinda A. K., Grover C. Psoriatic nephropathy – does an entity exist? *Ren. Fail.* 2005; 27 (1): 123–7.
 45. Svedbom A., Dalén J., Mamolo C., Cappelleri J. C., Mallbris L., Petersson I. F., Ståhle M. Increased cause-specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population based Swedish register study. *Acta Derm. Venereol.* 2015; 95 (7): 809–15. doi: 10.2340/00015555-2095.
 46. Szepietowski J. C., Szepietowski T. Is Renal Function Altered in Patients with Psoriasis Vulgaris? A Short Review. *J. Dermatol.* 2000; 27 (9): 569–572. doi: 10.1111/j.1346-8138.2000.tb02230.x
 47. Takeshita J., Grewal S., Langan S. M., Mehta N. N., Ogdie A., Van Voorhees A. S., Gelfand J. M. Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. Epidemiology *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (3): 377–90. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.064.
 48. Takeshita J., Grewal S., Langan M. S., Mehta N.N., Ogdie A., Van Voorhees A. S., Gelfand J. M. Psoriasis and Comorbid Diseases Part II. Implications for Management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (3): 393–403. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.065.
 49. Ungprasert P., Rakasuk S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2018; 50 (7): 1277–83. doi: 10.1007/s11255-018-1868-z.
 50. Wan J., Wang S., Haynes K., Denburg M. R., Shin D. B., Gelfand J. M. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ.* 2013; 347: f5961. doi: 10.1136/bmj.f5961.
 51. Wasilewska A., Zoch-Zwierz W. M., Tenderenda E., Szynaka B. IgA nephropathy in a girl with psoriasis and seronegative arthritis. *Pediatr. Dermatol.* 2008; 25(3): 408–9. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00702.x.
 52. Wilson F.C., Icen M., Crowson C. S., McEvoy M. T., Gabriel S. E., Kremers H. M. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population based study. *Arthritis Rheum.* 2009; 61 (2): 233–9. doi: 10.1002/art.24172.
 53. Yamamoto M., Yorioka T., Kawada M., Nishimura K., Kumon Y., Yasuoka N., Suehiro T., Hashimoto K. A case of IgA nephropathy associated with psoriasis vulgaris. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1994; 36 (6): 779–83.
 54. Zadrazil J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the kidney. *Vnitr. Lek.* 2006; 52 (7–8): 686–90.
 55. Zadrazil J. , Tichý T., Horák P., Nikorjaková I., Zíma P., Krejcí K., Strébl P. IgA nephropathy associated with psoriasis vulgaris: a contribution to the entity of ‘psoriatic nephropathy’. *J Nephrol.* 2006; 19 (3): 382–6.
 56. Zhang L., Xue S., Yu J., Si H., Xu Y., Li J., Ma F., Xu Z. IgA nephropathy associated with erythrodermic psoriasis A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (19): e15433. doi: 10.1097/MD.0000000000015433

THE ROLE OF SERUM LIPIDS IN THE DEVELOPMENT OF GALLSTONE DISEASE

^{1,2}*Uspenskiy Yuriy Pavlovich, ²Fominykh Yuliya Aleksandrovna, ¹Nadzhafova Kyamalya Nizamitdinovna, ^{3,4}Kosheev Anton Viktorovich, ⁴Sultanova Flora Mirgalimovna*

¹ St. Petersburg Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2.

² St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. 197022 Russia St. Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8.

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya street, 41

⁴ Elizavetinskaya hospital. 195257, St. Petersburg, 14 vavilovskyh str., Litera A

Contact Information: Nadzhafova Kyamalya Nizamitdinovna- senior medical laboratory assistant of Department of faculty therapy named after professor V.A. Valdman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

SUMMARY. Gallstones is a complex disease, the causes of its occurrence are not fully understood. There are described cholelithiasis risk factors, and the role of the metabolic syndrome in this process. This article presents a review of literature data on the role of serum lipids in the formation of gallbladder stones. We have discussed possible pathogenetic mechanisms, which demonstrate direct and inverse relationships between the development of gallstone disease and fractions of the blood lipid spectrum. The data of published clinical research about the relationship between the content of serum lipids and the risk of cholelithiasis are almost presented. Research data on the effect of cholecystectomy on lipid metabolism are also presented. There are formulated discussion questions requiring further studying for development of optimal methods of management of this category of patients.

KEY WORDS: gallstone disease; lipid metabolism; metabolic syndrome; cholecystectomy.

РОЛЬ ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ В РАЗВИТИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

^{1,2}*Успенский Юрий Павлович, ²Фоминых Юлия Александровна, ¹Наджафова Кямаля Низамитдиновна, ^{3,4}Кощеев Антон Викторович, ⁴Султанова Флора Миргалимовна*

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

³ Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41

⁴ Елизаветинская больница. 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, литер A

Контактная информация: Наджафова Кямаля Низамитдиновна — старший медицинский лаборант кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

РЕЗЮМЕ. Желчнокаменная болезнь является комплексным заболеванием, причины его возникновения остаются недостаточно изученными. В статье освещены факторы, влияющие на развитие желчнокаменной болезни, при этом особая роль отведена метаболическому синдрому. Представлен обзор данных литературы о роли липидов сыворотки крови в процессе формирования желчных камней. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы, демонстрирующие прямые и обратные связи между развитием желчнокаменной болезни и фракциями липидного спектра крови. Приведены данные опубликованных клинических исследований, направленных на изучение связи между количественным содержанием липидов сыворотки крови и риском холелитиаза. Также освещены данные исследований о влиянии холецистэктомии на липидный обмен. Сформулированы дискус-

сионные вопросы, требующие дальнейшего изучения для выработки оптимальных методов ведения данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчнокаменная болезнь; липидный обмен; метаболический синдром; холецистэктомия.

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) по праву считается одной из самых распространенных болезней органов пищеварения и занимает третье место в структуре заболеваемости населения. В России ЖКБ по праву считается одной из самых частых патологий, достигая распространенности от 5 до 40% в зависимости от региона проживания [8]. Хирургические вмешательства по поводу ЖКБ занимают второе место в мире по частоте выполнения после операций по поводу воспаления аппендицса. В мире ежегодно проводится более 1 миллиона операций, обусловленных желчнокаменной болезнью и связанных с удалением желчного пузыря или удалением конкрементов из желчных протоков [12].

Выделяют различные причины образования камней в желчном пузыре. Это ускоренная кристаллизация холестерина в перенасыщенной холестерином желчи, накопление холестерина в стенке или полости желчного пузыря; нарушения в обмене апобелка, ответственного за транспорт холестерина в клетку; гипофункция желчного пузыря с длительным застоем желчи, гиперсекреция слизи на фоне воспаления в стенках желчевыводящих путей, дислипидемия [28]. Важнейшим фактором риска болезни является наследственная предрасположенность. Описано около 50 генов, играющих ту или иную роль в патогенезе ЖКБ [6]. В семьях с предрасположенностью к ЖКБ по линии матери эта патология встречается гораздо чаще, чем по линии отца [60].

Различные причины камнеобразования приводят к запуску двух основных патогенетических механизмов развития заболевания (таблица 1).

Существуют гипотезы, согласно которым, некоторые проявления ЖКБ носят иммунологический характер и могут рассматриваться как холангиопатии иммунной этиологии. При данном подходе камнеобразование может трактоваться как нормальная защитная реакция организма в ответ на инфицирование желчных путей, направленная на разрушение питательной базы для колоний экзогенов, а также на предотвращение распространения инфекции вверх по желчным путям и инфи-

цирования интрапеченочных желчных протоков [16]. Отмечается и особое значение билиарной микробиоты как фактора развития, так и предотвращения холангопатий различной этиологии [17].

В последние десятилетия отмечается быстрое увеличение распространенности ЖКБ среди взрослого населения Европы и США, преимущественно в промышленно развитых странах [40]. При сохранении современных темпов роста к 2050 году ЖКБ будет страдать 20% населения планеты [9]. Так какие же факторы способствуют росту заболеваемости ЖКБ?

Давно известны факторы риска ЖКБ, составляющие «правило 5 F»: женский пол (female), возраст старше 40 лет (forty), ожирение при индексе массы тела более 30 (fat), множественные беременности (fertile), диспепсия с метеоризмом (flatulent) [64]. И если раньше облик заболевания представляла пышнотелая дама в возрасте после 40, рожавшая детей, то в наше время этот облик меняется.

По данным научно-практических публикаций, в современном мире отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности ЖКБ среди лиц молодого возраста [65]. Уже не нонсенс выявление холелитиаза в детском возрасте с частотой около 5% [39]. Данные мировой статистики подтверждают общее «омоложение» заболевания, а также отмечают изменение гендерного соотношения пациентов за счет увеличения количества заболевших мужчин [40]. На это влияют образ жизни современного человека, особенности питания, низкая физическая активность, экология, лекарственные препараты, изменения кишеч-

Таблица 1

Основные теории развития ЖКБ [12]

Фундаментальная причина	Механизм камнеобразования
Застой желчи	Камнеобразование вследствие дискинезии желчных путей или изменений вязкости желчи.
Литогенность желчи	Камнеобразование за счет изменения состава секретируемых желчных кислот вследствие метаболических нарушений.

ного микробиома и многое другое. Однако наиболее значимой многие авторы считают связь ЖКБ с ожирением и метаболическим синдромом, который назван экспертами ВОЗ «пандемией XXI века».

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ В КОНТЕКСТЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Метаболический синдром в последние годы привлекает пристальное внимание различных специалистов. Проблема вышла из рамок сугубо кардиологических и эндокринологических, как считалось ранее, и заслуженно приобрела мультидисциплинарный характер. Частота встречаемости данного симптомокомплекса во взрослой популяции в среднем достигает 20%, в то же время его распространенность прогрессивно увеличивается и налицо признаки «омоложения» [37,38]. По данным ВОЗ в ближайшие 20 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50% [36].

В настоящее время доказана и не подвергается сомнению связь метаболического синдрома с артериальной гипертензией, абдоминальным типом ожирения, неалкогольной жировой болезнью печени, атерогенной дислипидемией, инсулинорезистентностью и связанными с ней нарушениями углеводного обмена (вплоть до развития сахарного диабета), гиперурикемией и/или подагрой [49].

Кроме того, при метаболическом синдроме четко прослеживается сбой в работе всего «пищеварительно-транспортного конвейера», теория существования которого была сформулирована академиком А.М. Уголовым, а позднее удостоена премий им. И.П. Павлова (1963), им. И.М. Сеченова (1968), медали Гиппократа и золотой медали М.В. Ломоносова (1990) [37,38]. Сейчас уже активно обсуждается формирование гастроэнтерологических кластеров метаболического синдрома, именуемых «метаболической триадой». К ним относят заболевания пищевода, включающие эндоскопически негативную гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь с частыми внепищеводными проявлениями, недостаточность кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; заболевания печени и билиарного тракта — неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз желчного пузыря, ЖКБ, заболевания толстой кишки — дивертикулез, гипомоторная дискинезия, полипы [35].

Предположения о связи метаболического синдрома и холелитиаза высказывались дав-

но. У больных метаболическим синдромом по данным исследований заболевания печени и билиарного тракта встречаются в 64% случаев, из них ЖКБ обнаруживается в 19% случаев [19]. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения указывают на то, что при ожирении, в условиях постоянной повышенной секреции холестерина в жёлчь, отмечается жировая инфильтрация самой стенки жёлчного пузыря [18]. В результате этого снижается сократительная способность органа, что способствует повышению концентрации жёлчи, формированию застоя и развитию асептического воспаления в стенке (стеатохолецистит) [14]. Это позволяет рассматривать желчные пути как орган-мишень при атерогенной дислипидемии и говорить о желчнокаменной болезни не как о самостоятельном заболевании, а как о системном проявлении вследствие нарушенного метаболизма холестерина в печени [10].

В большинстве проведённых исследований достоверно показано, что именно с ожирением и развивающихся на его фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии запускается весь патогенетический «каскад» развития заболеваний, входящих в понятие метаболического синдрома [5]. При этом подчёркивается, что важен не столько сам факт наличия ожирения, сколько характер его распределения. Установлено, что именно адипоциты висцеральной жировой ткани обладают эндокринным потенциалом и могут самостоятельно секретировать провоспалительные цитокины, которые увеличивают содержание свободных жирных кислот путём активации липогенеза [48]. Свободные жирные кислоты в свою очередь, являются основным субстратом для синтеза атерогенных липопротеидов, обладают прямым цитотоксическим эффектом и усугубляют феномен резистентности тканей к инсулину [58].

В условиях метаболических нарушений функционально изменённые гепатоциты синтезируют неполноценные жёлчные мицеллы с повышенным содержанием холестерина и сниженным фосфолипидов, что усиливает литогенность жёлчи [24]. Обнаружено и то, что у больных желчнокаменной болезнью в сочетании с метаболическим синдромом повышенна сывороточная концентрация инсулина, особенно в период ядрообразования (инициальная стадия формирования жёлчных конкрементов) [14, 18].

Частота выявления ЖКБ находится в прямой зависимости от количества компонентов

метаболического синдрома. Вероятность возникновения ЖКБ растет с увеличением числа компонентов метаболического синдрома, имеющихся у отдельного больного. Есть исследования по изучению ассоциации ЖКБ с метаболическим синдромом в целом и с отдельными его компонентами [7, 22, 27, 61]. По данным некоторых авторов наличие 5 компонентов метаболического синдрома (повышение индекса массы тела, абдоминальное ожирение, гипергликемия натощак, повышение артериального давления, гипертриглицеридемия) повышает риск развития ЖКБ в 4 раза [46, 47].

Опубликованы отдельные исследования, изучающие иммунный статус больных ЖКБ, ассоциированной с метаболическим синдромом. Особое значение при этом придается роли интерлейкина-6, матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у данной категории больных [4].

Во всем мире накоплено много доказательств за и против участия липидов сыворотки крови в патогенезе ЖКБ, поэтому единого мнения по этому вопросу пока не выбрано. Однако, учитывая тот факт, что 75–80 % желчных камней являются холестериновыми, трудно представить, что у больных ЖКБ отсутствуют нарушения липидного обмена [8]. По-видимому, в связи с этим в последнее время стали обращать более тщательное внимание на липидный обмен и его связь с формированием холестеринассоциированной патологии желчного пузыря.

ДИСЛИПИДЕМИЯ И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Процессы формирования литогенной желчи при дислипидемии и без нее различаются. У лиц без нарушений липидного обмена желчь перенасыщается холестерином вследствие уменьшения размера пула желчных кислот, что оказывается недостаточным для поддержания холестерина в растворенном состоянии [7]. При нарушениях липидного обмена происходит повышение экскреции холестерина в жельче и выпадение в осадок кристаллов моногидрата холестерина, что создает основу для формирования билиарного сладжа и конкрементов. Формирование липопротеинового профиля сыворотки крови в свою очередь зависит от системы аполипопротеинов. Аполипопротеины и рецепторы к ним контролируют уровень липидов плазмы и косвенно — скорость синтеза холестерина в печени [33]. Функционально важным аполипопротеином, входящим в состав

всех классов липопротеидов, является аполипопротеин Е, роль которого в формировании ЖКБ не подвергается сомнению. Согласно литературным данным, при ЖКБ у взрослых в 20% случаев выявляется фенотип Е4/E3 [63]. Аллель Е4 сопряжен с гиперхолестеринемией и предрасполагает к развитию атеросклероза [50]. При изучении ассоциации генов-кандидатов с желчнокаменной болезнью, ученые продолжают выявлять гены, участвующие в гомеостазе холестерина [28].

По предложению академика В.С. Савельева, заболевания, обусловленные нарушением липидного гомеостаза, были объединены понятием липидный дистресс-синдром, названный позже его именем. Концепция липидного дистресс-синдрома заключается в том, что нозологические формы, входящие в их состав, являются, по сути, различными в клиническом плане проявлениями единого патологического процесса, фундаментом которого служит нарушение липидного обмена вследствие изменения природного механизма холестеринового гомеостаза. Одним из уникальных достижений в области фундаментальной липидологии явилось открытие французскими учеными под руководством профессора J.C. Fruchart пероксомальных пролифераторактивируемых нуклеарных рецепторов (PPARS). В их работах показана важная роль PPARS-рецепторов в обмене жирных кислот, эфиров холестерина, в регуляции факторов воспаления, стимуляции липопротеиновой липазы и ряда метаболических процессов [25]. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания включают в себя не только проблемы атеросклероза и его мультифокальных ишемических проявлений. К ним также относят алиментарно-конституциональное ожирение с метаболическими нарушениями в органах гепатобилиарной системы — ЖКБ, холестероз желчного пузыря, жировой гепатоз; поражение панкреатогенной и эндокринной области — липогенная панкреатопатия, инсулиннезависимый сахарный диабет; заболевания, обусловленные развитием эндотелиальной дисфункции — эректильная дисфункция; патологию мочеполовой системы — липогенная нефропатия, поликистоз яичников; кохлеарные вестибулопатии и т.д. [26].

В свою очередь, заболевания гепатобилиарной системы и сами влияют на липидный состав крови. Дислипидемия формируется на

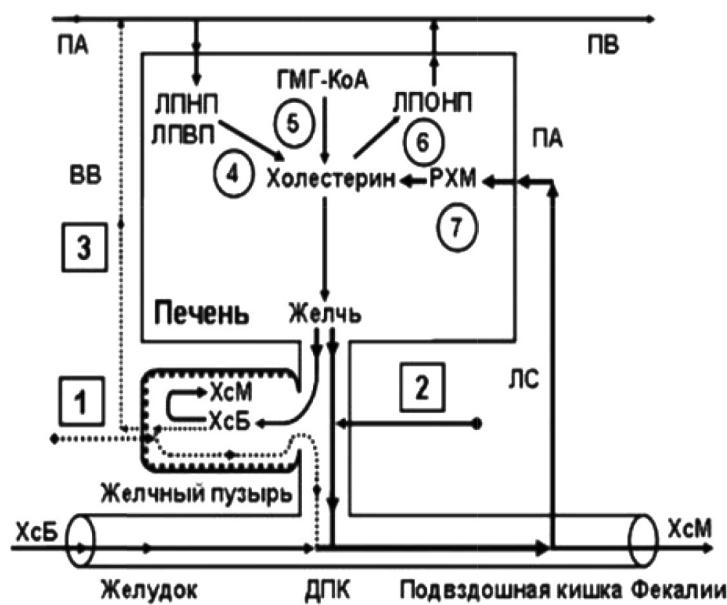
фоне функциональных расстройств энтерогепатической циркуляции и внутрипеченочного холестаза в результате снижения активности купферовских клеток ретикулоэндотелия [23]. Увеличение количества циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот при хронических холециститах может способствовать снижению концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в периферической крови, увеличению скорости катаболизма ЛПВП в печени (т.к. 30–40% желчных кислот связаны с ЛПВП и в печени 60–80% желчных кислот захватываются гепатоцитами за один пассаж портальной крови) [44]. Также возможно повышение концентрации желчных кислот в гепатоцитах и, как следствие, снижение количества апо В/Е рецепторов для липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на базолатеральной мемbrane гепатоцитов, способствующее увеличению содержания ЛПНП в сыворотке крови [66]. Поэтому некоторые авторы полагают, что показатели концентрации холестерина и желчных кислот в сыворотке крови и в желчи у больных ЖКБ находятся в реципрокных соотношениях [3].

Очевидно липиды сыворотки крови, измеряемые в произвольный момент, могут быть только слабым отражением сывороточных липидов в критическое время образования желчных камней. В таком случае сила причинной связи между липидными показателями и ЖКБ может быть недооценена [8].

ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЖКБ

У больных, страдающих ЖКБ, довольно часто выявляются определенные сдвиги в липидном спектре крови. J. Castro et al. (2007) показали, что у больных ЖКБ уровни триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), аполипопротеина В были существенно выше. Содержание триглицеридов в печени превышало норму в 3 раза и сопровождалось усилением синтеза желчных кислот. А активность печеночного микросомального транспортера триглицеридов (белок, ответственный за продукцию триглицеридов), синтез желчных кислот и уровень экспрессии мРНК белков, регулирующих метаболизм жирных кислот в печени пациентов, превышали норму на 70% [45].

В масштабном европейском проспективном исследовании Norfolk, опубликованном в 2011 г., приняли участие 25 639 мужчин и женщин в возрасте от 40 до 74 лет. В результате наблюдения за ними в течение 14 лет ЖКБ развилась у 296 человек. Полученные данные исследования показали, что повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови пациентов ассоциировалось с повышенным риском развития ЖКБ, а повышение уровня ЛПВП, в свою очередь — со снижением риска. Связь с повышением уровня общего холестерина и ЛПНП выявлено не было [41].



- 1 — пузырно-зависимый выход билиарного холестерина
 - 2 — пузырно-независимый выход билиарного холестерина
 - 3 — пузырно-печеночная циркуляция абсорбированного билиарного холестерина
 - 4 — гидролиз эфиров холестерина
 - 5 — биосинтез холестерина
 - 6 — синтез эфиров холестерина
 - 7 — гидролиз эфиров холестерина
- ХсБ — холестерин безводный
ХсМ — моногидрат холестерина
ПА — печеночная артерия
ПВ — печеночная вена
ВВ — воротная вена
ЛС — лимфатические сосуды

Рис.1. Обмен холестерина у больных хроническим калькулезным холециститом и хроническим некалькулезным холециститом [32]

Большое влияние на развитие ЖКБ оказывает питание. Это хорошо продемонстрировали M. Premkumar et al. (2012), в Антарктической экспедиции в течение 1 года наблюдавшие за 20 здоровыми лицами. Уже через 3 месяца у 4 выявлялась гипертриглицеридемия, у 9 — гиперхолестеринемия, у 6 — снижение холестерина ЛПВП, у 3 — нарушение толерантности к глюкозе. За год ЖКБ развились у 4, а билиарный сладж — у 2 человек [62].

И.Н. Григорьева и соавт. (2013) сравнили уровни липидов крови у лиц с семейным анамнезом ЖКБ (71 человек) и без него (94 человека). В группе с семейным анамнезом ЖКБ показатели общего холестерина и триглицеридов оказались достоверно выше, а уровень ЛПВП — ниже, чем в группе без семейного анамнеза ЖКБ [53].

H. Batajoo et al. (2013) изучали липидный спектр пациентов с ЖКБ младше 40 лет (72 человека) без контрольной группы и старше 40 лет (61 человек) с группой контроля (67 человек). В группе пациентов с ЖКБ старше 40 лет в сравнении с контрольной группой без ЖКБ статистически значимо повышенными оказались только сывороточные ЛПНП у женщин, а другие показатели статистически значимо не отличались [42].

В исследовании Э.В. Трифоновой (2013) был обследован 391 больной с ЖКБ в возрасте 18–60 лет. У пациентов с ЖКБ в сравнении с группой контроля выявлено большее содержание в крови общего холестерина, триглицеридов и ЛПОНП [31]. Есть исследователи, сравнившие показатели липидного профиля крови у пациентов с пигментными и холестериновыми камнями. В результате ими было определено, что уровень триглицеридов у пациентов с холестериновыми камнями оказался достоверно выше, чем у пациентов с пигментными камнями [68].

А.А. Сагдатова и соавт. (2015) проводили анализ связи полиморфного варианта rs693 гена АРОВ-100 с нарушениями липидного обмена у больных с желчнокаменной болезнью и у практически здоровых лиц. Ими установлена взаимосвязь между нарушениями обмена липидов крови и ЖКБ. Выявлено, что для желчнокаменной болезни маркером повышенного риска развития заболевания является генотип X+X-полиморфного варианта rs693 гена АРОВ-100. В сыворотке крови больных с данной патологией установлен повышенный уровень холестерина ЛПНП и высокий риск атеросклероза (индекс атерогенности больше 4)[29].

В своем недавнем исследовании R. Karoog et al. (2018) изучали зависимость состава желчных камней от уровней липидов сыворотки крови. Ими установлено, что у пациентов с высоким содержанием холестерина в желчных камнях (более 50%) уровень ЛПНП крови оказался достоверно выше, чем у пациентов с меньшим содержанием холестерина в камнях (менее 50%) [55].

Как видно из вышесказанного, разные исследователи получают совершенно разные данные о связи фракций липидов сыворотки с риском развития ЖКБ. Интерпретировать противоречивые результаты о соотношении между дислипидемией и ЖКБ следует с осторожностью. Зачастую показатели липидов сыворотки крови нестандартизованы, поскольку уровни сывороточных триглицеридов и холестерина ЛПВП тесно коррелируют с другими факторами риска ЖКБ — с возрастом и индексом массы тела, что значительно затрудняет дифференцированную оценку их вклада в процесс камнеобразования [8, 69].

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ НА СВОЙСТВА ЖЕЛЧИ И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Основным методом лечения ЖКБ был и остается хирургический — холецистэктомия, уступая место в общехирургической практике лишь грыжесечению и аппендицитомии [30]. Считается, что выполненная по показаниям своевременная холецистэктомия, приводит к полному восстановлению трудоспособности и улучшению качества жизни пациентов [56].

Однако результаты проведенных в последние десятилетия исследований свидетельствуют о том, что холецистэктомия может вызвать неблагоприятные метаболические последствия. Предположительно механизмы их развития опосредованы нарушенным трансхищечным потоком желчных кислот, которые производят метаболические сигналы в отсутствии желчного пузыря и ритмических циклов в состоянии голодания и приема пищи и кормления [34].

У больных хроническим калькулезным холециститом и после холецистэктомии повышенна пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (рис. 2). Как следствие у таких больных увеличено образование гидрофобной гепатотоксичной дезоксихолевой желчной кислоты и накопление ее в гепатоцитах [54], формирование морфологических изменений в печени (неспеци-

фический реактивный гепатит) [51] и возникновение холестаза [70].

Удаление желчного пузыря лишь избавляет организм от пораженного органа, не компенсируя сложных патофизиологических нарушений, имеющих место при ЖКБ, поэтому в большинстве случаев не может считаться окончательным этапом лечения [20]. Проявления постхолецистэктомического синдрома, такие как холангiolитиаз и холедохолитиаз, развиваются у 30% пациентов и становятся наиболее частой причиной рецидива болей и повторных операций [2]. До сегодняшнего дня патогенетические механизмы литогенеза после холецистэктомии остаются недостаточно изученными, вероятной причиной рассматривается сохранение дисхолии желчи [1].

М.А. Дудченко и соавт. (2010) изучали липидный обмен у 50 больных метаболическим синдромом с холелитиазом до и после холецистэктомии. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. По данным авторов у больных метаболическим синдромом с холелитиазом достоверно имело место повышение атерогенных липидов в сыворотке крови. В результате лапароскопической холецистэктомии уже через 7 дней наблюдения было отмечено существенное снижение показателей (не доходящее до нормы) атерогенных липидов крови. А спустя 30 дней послеоперационной реабилитации почти у всех оперированных

пациентов уровень липидов крови достигал нормальных величин [11].

В своем проспективном исследовании А.А. Malik et al. (2011) изучали липидный спектр крови у 73 пациентов, которым выполнялась холецистэктомия. При этом определялись уровни фракций липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП) до холецистэктомии, через 3 дня после операции и в динамике еще через 6 месяцев после вмешательства. Нарушения липидного спектра до операции были выявлены у 56 пациентов. Через 3 дня после операции и спустя 6 месяцев авторы выявили достоверное снижение уровней общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП. Значимого изменения уровня ЛПВП выявлено не было [59].

G.S. Gill et al. (2017) тоже проводили сравнительный анализ липидного профиля сыворотки крови у 50 больных ЖКБ до и после холецистэктомии. Группу контроля составляли 30 здоровых лиц. Через 1 месяц после холецистэктомии у больных ЖКБ отмечалось достоверное снижение уровней общего холестерина, триглицеридов и повышение уровня ЛПВП, в то время как уровни ЛПНП и ЛПОНП статистически не изменялись [52].

В исследовании Я.М. Вахрушева и соавт. (2018) были обследованы 210 пациентов с I стадией желчнокаменной болезни (группа сравнения) и 90 больных, перенесших холецистэктомию по поводу II и III стадии ЖКБ

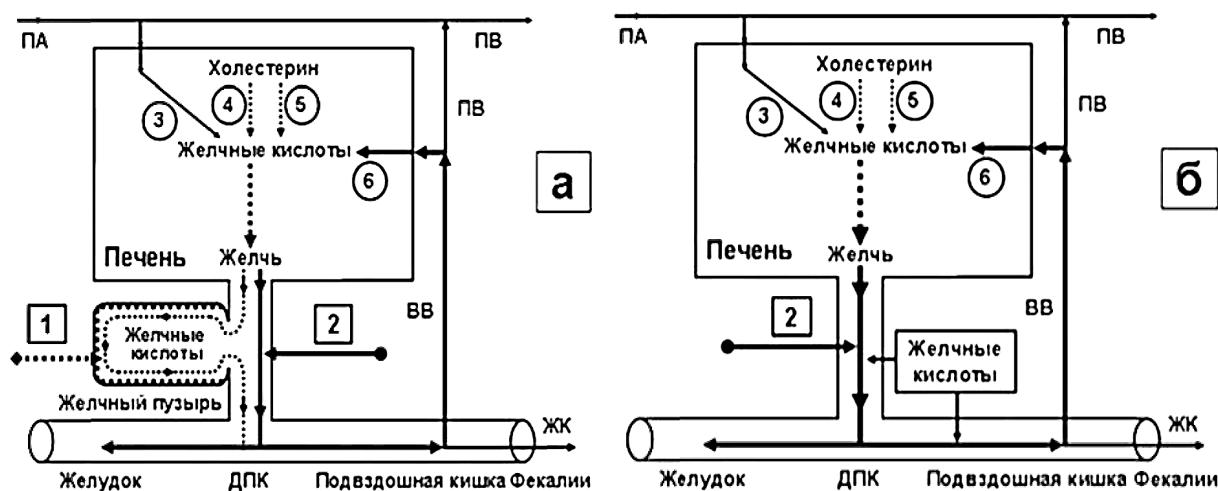


Рис. 2. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом (а) и у больных после холецистэктомии (б) [32]

1 — пузирно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 2 — пузирно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 3 — поступление желчных кислот в печень по печеночной артерии; 4 — синтез холевой кислоты: холестерин-7 α -гидроксилаза; 5 — синтез хенодезоксихолевой кислоты: холестерин-27-гидроксилаза; 6 — поступление желчных кислот в печень по воротной вене. ПА — печеночная артерия; ПВ — печеночная вена; ВВ — воротная вена; ЖК — желчные кислоты

(группа наблюдения). Средний возраст пациентов группы наблюдения составил 58 ± 6 лет, давность холецистэктомии составила 3–8 лет. Средний возраст пациентов группы сравнения составил 54 ± 8 лет. При этом изучались физические свойства и химический состав желчи, а также липидный состав крови с оценкой коэффициента атерогенности. Авторами сделаны выводы о том, что склонность желчи к камнеобразованию увеличивается при снижении в крови неатерогенных фракций холестерина (ЛПВП) и при повышении атерогенных фракций холестерина (ЛПНП и триглицеридов). Следовательно, чем больше коэффициент атерогенности крови, тем более литогенна желчь. Нарушения липидного обмена, имеющиеся у пациентов с ЖКБ, сохранялись и после холецистэктомии. Состав печеночной желчи также существенно не изменялся, желчь по-прежнему оставалась склонной к камнеобразованию [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До сих пор изучение процесса камнеобразования в желчных путях и поиск оптимальных методов ведения больных ЖКБ сопровождаются спорами о первопричинах и патогенезе заболевания, а также методах его профилактики и лечения. Пероральная терапия растворения камней направлена на применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты многообразны, потому эффекты у препарата различные: гепатопротективный, литотический, гипохолестеринемический, иммуномодулирующий, а также улучшающий микробиоценоз кишечника. Установлено, что урсодезоксихолевая кислота не только уменьшает избыток холестерина в мышечных клетках желчного пузыря с литогенной желчью, но и нормализует эффекты окислительного стресса [13]. Однако даже у идеально подобранных больных эффект небольшой и достигает лишь 15–20% [15].

Единого мнения о вкладе липидов сыворотки крови в патогенез ЖКБ нет, данные исследований довольно противоречивы. Учитывая преобладание холестериновых камней, целесообразно измерение уровня липидов сыворотки в момент формирования желчных камней, потому как после этого времени связь дислипидемии и камнеобразования может быть стертоей. В настоящее время нет установленных уровней липидов

сыворотки крови, определяющих риск развития начальной стадии ЖКБ, т.е. формирования билиарного сладжа. Известно, что прием статинов значительно снижал риск холецистэктомии у женщин в США [67]. По данным швейцарских исследователей длительный прием статинов также значительно снижал риск повторного образования желчных камней после холецистэктомии [43]. Остается открытым вопрос, нужна ли коррекция дислипидемии больным ЖКБ без доказанного атеросклероза?

Повышение литогенности желчи и нарушения липидного обмена могут сохраняться и после холецистэктомии, создавая опасность камнеобразования в желчевыводящих путях. Данные литературы о влиянии холецистэктомии на липидный спектр крови немногочисленны. Не ясно также нуждаются ли такие пациенты в профилактическом назначении препаратов урсодезоксихолевой кислоты? Таким образом, проблема предупреждения и лечения ЖКБ многогранна и не до конца изучена. Дальнейшее изучение роли липидов крови в этом сложном процессе кажется оправданным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и терапевтические аспекты проблемы. Медицинский совет. 2012; 2: 83–87.
2. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Максимова Т.Ю. Изучение физико-химических свойств желчи после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. Архивъ внутренней медицины. 2018; 4: 285–290.
3. Войнова Л. В. Особенности обмена липидов крови и желчи у больных желчнокаменной болезнью. РЖГК. 2004; 5 (23): 96.
4. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Иммунологические параллели в течении метаболического синдрома, ассоциированного с желчнокаменной болезнью. Медицинские науки. Фундаментальные исследования. 2013; 7: 51–54.
5. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Оценка прогностических факторов развития желчнокаменной болезни у лиц с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 111(11): 46–50.
6. Григорьева, И. Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2007; 6: 17–21.
7. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В., Ямлиханова А.Ю., Слободчикова М.А., Романова Т.И. Взгляд на желчнокаменную болезнь через призму метабо-

- лического синдрома (обзор литературы). Бюллентень СО РАМН. 2011; 31(5): 72–78.
8. Григорьева И.Н., Малютина С.К., Воевода М.И. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 4: 64–68.
 9. Григорьева И.Н., Романова Т.И. Основные факторы риска и качество жизни у больных желчнокаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 21–25.
 10. Дорофеенков М.Е., Ли Е.Д., Кузнецов О.О., Конев Ю.В. Факторы риска, особенности клинического течения и распространность желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста в Москве. Клиническая геронтология. 2013; 3–4: 30–35.
 11. Дудченко М. А., Третяк Н. Г., Дудченко М. А., Новак О. В., Сорокина С. И. Изменение липидов и липопероксидации крови вследствие эндоскопической холецистэктомии у пациентов с метаболической болезнью и холелитиазом. Мир медицины и биологии. 2010; 4: 28–30.
 12. Дюжева Т.Г., Люндуп А. В., Клабуков И. Д., Чвалун С. Н. и соавт. Перспективы создания тканеинженерного желчного протока. Гены и клетки. 2016; 11(1): 43–47.
 13. Запруднов А.М., Царькова О.Н., Харитонова Л.А. Эволюция билиарного сладжа у детей. 12-й Конгресс детских гастроэнтерологов России: сб. матер. М., 2005: 62–65.
 14. Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2010; 1: 4–13.
 15. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М., 2006: 448с.
 16. Клабуков И. Д., Красильникова О. А., Люндуп А. В., Дюжева Т. Г. Иммунологическая природа желчекаменной болезни. Гипотеза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 154(6): 134–142.
 17. Клабуков И. Д., Люндуп А. В., Дюжева Т. Г., Тяхт А. В. Билиарная микробиота и заболевания желчных путей. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017; 72(3): 172–179.
 18. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарис, 2009: 184с.
 19. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога. Рус. мед. журн. 2005; 13(26): 1706–1720.
 20. Лукашевич А.П., Сучкова Е.В., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Прогнозирование развития желчнокаменной болезни у пациентов с патологией гепатобилиарной системы. Практическая медицина. 2015; 7(92): 115–119.
 21. Маколкин В.И. Метаболический синдром. М.: МИА, 2010: 144 с.
 22. Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансуров Ф.Х. и др. Инсулинерезистентность у больных с метаболическим синдромом и желчнокаменной болезнью. Клин. медицина. 2005; (7).
 23. Мухин Н.А., Фомсин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертонии). Тер. архив. 2008; 80(8): 30–8.
 24. Оганов Р. Г., Мамедов М. Н., Колтунова И. А. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза. Врач. 2007; 3: 3–7.
 25. Ойнаткинова О.Ш., Дедов Е.И. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания. Архивъ внутренней медицины. 2011: 67–73.
 26. Петухова Н.А. Диагностика и лечение ангиогенных кохлеовестибулярных расстройств при липидном дистресс-синдроме. Дис. д-ра мед. наук. М., 2003.
 27. Поляруш Н.А., Дворяшина И.В., Мочалов А. А., Феликсова И.В. Постпрандиальная липемия и инсулинемия у женщин с ожирением и желчнокаменной болезнью. Проблемы эндокринологии. 2006; 52 (6): 26–30.
 28. Сагдатова А.А., Зулкарнеев Р.Х., Хуснутдинова Э.К., Нургалиева А.Х., Загидуллин Ш.З.. Многофакторная клинико-генетическая модель развития желчнокаменной болезни. Практическая медицина 2017; 6 (107): 108–112.
 29. Сагдатова А.А., Нургалиева А.Х., Хуснутдинова Э.К., Загидуллин Ш.З. Характер ассоциаций полиморфизма гена аполипопротеина В-100 с нарушениями липидного обмена у больных желчнокаменной болезнью. Вестник современной клинической медицины. 2015; 8(3): 28–32.
 30. Селезнева Э.Я., Быстровская Е.В., Орлова Ю.Н. и др. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни. Российский медицинский журнал. 2015; 23 (13):730–737.
 31. Трифонова Э.В. Желчекаменная болезнь и липидный спектр крови. Дневник казанской медицинской школы 2013; 1 (1): 33–36.
 32. Тюрюмин Я.Л. Формирование литогенной желчи. Новый взгляд на старые проблемы. Drturumin.com. 2010.
 33. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э.. Физиология обмена холестерина (обзор). Бюллентень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 2(84): 153–158.
 34. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Вовк А.В., Кощеев А.В., Ганбарова Х.И. Желчнокаменная болезнь и метаболический синдром: до и после холецистэктомии. Лечащий врач. 2019; 8: 32.
 35. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Соусова Я.В., Гулунов З.Х., Ниязов Р.М. Гастроэнтерологические проявления метаболического синдрома. Врач. 2018; 29(12): 3–8.

36. Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Успенский Ю.П., Гулунов З.Х. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с метаболическим синдромом. Медицинский алфавит. 2018; 2(20): 48–51.
37. Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Шемеровский К.А., Успенский Ю.П., Ниязов Р.М. Проблема констипации и метаболический синдром. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018; 2(7–1): 46–48.
38. Фоминых Ю.А., Шабров А.В., Успенский Ю.П., Иванов С.В. Функциональный запор у пациентов с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая Гастроэнтерология. 2017; 143 (7): 151–154.
39. Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 4: 15–20.
40. Щербинина М.Б. Желчнокаменная болезнь: терапевтические аспекты: Монография М.Б. Щербинина. Киев: Мед. книга, 2012: 223 с.
41. Banim P.J., Luben R.N., Bulluck H., Sharp S.J., Wareham N.J., Khaw K.T., Harry A.R. The etiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk). Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 23 (8): 733–40.
42. Batajoo H., Hazra N.K. Analysis of serum lipid profile in cholelithiasis patients. J. Nepal Health Res. Coun. 2013; 11(23):53–5.
43. Bodmer M., Brauchli Y.B., Krähenbühl S. et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. JAMA. 2009; 302(18): 2001–2007.
44. Carey M.C., Duane W.C. Enterohepatic circulation. The Liver, Biology and Pathobiology. New York. Raven Press, 1994: 719–767.
45. Castro J., Amigo L., Miquel J., Galman C., Crovari F., Raddatz A., Zanlungo S., Jalil R., Rudling M., Nervi F. Increased activity of hepatic microsomal triglyceride transfer protein and bile acid synthesis in gallstone disease. Hepatology. 2007; 45 (5):1261–1266.
46. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C., Chen Y.H., Chao G.Q., Fang L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. World J. Gastroenterol. 2012;18 (31): 4215–4220.
47. Cojocaru, C., G.I. Pandele. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone Disease. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2010;114 (3):677–682.
48. Dodson M. V., Mir P. S., Hausman G. J. et al. Obesity, metabolic syndrome, and adipocytes. J. Lipids. 2011; 7:72–86.
49. Duvnjak L., Duvnjak M. The metabolic syndrome — an ongoing story. J. Physiol. Pharmacol. 2009; 60(7):19–24.
50. Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis: Clinical Guidelines 188, Internal Clinical Guidelines Team. 2014.
51. Geraghty J.M., Goldin R.D. Liver changes associated with cholecystitis. J Clin Pathol 1994; 47: 457–60.
52. Gill G.S., Gupta K. Pre- and Post-operative Comparative Analysis of Serum Lipid Profile in Patients with Cholelithiasis .Int J Appl Basic Med Res. 2017 ; 7(3):186–188.
53. Grigoryeva I.N., Slobodchikova M.A. The association of indicators of serum lipids and bile in individuals with the family history, burdened by a bile stone disease. Eksp Clin Gastroenterol. 2013; 4:29–33.
54. Honda A., Yoshida T., Tanaka N., Matsuzaki Y., He B., Shoda J., Osuga T. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease. J. Astroenterol 1995; 30: 61–66.
55. Kapoor R., Sharma R. K., Hingora O.M., Roy A. K., Ahmed F., N. Sinha. Correlation of serum biochemical characteristics with its gallstone compositions. J. Biol. Sci. Med. 2018; 4 (2): 9–18.
56. Kimura T., Yonekura T., Yamauchi K. Laparoscopic treatment of gallbladder volvulus: a pediatric case report and literature review. Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques.2008; 18 (2): 330–334.
57. Krawczyk M., Gruenhage F., Mahler M., Tirziu S., Acalovschi M., Lammert F.The common adiponutrin variant p.I148M does not confer gallstone risk but affects fasting glucose and triglyceride levels. J. Physiol. Pharmacol. 2011;62 (3): 369–375.
58. Larsson S. C., Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. Br. J. Cancer. 2007; 96: 1457–1461.
59. Malik A.A., Wani M.L., Tak S.I., Irshad I., Ul-Hassan N. Association of dyslipidaemia with cholelithiasis and effect of cholecystectomy on the same. Int J Surg. 2011; 9 (8):641–2.
60. Marshall H.U., Einarsson C. Gallstone disease. J. Int. Med. 2007; 261:529–542.
61. Mendez-Sanchez N., Chavez-Tapia N.C. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. World J. Gastroenterol. 2005; 11 (11): 1653–1657.
62. Premkumar M., Sable T. Obesity, dyslipidemia and cholesterol gallstone disease during one year of Antarctic residence. Rural. Remote Health. 2012; 12 (4): 2186–2190.
63. Rahilly-Tierney C.R., Arnett K.E., North D.K. [et al.].Apolipoprotein E4 polymorphism does not modify the association between body mass index and high-density lipoprotein cholesterol:a cross-sectional cohort study. Lipids Health Dis. 2011; 10.
64. Rubin E., Farber J. I. Cholelithiasis. Pathology. 2-nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company. 1994: 777–782.

65. Svensson J., E. Makin. Gallstone disease in children. *Semin. Pediatr. Surg.* 2012; 21(3): 255–265.
66. Trauner M., Boyer J.L. Bile Salt Transporters: Molecular Characterization, Function, and Regulation. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 633–671.
67. Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C., Giovannucci E.L. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology.* 2009;136(5): 1593–1600.
68. Weerakoon H.T., Ranasinghe S., Navaratne A., Sivakanesan R., Galketiya K. B., Rosairo S.. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones. *BMC Res Notes.* 2014; 7: 548.
69. Yoo E.-H., Lee S.-Y. Th e prevalence and risk factors for gallstone disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47 (7): 795–807.
70. Zubovski G.A. Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases. Moscow: Medicine, 1987: 36.

REFERENCES

1. Bystrovskaya E. V. Postcholecystectomy syndrome: pathogenetic and therapeutic aspects of the problem. Medical council. 2012; 2: 83–87.
2. Vakhrushev Ya. M., Khokhlacheva N.A. Maksimova T. Y. The study of physico-chemical properties of bile after cholecystectomy for cholelithiasis. Archives of internal medicine. 2018; 4: 285–290.
3. Voynova L. V. Features of blood and bile lipid metabolism in patients with cholelithiasis. Rus. journal of gastroenterology, hepatol. coloproctol. 2004; 5 (23): 96.
4. Gaus O. V., Akhmedov V. A. Immunological Parallels in the course of metabolic syndrome associated with cholelithiasis. Medical science. Fundamental study. 2013; 7: 51–54.
5. Gaus O. V., Akhmedov V. A. Assessment of prognostic factors of development of cholelithiasis in persons with metabolic syndrome. Experimental and clinical gastroenterology. 2014; 111(11): 46–50.
6. Grigorieva, I. N. The main risk factors of cholelithiasis. Rus. journal of gastroenterology, hepatol. coloproctol. 2007; 6: 17–21.
7. Grigorieva I. N., Logvinenko E. V., Yamlikanova A. Yu., Slobodchikova M. A., Romanova T. I. View on gallstone disease through the prism of metabolic syndrome (literature review). Bulletin of the RAMS. 2011; 31(5): 72–78.
8. Grigorieva I. N., Malyutina S. K., Voevoda M. I. The role of hyperlipidemia in cholelithiasis. Experimental and clinical gastroenterology. 2010; 4: 64–68.
9. Grigorieva I. N., Romanova T. I. The main risk factors and quality of life in patients with cholelithiasis. Experimental and clinical gastroenterology. 2011; 4: 21–25.
10. Dorofeenkov M. E., Lee Ye. D., Kuznetsov O. O., Konnev Yu. V. Risk factors, features of clinical course and prevalence of cholelithiasis in elderly and senile age in Moscow. Clinical gerontology. 2013; 3–4: 30–35.
11. Dudchenko M. A., Tretyak N. G., Dudchenko M. A., Novak O. V., Sorokina S. I. Changes in blood lipids and lipoperoxidation due to endovideolaparoscopic cholecystectomy in patients with metabolic disease and cholelithiasis. The world of medicine and biology. 2010; 4: 28–30.
12. Dyuzheva T. G., Lundup A.V., Klabukov I. D., Chvalun S. N. et al. Prospects for the creation of tissue-engineered bile duct. *Genes and cells.* 2016; 11(1): 43–47.
13. Zaprudnov A. M., Tsar'kova O. N., Kharitonov L. A. Evolution of biliary sludge in children. 12th Congress of pediatric gastroenterologists of Russia: mater. M., 2005: 62–65.
14. Ivashkin V. T., Maevskaia M. V. Lipotoxicity and metabolic disorders in obesity. Rus. journal of gastroenterology, hepatol. coloproctol. 2010; 1: 4–13.
15. Il'ichenko A. A. Diseases of the gallbladder and biliary tract. M., 2006: 448p.
16. Klabukov I. D., Krasilnikova O. A., Lundup A.V., Dyuzheva T. G. Immunological nature of cholelithiasis. Hypothesis. Experimental and clinical gastroenterology. 2018; 154(6): 134–142.
17. Klabukov I. D., Lundup A.V., Dyuzheva T. G., Tyakht A.V. Biliary microbiota and biliary tract diseases. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. 2017; 72(3): 172–179.
18. Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A. Metabolic syndrome and digestive organs. M.: Anacharsis, 2009: 184p.
19. Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A., Yegorova Ye. G. Metabolic syndrome from the position of gastroenterologist. Rus. Med. journal. 2005; 13(26): 1706–1720.
20. Lukashevich A. P., Suchkova E. V., Khokhlacheva N. A., Gorbunov A. Yu. Prognosis of cholelithiasis in patients with pathology of the hepatobiliary system. Practical medicine. 2015; 7(92): 115–119.
21. Makolkin V. I. the Metabolic syndrome. M.: MIA, 2010: 144 p.
22. Mansurov H. H., Mirodzhov G. K., Mansurov F. H. and others. Insulin resistance in patients with metabolic syndrome and gallstone disease. *Klin. medicine.* 2005; (7).
23. Mukhin N. A., Fomsin V. V., Moiseev S. V., Shvetsov M. Yu. Cardiorenal syndrome in ischemic kidney disease (atherosclerotic renovascular hypertension). Ther. Archive. 2008; 80(8): 30–8.
24. Oganov R. G., Mamedov M. N., Koltunova I. A. Metabolic syndrome: the way from scientific concept to clinical diagnosis. Doctor. 2007; 3: 3–7.
25. Oynotkinova O. S., Dedov Ye.I. Dyslipidemia and associated metabolic diseases. Archives of internal medicine. 2011: 67–73.
26. Petukhova N. A. Diagnosis and treatment of angiogenic cochleovestibular disorders in lipid distress syndrome. Dis. Dr. med. sciences. M., 2003.
27. Polyarush N. A., Dvoryashina I. V., Mochalov A. A., Feliksova I. V. Postprandial lipemia and insulinemia

- in women with obesity and cholelithiasis. Problems of endocrinology. 2006; 52 (6): 26–30.
28. Sagdatova A. A., Zulkarneev R. H., Khusnudinova E. K., Nurgalieva A. H., Zagidullin S.Z. Multivariate clinical and genetic model for the development of cholelithiasis. Practical medicin 2017; 6 (107): 108–112.
 29. Sagdatova A. A., Nurgalieva A. H., Khusnudinova E. K., Zagidullin S. Z. Character of associations of apolipoprotein b-100 gene polymorphism with lipid metabolism disorders in patients with gallstone disease. Bulletin of modern clinical medicine.. 2015; 8(3): 28–32.
 30. Selezneva E. Ya., Bystrovskaya Ye. V., Orlova Yu. N. et al. Algorithm of diagnosis and treatment of gallstone disease. Russian medical journal. 2015; 23 (13):730–737.
 31. Trifonova E. V. Cholelithiasis and blood lipid spectrum. Diary of the Kazan medical school 2013; 1 (1): 33–36.
 32. Turumin J. L. the Formation of lithogenic bile. A new look at old problems. Drturumin.com. 2010.
 33. Turumin J. L., Santoro V. A., Tyuryumina E. E. Physiology of cholesterol metabolism (review). Bulletin of East Siberian scientific center RAMS. 2012; 2(84): 153–158.
 34. Uspensky Yu. P., Ivanov S. V., Vovk A.V., Kosheev A.V., Ganbarova H. I. Gallstone disease and metabolic syndrome: before and after cholecystectomy. Attending physician. 2019; 8: 32.
 35. Uspensky Yu. P., Fominykh Yu. A., Sousova J. V., Gulunov Z. H., Niyazov, R. M. Gastrointestinal manifestations of metabolic syndrome. Doctor. 2018; 29(12): 3–8.
 36. Fominykh Yu. A., Gorbacheva I. A., Uspensky Yu. P., Gulunov Z. H. Gastroesophageal reflux disease in patients with metabolic syndrome. Medical alphabet. 2018; 2(20): 48–51.
 37. Fominykh Yu. A., Gorbacheva I. A., Shemerovsky K. A., Uspensky Yu. P., Niyazov R. M. The problem of constipation and metabolic syndrome. Russian medical journal. Medical review. 2018; 2(7–1): 46–48.
 38. Fominykh Yu. A., Shabrov A.V., Uspensky Yu. P., Ivanov S. V. Functional constipation in patients with metabolic syndrome. Experimental and clinical Gastroenterology 2017; 143 (7): 151–154.
 39. Khokhlacheva N. A., SuchkovaYe.E. V., Vakhrushev Y. M. Ways to improve the efficiency of clinical examination of patients with early stage of gallstone disease. Experimental and clinical gastroenterology. 2013; 4: 15–20.
 40. Shcherbinina M. B. Cholelithiasis: therapeutic aspects: M. B. Shcherbinin's Monograph. Kiev: Medkniga, 2012: 223 p.
 41. Banim P.J., Luben R.N., Bulluck H., Sharp S.J., Wareham N.J., Khaw K.T., Haryt A.R. The etiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort stud (EPIC-Norfolk). Eur. J.Gastroenterol. Hepatol. 2011; 23 (8): 733–40.
 42. Batajoo H., Hazra N.K. Analysis of serumlipid profile in cholelithiasis patients. J Nepal Health Res Counc. 2013; 11(23):53–5.
 43. Bodmer M., Brauchli Y.B., Krähenbühl S. et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. JAMA. 2009; 302(18): 2001–2007.
 44. Carey M.C., Duane W.C. Enterohepatic circulation. The Liver, Biology and Pathobiology. New York. Raven Press, 1994: 719–767.
 45. Castro J., Amigo L., Miquel J., Galman C., Crovari F., Raddatz A., Zanlungo S., Jalil R., Rudling M., Nervi F. Increased activity of hepatic microsomal triglyceride transfer protein and bile acid synthesis in gallstone disease. Hepatology. 2007; 45 (5):1261–1266.
 46. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C., Chen Y.H., Chao G.Q., Fang L.Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. World J. Gastroenterol. 2012;18 (31): 4215–4220.
 47. Cojocaru, C., G.I. Pandele. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone Disease. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2010;114 (3):677–682.
 48. Dodson M. V., Mir P. S., Hausman G. J. et al. Obesity, metabolic syndrome, and adipocytes. J. Lipids. 2011; 7:72–86.
 49. Duvnjak L., Duvnjak M. The metabolic syndrome — an ongoing story. J. Physiol. Pharmacol. 2009; 60 (7):19–24.
 50. Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis: Clinical Guidelines 188, Internal Clinical Guidelines Team. 2014.
 51. Geraghty J.M., Goldin R.D. Liver changes associated with cholecystitis. J Clin Pathol 1994; 47: 457–60.
 52. Gill G.S., Gupta K. Pre- and Post-operative Comparative Analysis of Serum Lipid Profile in Patients with Cholelithiasis .Int J Appl Basic Med Res. 2017 ; 7(3):186–188.
 53. Grigoryeva I.N., Slobodchikova M.A. The association of indicators of serum lipids and bile in individuals with the family history, burdened by a bile stone disease. Eksp Clin Gastroenterol. 2013; 4:29–33.
 54. Honda A., Yoshida T., Tanaka N., Matsuzaki Y., He B., Shoda J., Osuga T. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease. J.Astroenterol 1995; 30: 61–66.
 55. Kapoor R., Sharma R. K., Hingora O.M., Roy A. K., Ahmed F., N. Sinha. Correlation of serum biochemical characteristics with its gallstone compositions. J. Biol. Sci. Med. 2018; 4 (2): 9–18.
 56. Kimura T., Yonekura T., Yamauchi K. Laparoscopic treatment of gallbladder volvulus: a pediatric case report and literature review. Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques.2008; 18 (2): 330–334.
 57. Krawczyk M., Gruenhage F., Mahler M., Tirziu S., Acalovschi M., Lammert F.The common adiponutrin

- variant p.I148M does not confer gallstone risk but affects fasting glucose and triglyceride levels. *J. Physiol. Pharmacol.* 2011;62 (3): 369–375.
58. Larsson S. C., Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analys. *Br. J. Cancer.* 2007; 96: 1457–1461.
 59. Malik A.A., Wani M.L., Tak S.I., Irshad I., Ul-Hassan N. Association of dyslipidaemia with cholelithiasis and effect of cholecystectomy on the same. *Int J Surg.* 2011; 9 (8):641–2.
 60. Marshall H.U., Einarsson C. Gallstone disase. *J. Int. Med.* 2007; 261:529–542.
 61. Mendez-Sanchez N., Chavez-Tapia N.C. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (11): 1653–1657.
 62. Premkumar M., Sable T. Obesity, dyslipidemia and cholesterol gallstone disease during one year of Antarctic residence. *Rural. Remote Health.* 2012; 12 (4): 2186–2190.
 63. Rahilly-Tierney C.R., Arnett K.E., North D.K. [et al.].Apolipoprotein E4 polymorphism does not modify the association between body mass index and high-density lipoprotein cholesterol:a cross-sectional cohort study. *Lipids Health Dis.* 2011; 10.
 64. Rubin E., Farber J. I. *Cholelithiasis. Pathology.* 2-nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company. 1994: 777–782.
 65. Svensson J., E. Makin. Gallstone disease in children. *Semin. Pediatr. Surg.* 2012; 21 (3): 255–265.
 66. Trauner M., Boyer J.L. *Bile Salt Transporters: Molecular Characterization, Function, and Regulation.* *Physiol. Rev.* 2003; 83: 633–671.
 67. Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C., Giovannucci E.L. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology.* 2009;136(5): 1593–1600.
 68. Weerakoon H.T., Ranasinghe S., Navaratne A., Sivakanesan R., Galkeiya K. B., Rosairo S.. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones. *BMC Res Notes.* 2014; 7: 548.
 69. Yoo E.-H., Lee S.-Y. Th e prevalence and risk factors for gallstone disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47 (7): 795–807.
 70. Zubovski G.A. *Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases.* Moscow: Medicine, 1987: 36.

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA — CURRENT STATE OF THE PROBLEM

¹*Kovalev Yury Romanovich, ^{1,2}Gonchar Natal'ja Olegovna, ¹Bulavko Iana Eduardovna,*

¹ St. Petersburg Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2

² SPbGBUZ «Mariinsky City Hospital». 191014, St. Petersburg, Liteiny pr., 56

Contact Information: Bulavko Iana Eduardovna — clinical resident of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: yana.bulavko@mail.ru

SUMMARY. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a form of thrombocytopenia that occurs with heparin. There are two forms of HIT: type I (non-immune) occurs in 10–20% of patients receiving heparin therapy and is associated with a direct effect of heparin on platelets. This form is characterized by a decrease in the level of platelets (not lower than $100 \times 10^9/L$) in the first 4 days from the start of heparin use, it is asymptomatic and the development of thrombotic and hemorrhagic complications is not typical in this case. The immune form of HIT has a great clinical importance. Type II HIT (immune) is associated with the formation of autoantibodies that promote platelets activation with the release of procoagulant granules. Type II HIT develops in 0.3–5% of cases in patients receiving heparin, and is characterized by a significant decrease in the platelets level — below $100 \times 10^9 / L$, but not lower than $20 \times 10^9 / L$, starting from the 5th day of heparin use. The clinical risk of developing of the immune form of HIT is determined by a 4Ts scale (Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis, oTher). Depending on the amount of points, the probability of developing the immune form of HIT in this patient is estimated. Functional (HIPA, SRA) and immunological tests (ELISA) are used as laboratory diagnostic methods. In patients at high risk of developing the immune form of HIT on a 4Ts scale or immunologically confirmed diagnosis, all heparin preparations should be excluded. To achieve the anticoagulant effect, it is advisable to prescribe direct thrombin inhibitors (lepirudin, agatroban, bivalirudin, dabigatran). A method of immune prophylaxis of the immune form of HIT by introducing specific antibodies against IgG is currently being developed.

KEY WORDS: Heparin-induced thrombocytopenia; immune form of heparin-induced thrombocytopenia; differential diagnosis; 4Ts scoring system; diagnosis.

ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹*Ковалев Юрий Романович, ^{1,2}Гончар Наталья Олеговна, ¹Булавко Яна Эдуардовна*

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

² СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница». 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

Контактная информация: Булавко Яна Эдуардовна — клинический ординатор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: yana.bulavko@mail.ru.

РЕЗЮМЕ. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — форма тромбоцитопении, возникающая на фоне применения гепарина. Выделяют две формы ГИТ: I тип (неиммунный) встречается у 10–20% пациентов, получающих гепаринотерапию и связан с прямым воздействием гепарина на тромбоциты (Tr). Эта форма характеризуется снижением уровня Tr не ниже $100 \times 10^9 / л$ в первые 4 дня от начала использования гепарина, протекает бессимптомно, развитие тромботических и геморрагических осложнений в данном случае не характерно. Большое клиническое значение имеет иммунная форма ГИТ. ГИТ II

типа (иммунная) связана с образованием аутоантител, которые способствуют активации Тр с выделением прокоагулянтных гранул. II тип ГИТ развивается в 0,3–5,0% случаев у пациентов, получающих гепарин, и характеризуется значительным снижением уровня Тр — ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, но не ниже $20 \times 10^9/\text{л}$, начиная с 5-ого дня применения гепарина. Клинический риск развития иммунной формы ГИТ (иГИТ) определяется по бальной шкале 4Ts (Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis, oTher). В зависимости от суммы баллов оценивается вероятность развития иГИТ у данного пациента. В качестве методов лабораторной диагностики используются функциональные (HIPA, SRA) и иммунологические тесты (ELISA). У пациентов с высоким риском развития иГИТ по шкале 4Ts или подтвержденным иммунологически диагнозом следует исключить все препараты гепарина. Для достижения антикоагулянтного эффекта целесообразно назначение прямых ингибиторов тромбина (лепирудин, агатробан, бивалерудин, дабигатран). В настоящий момент разрабатывается метод иммунной профилактики иГИТ путем введения специфичных антител против IgG.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепарин-индуцированная тромбоцитопения; иммунная форма гепарин-индуцированной тромбоцитопении; дифференциальная диагностика; 4Ts шкала; диагностика.

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях почти треть пациентов, поступающих в стационар, по той или иной причине получает антикоагулянты [10]. Показаниями для назначения антикоагулянтной терапии являются кардиоваскулярные заболевания (острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей, подготовка к кардиоверсии, протезирование клапанов, чрескожное коронарное вмешательство, пароксизмы мерцательной аритмии, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др.). Для профилактики тромбоэмбологических осложнений антикоагулянты чаще используются специалистами хирургического профиля (кардиохирургия, акушерство и гинекология, травматология). Наибольшее распространение из всех прямых антикоагулянтов за легкость в применении, низкую стоимость, возможность контроля и короткий период полураспада получил гепарин.

Среди антикоагулянтов прямого действия различают нефракционированные (гепарин, гирудин и др.) и низкомолекулярные (эноксапарин, надропарин, дальтепарин и др.) гепарины. Получение этих групп препаратов происходит путем экстракции из слизистой оболочки кишечника свиней и легких крупного рогатого скота. Нефракционированный гепарин (НФГ) представляет собой гетерогенную смесь муко-полисахаридов различной молекулярной массы (от 5 до 30 кДа) и длины. Механизм действия гепарина заключается в связывании антитромбина III с образованием комплекса, который ингибирует несколько факторов свертывания — Па (тромбин), IXa (Кристмаса) и Xa (Стьюарта-Праузера).

Это препятствует образованию фибрина из фибриногена и обеспечивает антикоагулянтный эффект. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) получены путем деполимеризации стандартного гепарина с образованием более «легких» цепей (4–6 кДа). Также имеются и синтетические препараты низкомолекулярных гепаринов. Цепи, содержащие более 18 полисахаридов, способны инактивировать как Па, так и Xa факторы свертывания, в то время как НМГ, состоящие из менее чем 18 полисахаридов, инактивируют лишь Xa фактор, не связывая тромбин, что приводит к воздействию лишь на отдельные этапы коагуляции [3]. Полагают, что гепарин также способен фиксироваться на эндотелиальных клетках сосудов, что приводит к ингибированию образования тканевого фактора, который является активирующим звеном внешнего пути каскада коагуляции [20].

При использовании гепарина возможно возникновение таких нежелательных явлений как остеопороз, некроз кожи в месте инъекционного введения гепарина, алопеция, гипоальдостеронизм, гиперчувствительность. Перечисленные побочные эффекты встречаются редко и не являются клинически значимыми. Значительно чаще встречается и может иметь серьезные клинические последствия — такое осложнение гепаринотерапии как тромбоцитопения.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — форма тромбоцитопении, возникающая на фоне применения гепарина. Снижение уровня тромбоцитов (Тр) на фоне гепаринотерапии, по данным разных авторов, наблюдается у 10–30% пациентов [1, 10, 11, 30]. При этом в большинстве случаев клинического значения это снижение не имеет. Од-

нако у части — приблизительно от 0,1 до 5,0% пациентов, получающих лечение НФГ, уровень Тр может быть ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, что сопровождается тяжелыми клиническими проявлениями. Эти две формы обозначаются как I и II типы гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Они имеют следующие клинические особенности.

ГИТ I типа (неиммунная) развивается в 10–20% случаев у пациентов, получающих гепаринотерапию. Этот тип характеризуется снижением числа Тр не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ в первые 4 суток, клинических проявлений при этом не наблюдается. При отмене гепарина уровень Тр самостоятельно восстанавливается до нормы (табл. 1). В патогенезе этого типа имеет значение прямое действие гепарина на Тр. Происходит активация (изменение формы и заряда мембранны) и агрегация Тр, что приводит к снижению уровня клеток в периферической крови. Дальнейшая утилизация агглютинатов осуществляется посредством ретикулоэндотелиальной системы [6, 28]. Поскольку ГИТ I типа обычно протекает бессимптомно, выявить эту форму можно лишь при проведении клинического анализа крови, поэтому определение числа Тр у пациентов, получающих гепарин, необходимо проводить не позднее чем на 3–4 сутки.

В практическом аспекте в связи с особенностями течения и влиянием на прогноз боль-

шое клиническое значение имеет ГИТ II типа (иммуноопосредованная). У пациентов с этой формой ГИТ наблюдается значительное снижение уровня Тр — ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, но не ниже $20 \times 10^9/\text{л}$, начиная с 5-ого дня применения гепарина (табл. 1). Клинически почти у 50% пациентов развиваются тяжелые осложнения в виде венозных, артериальных, капиллярных тромбозов, при этом летальность от тромбоэмбологических осложнений составляет более 30% [8, 11, 17]. По данным ряда исследователей, у пациентов терапевтического профиля частота развития иммунной формы ГИТ составляет 0,1–1%, а у больных хирургического профиля достигает 5%. Женщины страдают этим заболеванием в 2 раза чаще, чем мужчины [30]. Сравнительная характеристика обеих форм ГИТ приведена в таблице 1.

В патогенезе ГИТ II типа основное значение придается тромбоцитарному фактору-4 (ТФ4). Это протеин, который является одним из компонентов а-гранул Тр и высвобождается в большом количестве при активации Тр. Синтез ТФ4 имеет прямую зависимость от количества поступающего извне гепарина [9, 17]. Этот положительно заряженный протеин связывается с отрицательно заряженными молекулами гепарина, что приводит к освобождению связанного гепарином антитромбина III. В связи с распадом комплекса гепарин–антитромбин III устраняется ингибирующее дей-

Таблица 1

Сравнительная характеристика форм гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Критерий сравнения	ГИТ I типа	ГИТ II типа
Частота встречаемости	10–20%	0,1–5,0%
Провоцирующий фактор	НФГ и НМГ (в равной степени)	НФГ (чаще) и НМГ (реже)
Генетическая предрасположенность	Не установлена	Возможна
Механизм развития	Неиммунный	Иммунный
Время возникновения (у пациентов без анамнеза гепаринотерапии)	1–4 день	5–10 день
Количество тромбоцитов	Не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$	Ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, но не менее $20 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоэмбологические осложнения	Не характерны	Характерны (до 50%)
Геморрагические осложнения	Не характерны	Редко
Диагностика	Клинический анализ крови; коагулограмма	Клинический анализ крови; коагулограмма; иммunoлогические исследования; генетическое тестирование
Лечение	Не требуется, наблюдение	Отмена гепарина; назначение других групп антикоагулянтов; симптоматическая терапия
Профилактика ГИТ перед применением гепарина	Не требуется	Возможна (специфические IgG внутривенно)

ствие на факторы свертывания, и каскад коагуляции вновь становится активным. Оптимальным условием для образования комплекса тромбоцитарный фактор 4 — гепарин (ТФ4–Г) является соотношение молекулярных масс указанных компонентов 1:1 (стехиометрическое соотношение). Комплекс ТФ4–Г является высокоаффинным соединением, способным запускать иммунные реакции и создавать локальные условия для тромбообразования. Если же количество того или иного соединения превалирует, то конгломерат распадается, и теряются его иммуногенные свойства [5]. Эпигоп в виде ТФ4–Г распознается клетками иммунной системы, что приводит к образованию Ig класса G (IgG). Происходит также синтез IgA и IgM, но их количества незначительны, а роль в патогенезе иммунной формы ГИТ пока остается неизвестной [17]. Антитела в виде IgG соединяются с тромбоцитом посредством Fc γ -рецепторов (Fc γ -R), которые представлены как минимум 10 различными вариантами, расположеными на поверхности клетки и принимающими участие в ее защитных реакциях. Шесть из них являются «классическими» рецепторами: Fc γ RI(CD64), Fc γ RIIA (CD32A), Fc γ RIIB(CD32B), Fc γ RIIC (CD32C), Fc γ RIIIA (CD16A) и Fc γ RIIIB (CD16B). Остальные четыре — белки, гомологичные к Fc γ RI, FcRn (неонатальный Fc-рецептор), TRIM 21 (рецептор, участвующий в противоопухолевой и противовирусной защите). Все эти рецепторы экспрессируются различными клетками в процессе гемопоэза, имеют разную аффинность и необходимы для регуляции иммунного ответа и воспаления. Молекулы Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIC, Fc γ RIIIA являются активаторами, Fc γ RIIB — ингибитор иммунных процессов, точная функция остальных до конца не ясна. Особую роль отводят рецептору Fc γ RIIA (CD32A), поскольку именно он локализован на мембранах большого количества разнообразных клеток: моноциты, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, базофилы, эозинофилы, тромбоциты [16]. Увеличенный пул антител (IgG) блокирует данный рецептор, что снижает функциональную активность этих клеток, в том числе и в отношении утилизации излишка тромбина [16, 17]. Повышенный уровень тромбина в плазме крови создает предпосылки для тромбообразования.

Выяснилось также, что связывание IgG с тромбоцитом приводит к активации компонентов системы комплемента. Связывание рецепторов комплемента 2/CD21 с антителами во много раз повышает антигенные свойства

опсонизированного с помощью IgG тромбоцита, что также усиливает синтез антител и, как следствие, приводит к гиперактивации Тр [5, 17].

Образование комплексов ТФ4–Г–IgG на поверхности Тр приводит к его активации путем внутриклеточной тирозинкиназной сигнальной системы с высвобождением из а-гранул прокоагулянтных активных частиц и развитием тромбоза. Таким образом, прокоагулянтные процессы запускаются избыточным количеством IgG и реализуются двумя механизмами: 1) гиперактивация Тр при непосредственном взаимодействии с аутоантителами; 2) прокоагулянтное действие излишка тромбина [5, 8, 17]. На фоне повышенного тромбообразования происходит потребление Тр, что приводит к значительному снижению числа Тр в периферической крови, но обычно не вызывает геморрагических осложнений. Полагают, что иммунный комплекс ТФ4–Г–IgG, наряду с активацией Тр, также приводит к их апоптозу, что дополнительно уменьшает количество циркулирующих тромбоцитов [2].

Причина синтеза и триггерные механизмы образования аутоантител до сих пор остаются неясными. Эти антитела в следовых количествах имеются в организме здорового человека, но их количества недостаточно для запуска патогенных иммунных процессов. Активный синтез аутоантител против ТФ4–Г обычно происходит в течение 5–10 дней, что и обуславливает развитие клинической картины в течение этого периода и позднее у пациентов, получающих НФГ впервые. Однако процесс имеет транзиторный характер, и циркуляция антител в крови длится не более 100 дней. Зачастую диагностический поиск в отношении иммунной формы ГИТ (иГИТ) начинается именно после возникновения тромбоэмбологических осложнений [17].

По данным статистики, развитие иГИТ чаще ассоциировано с использованием НФГ, чем с НМГ (8–17% против 2–8%) [5, 11, 25]. Вероятно, короткие цепи НМГ не способны прочно комплексироваться с активными молекулами ТФ4 для создания иммуногенных комплексов. С позиций фармакодинамики гепаринов, этот факт может объясняться тем, что НМГ инактивируют каскад коагуляции еще в самом начале его «запуска». При этом тромбин остается полностью интактным, и обеспечиваются его более низкие концентрации в плазме крови. Это в меньшей степени приводит к активации тромбоцитов, выделя-

нию а-гранул и, как следствие — к меньшей вероятности тромбозов [5, 7, 11, 20, 25].

Интересным является факт, что синтез аутоантител возможен и при отсутствии в анамнезе гепаринотерапии. Исследования Warkentin T.E. et al. (2009) показали, что отрицательно заряженные липополисахариды клеточных стенок Грам (+) и Грам (–) бактерий также могут связываться прочными электрическими связями с ТФ4 и проявлять иммуногенные свойства. Это приводит к последующему образованию аутоантител по схожему сиГИТ механизму (спонтанная ГИТ). Такой аутоиммунный механизм, как правило, приводит к тяжелым последствиям: при контакте с эндогенным или экзогенным гепарином моментально запускается цепочка соответствующих иммунных процессов и тромбогенных реакций с развитием яркой клинической картины в ранние сроки [26]. Другими предрасполагающими факторами для развития спонтанной ГИТ является наличие сахарного диабета, заболеваний почек, травматических поражений и подключение к аппарату искусственного кровообращения (АИК). На фоне этих состояний увеличенный пул ТФ4 создает условия для быстрого комплексирования с гепарином и развитием тромбоцитопении и тромбозов [17, 30]. Подчеркивается, что микротромбозы возможны и без применения экзогенного НФГ — за счет эндогенных гепариноподобных веществ, которые автономно синтезируются в организме [17, 26].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

До сих пор многие вопросы патогенеза ГИТ остаются нерешенными. В последние годы большое значение придается не только факторам внешней среды (лекарственные средства, пищевые компоненты, инфекционные агенты), которые играют триггерную роль в развитии заболевания, но и геному человека, определяющего первопричину развития той или иной нозологии. В связи с этой концепцией, активно ведется поиск генетических основ ГИТ методом полногеномного скрининга — GWAS (genome wide association studies). Как было указано, среди огромного количества пациентов, получающих гепарин, иммунная форма встречается до 5% случаев. Следовательно, в основе развития этого клинического синдрома может лежать генетическая предрасположенность.

Генетические исследования в этой области являются трудновыполнимыми в связи со сложностями диагностики «истинных» случаев иГИТ, не связанных с воздействием факторов внешней среды и не ассоциированных с другими заболеваниями и состояниями. Так же сложности встречаются в процессе организации исследования: необходим анализ генома и фармакогенетики на двух этапах у одного и того же пациента (до и после получения лекарственных средств, вызвавших развитие иГИТ). Биологический материал, как правило, получен от лиц европеоидной расы, что искаляет результаты исследований и не позволяет проецировать их на всю человеческую популяцию. Таким образом, исследователи часто сталкиваются с проблемами, связанными как с отбором материала, так и с проведением исследования [8].

Поиск ответственных генов и одиночных нуклеотидных полиморфизмов (ОНП), определяющих развитие иГИТ, ведутся в нескольких направлениях. Описаны исследования биобанка ДНК методом полногеномного скрининга электронных медицинских записей — EMRs (electronic medical records). При этом выявлена связь нескольких ОНП в гене TDAG8 (регулятор функции Т-клеток) с развитием иГИТ у пациентов, не получавших гепарин. Поиск кандидатных генов показал, что имеется несколько ОНП в гене HLA-DRA, вероятно, связанных с иГИТ. Предположительно, один из генов-кандидатов расположен на 5-й хромосоме [8].

Также ведется исследование генетических основ комплекса ТФ4—Г—IgG, в частности рецепторов FcγR. Полагают, что гены этих рецепторов локализованы на длинном плече 1 хромосомы [8, 16]. Возможно, иГИТ ассоциирована в том числе и с дефектами рецепторов тромбоцитов GpIIa [8]. На данный момент однозначных представлений о природе генетических факторов в развитии ГИТ не имеется.

ДИАГНОСТИКА ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И ОЦЕНОЧНАЯ ШКАЛА 4Ts

Проявления иГИТ (II типа) можно разделить на две группы: гематологические и вне-гематологические проявления.

На фоне гепаринотерапии гематологические проявления иГИТ, как правило, ассоциированы с острым тромбозом и сопровождаются тромбоцитопенией. Для оценки клинического риска развития иммунной формы ГИТ Warkentin T.E. предложил шкалу 4Ts

(Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis, oTher). Каждый параметр оценивается в 0, 1 или 2 балла, в зависимости от степени выраженности клинической картины (табл. 2). После подсчета суммы баллов определяется вероятность развития иГИТ у данного пациента [20, 31]. Шкала позволяет планировать дальнейшую тактику лечения пациента с тромбоцитопенией и/или тромбозом.

Особенность тромбоцитопении при иГИТ состоит в том, что уровень Тр не опускается ниже $20 \times 10^9/\text{л}$, это связано с постоянным наличием интактных Тр в периферической крови. В отличие от того, что токсическое поражение Тр может приводить к полному отсутствию ($0-20 \times 10^9/\text{л}$) клеток в крови, поскольку в такой ситуации каждый Тр подвергается лизису. Этот критерий является направляю-

Таблица 2

Бальная шкала риска развития гепарин-индукционной тромбоцитопении II типа (4Ts)

Параметр*	0 баллов	1 балл	2 балла
Thrombocytopenia (сопоставление наибольшего числа Тр пациента с достигнутым наименьшим значением на фоне лечения)	<ul style="list-style-type: none"> Снижение Тр < 30% Снижение Тр ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение Тр 30–50% Снижение Тр до 10–$19 \times 10^9/\text{л}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение Тр > 50% Снижение Тр до $20-100 \times 10^9/\text{л}$
Timing	<ul style="list-style-type: none"> ≤ 4 дней (без гепаринотерапии в анамнезе) > 100 дней от начала гепаринотерапии 	<ul style="list-style-type: none"> ≤ 1 дня (при гепаринотерапии за последние 31–100 дней) > 10 суток 	<ul style="list-style-type: none"> 5–10 сутки (от начала гепаринотерапии) ≤ 1 дня (при гепаринотерапии за последние 30 дней)
Thrombosis	Нет	<ul style="list-style-type: none"> Прогрессирующий или рецидивирующий тромбоз при терапевтических дозах антикоагулянтов Кожная эритема Подозрение на тромбоз 	<ul style="list-style-type: none"> Новый эпизод тромбоза (венозный/артериальный) Некроз кожи в области введения гепарина Системная анафилактоидная реакция после болюсного введения гепарина Кровоизлияние в надпочечники
oTher	<p>Установлена другая причина:</p> <ul style="list-style-type: none"> 72 ч после операции Верифицированный сепсис Химиотерапия или изотопная терапия последние 20 дней ДВС-синдром Посттрансфузионная пурпур Тромботическая тромбоцитопеническая пурпур Прием препаратов, вызывающих тромбоцитопению Гиперчувствительность к НМГ 	<p>Возможно наличие других причин (подозрение на сепсис без верифицированного источника, АИК и др.)</p>	<p>Других причин для снижения уровня тромбоцитов не установлено</p>

*Примечание: Thrombocytopenia – степень снижения количества Тр; Timing – время возникновения тромбоцитопении или тромбоза; Thrombosis – проявления тромбоза и другие осложнения; oTher – другие возможные причины тромбоцитопении. Вероятность развития иГИТ: 0–3 балла – низкая (<1%), 4–5 баллов – средняя (около 10–14%), ≥ 6 баллов – высокая (>50%).

щим при дифференцировке иГИТ от других заболеваний, например, ДВС-синдрома, токсического поражения Тр. Поэтому в шкале 4Ts представлены два критерия, характеризующие количественную оценку Тр при иГИТ: снижение количества клеток более 50% от исходного, но не ниже $20 \times 10^9/\text{л}$. Количество клеток менее $20 \times 10^9/\text{л}$ должно ориентировать на поиск других причин. Однако при ассоциации иГИТ и ДВС-синдрома, чаще после тяжелых операций на сердце, возможно снижение Тр до 0 [5, 20].

Для верификации диагноза имеют значение и следующие моменты. Время манифестации — один из важнейших критериев постановки диагноза. Исходя из патогенетических механизмов развития иммунной формы ГИТ, клиническая картина заболевания развивается на 5–10 день от начала гепаринотерапии (среднее значение 4,51 дня). Циркуляция аутоантител сохраняется еще в течение 40–100 дней после манифестации тромбоза, и, если пациенту с иГИТ по какой-либо причине произведена повторная инфузия гепарина в этот период, то есть вероятность развития тромбоза в более короткие сроки (до 4 дней), чем при классическом течении иГИТ. В случаях, когда клиническая картина тромбоцитопении и тромбоза развилась менее чем за 1 день с момента введения гепарина без предшествующего анамнеза гепаринотерапии, то, скорее всего, имеет место спонтанная ГИТ или другие формы тромбоцитопении [26, 29, 30]. При повторной гепаринотерапии, предпринимаемой в сроки более 100 дней от первого курса лечения гепарином, синтез IgG происходит *de novo* (отсутствие иммунологической памяти). Это объясняет факт развития иГИТ у таких пациентов только через 4 дня от начала лечения [5, 20, 29].

Одним из гематологических осложнений иГИТ является тромбоз, который, как правило, запускает диагностический поиск. Тромбоз может возникнуть в любом месте сосудистого русла: вены, артерии, капилляры. Раньше считалось, что иГИТ больше ассоциирована с артериальными тромбозами, что подтверждалось многочисленными тромбэкстракциями из артериального русла. Данное состояние называлось «синдром белого тромба». Сейчас доказано, что не менее грозные осложнения иГИТ сопряжены с тромбозом вен, с развитием гангрены нижних конечностей, тромбоза вен внутренних органов, головного мозга. Соотношение тромбоза

вен и артерий составляет 4:1 [11, 20]. Тромбоз надпочечниковых вен может привести к необратимому поражению надпочечников (у 2–3% пациентов с иГИТ), что связано с необходимостью постоянного приема глюкокортикоидов и других гормонов. Следует еще раз подчеркнуть необходимость определения числа Тр в динамике, с 3 дня от начала гепаринотерапии. В случае снижения числа Тр до $100 \times 10^9/\text{л}$ и ниже, последующее назначение варфарина противопоказано, так как может вызвать тяжелые осложнения в виде гангрены конечностей [7, 22, 25].

Среди внегематологических проявлений иГИТ чаще других встречаются гепарин-индуцированные повреждения кожи, обусловленные микротромбозами капилляров. Они возникают, как правило, в области жировых отложений (живот, проксимальные отделы конечностей) и проявляются эритемой с последующим развитием геморрагий, схожих с варфариновым поражением кожи. Под действием гепарина возможно развитие острых системных реакций, возникающих в течение нескольких минут после инфузии и сопровождающихся лихорадкой, холодовой тахикардией, тахипноэ, стенокардитическими болями, коллапсом [26]. Еще одним внегематологическим проявлением является гепаринорезистентность. Патогенез этого состояния, вероятно, связан со снижением активности гепарина в отношении антитромбина III в условиях образования комплекса ТФ4–Г. Таким пациентам требуются более высокие дозы гепарина, динамическое наблюдение и мониторинг значений АЧТВ [4].

Категория «oTher» включает в себя другие возможные причины тромбоцитопении. Наличие таких состояний может объясняться антигенной мимикрией (спонтанная ГИТ) или позволяет исключить диагноз ГИТ II типа [20].

Несмотря на значительное снижение количества Тр, кровотечения при иГИТ крайне редки. Описаны случаи кровоизлияния в надпочечники и вещество головного мозга. При появлении выраженных геморрагических осложнений необходимо исключить другие состояния: подавление гемопоэза, повышенное разрушение Тр (токсическое, радиационное, онкологическое), повышенное потребление Тр (ДВС-синдром, массивное послеоперационное кровотечение), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпур [4].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ВТОРОГО ТИПА

Лабораторная диагностика используется не только для подтверждения диагноза иГИТ — после манифестации клинических проявлений, но и для предупреждения фатальных последствий при высоком риске иГИТ, вычисленном по шкале 4Ts. На данный момент в лабораторной диагностике ГИТ имеются два направления исследований: иммунологические тесты (определение титра антител) и функциональные тесты (определение степени активации Тр). Каждый из этих методов представляет собой определенное звено патогенеза ГИТ: антигенные тесты подтверждают иммунный характер заболевания, а функциональные — тромботические осложнения.

Тест агрегации тромбоцитов гепарином — HIPA (Heparin Induced Platelet Activation Assay), проводится в присутствии нормальных Тр донора, плазмы пациента и терапевтических количеств гепарина. Производится подсчет Тр, подвергшихся агрегации в данных условиях. Чувствительность метода составляет 85%, специфичность не превышает 50% [4, 27, 31].

Большой специфичностью обладает тест высвобождения серотонина — SRA (Serotonin Release Assay) — более 95%, чувствительность — более 95%. На данный момент SRA является «золотым стандартом» диагностики иГИТ. Однако, для выполнения этого теста требуется использование радиоактивных веществ. Меченный углеродом (^{14}C) серотонин высвобождается при активации Тр донора в сыворотке пациента при взаимодействии с гепарином [17, 23, 31]. Проведение этого исследования ограничено в связи с необходимостью использования специфических реактивов и проводится лишь в некоторых специальных лабораториях.

Разрабатываются и другие высокотехнологичные методы исследований при иГИТ, которые пока не нашли широкого применения в клинической практике. Среди них: анализ генерации тромбоцитарных микрочастиц — PMPGA (Platelet Microparticle Generation Assay), чувствительность и специфичность PMPGA достигли 88,9% и 100,0% соответственно [13]. Одним из современных автоматизированных методов подсчета, активированных Тр является импедансная агрегометрия (ИА), чувствительность и специфичность составляют более 90% [12, 19, 31].

Несмотря на то, что функциональные методы диагностики обладают действительно высокой специфичностью (более 85%), чувствительность тестов не всегда отвечает современным требованиям диагностики. Функциональные исследования являются трудоемкими, дорогостоящими и сложно выполнимыми. В рутинной практике чаще используются иммунологические исследования, цель которых — зафиксировать и произвести подсчет титра антител. Одним из наиболее распространенных методов является ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assays), основанный на иммуноферментном анализе. Метод направлен на детекцию антител IgG, а также IgA и IgM. Высокая чувствительность (до 99%) этого метода ограничивается низкой специфичностью, поскольку при его выполнении происходит распознавание и других классов Ig. При использовании ELISA отрицательный результат в превалирующем большинстве случаев исключает диагноз иГИТ, ложноположительный результат требует подтверждения другими методами [17, 18].

Недавние исследования показали, что иммунологические тесты, направленные на поиск анти-ТФ4-Г антител у пациента с количеством баллов по шкале 4Ts более 6, дают положительный результат в 83–95% случаев, что исключает необходимость проведения функциональных тестов. Для пациентов со «средним» риском (4–5 баллов) отрицательный иммунологический анализ практически исключает возможность развития иГИТ. Однако положительный результат для группы со «средним» значением риска по шкале 4Ts увеличивает вероятность развития данной патологии от 40 до 64%. Эта категория пациентов требует проведения дополнительных функциональных тестов для исключения иГИТ [5, 14].

Таким образом, диагностический подход к пациентам с иГИТ должен быть комплексным. Для подтверждения диагноза у всех пациентов с высоким риском по шкале 4Ts целесообразно определять уровень IgG, а при необходимости проводить дополнительные исследования.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ВТОРОГО ТИПА

Если возникает подозрение на развитие иГИТ, для предупреждения развития осложнений необходимо исключить все препараты гепарина — как нефракционированного гепарина,

так и низкомолекулярного. Для достижения антикоагулянтного эффекта целесообразно назначение других антикоагулянтных препаратов. В США преимущество отдается внутривенным прямым ингибиторам тромбина (лепирудин, агатробан, бивалерудин, дабигатран).

В американских рекомендациях по диагностике и лечению ГИТ II типа препаратом выбора является аргатробан. Это синтетический прямой ингибитор тромбина, при использовании которого отмечено достоверное снижение частоты летальных исходов, ампутации конечности и тромбозов у пациентов с иГИТ. В отличие от других препаратов этой группы, лечение необходимо проводить под контролем МНО (рекомендованные значения 2,0–3,0) [1, 5, 17].

Использование варфарина у таких пациентов на фоне снижения уровня Тр сопряжено с очень высоким риском осложнений, в частности, некрозом кожи и гангрены конечности [22]. Назначение варфарина возможно, но только при восстановлении уровня Тр до исходного. Если до момента постановки диагноза иГИТ пациент принимал варфарин, то необходима немедленная отмена препарата и даже внутривенное введение витамина К.

Длительность назначения антикоагулянтной терапии зависит от наличия тромботических осложнений. При иГИТ без тромбозов антикоагулянты назначаются на 4 недели, при наличии тромботических осложнений — на 3 месяца и более. Особое внимание следует уделить пациентам, у которых в анамнезе уже была ГИТ, подтвержденная иммунологически. Таким пациентам рекомендуется использование альтернативных антикоагулянтов. Применение гепаринов в специальных ситуациях возможно лишь через 100 дней от предыдущего эпизода гепаринотерапии и при отрицательных иммунологических тестах [5, 31].

Несмотря на низкий уровень Тр, кровотечения не характерны для ГИТ II типа. Переливание тромбоцитарной массы противопоказано, поскольку может спровоцировать тромбозы. При массивном, например, послеоперационном кровотечении, переливание крови возможно только по жизненным показаниям [31].

Профилактика гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа

Пациенты, у которых имеется тяжелая форма иГИТ в анамнезе, требуют особого внимания. В таких случаях не следует использовать препараты гепарина и предпочтите-

тельно назначение прямых ингибиторов тромбина. Имеются единичные сообщения об использовании искусственных антител против комплекса ТФ4–Г–IgG. Были получены хорошие результаты, что особенно важно в условиях ургентной кардиохирургии. Пациентам с подтвержденными лабораторно антителами к комплексу ТФ4–Г в предоперационном периоде проводилось внутривенное введение синтезированных IgG, а затем назначался гепарин по показаниям. Отмечено, что на фоне применения гепарина не проходило выраженной тромбоцитопении, а антикоагулянтные свойства гепарина сохранились в полном объеме. Данный метод требует доработки и проведения масштабных клинических исследований по оценке безопасности и эффективности. При этом обнаруживаются обнадеживающие перспективы биологической терапии иммунной формы ГИТ [15, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В современных условиях гепарин-индуцированная тромбоцитопения не является редким явлением. Частота развития данного состояния у пациентов хирургического профиля составляет до 5%, у терапевтических больных — до 3%.
2. У пациентов, получающих нефракционированный гепарин, должна проводиться динамическая оценка уровня тромбоцитов на 5-й и ближайшие дни после начала гепаринотерапии для исключения развития иммунной формы гепарин-индуцированной тромбоцитопении. При снижении количества тромбоцитов более 50% (но не ниже $20 \times 10^9/\text{л}$) необходима немедленная отмена гепарина.
3. После отмены гепарина назначают альтернативные антикоагулянтные препараты (прямые ингибиторы тромбина). Перевод пациента на варфарин возможен только после восстановления исходного уровня тромбоцитов.
4. При неосложненной иммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении терапия антикоагулянтами должна продолжаться в течение 1 месяца, если имеют место тромботические осложнения, то терапия продлевается на срок до 3–6 месяцев.
5. Диагноз гепарин-индуцированной тромбоцитопении в первую очередь является клинико-лабораторным диагнозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлова З.Д., Черепанова В.В., Михайлова Ю.В. Тромбоцитопения в практике кардиолога. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2017; 4 (15): 53–60.
2. Невзорова Т.А., Мордаханова Э.Р., Андрианова И.А., Литвинов Р.И. Активация и апоптоз тромбоцитов под действием патогенных иммунных комплексов, содержащих тромбоцитарный фактор 4. Гены и клетки. 2015; 10 (4): 47–53.
3. Низкомолекулярные гепарины: оригинальные препараты и их биоаналоги — выбор в клинической практике. Семинар. Атеротромбоз. 2017; 2: 142–51.
4. Пирогов А.Л. Гепарин-индукционная тромбоцитопения при сердечно-сосудистых вмешательствах. Механизмы развития, диагностики и методы коррекции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014; 4: 95–103.
5. Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2017; 129 (21): 2864–72.
6. Brieger D.B., Mak K.H., Kottke-Marchant K., Topol E.J. Heparin-induced thrombocytopenia. Journal of the American College of Cardiology. 1998; 31 (7): 1449–59.
7. Hong A.P., Cook D.J., Sigouin C.S., Warkentin T.E. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2003; 101 (8): 3049–51.
8. Karnes J.H. Pharmacogenetics to prevent heparin-induced thrombocytopenia: what do we know? Pharmacogenomics. 2018;19(18):1413–22. DOI: 10.2217/pgs-2018-0147.
9. Lee G.M., Areppally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. Hematology American Society of Hematology. The Education Program. 2013;2013:668–74. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.668.
10. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K., Bona R., Davidson B.L., Schulman S., Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012; 141 (2): e495S-e530S. DOI: 10.1378/chest.11-2303.
11. Martel N., Lee J., Wells P.S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood. 2005; 106 (8): 2710–15.
12. Morel-Kopp M.C., Tan C.W., Brighton T.A., McRae S., Baker R., Tran H., Mollee P., Kershaw G., Joseph J., Ward C. Validation of whole blood impedance aggregometry as a new diagnostic tool for HIT. Thrombosis and haemostasis. 2012;107(3):575–83. DOI: 10.1160/TH11-09-0631.
13. Mullier F., Minet V., Bailly N., Devalet B., Douxfils J., Chatelain C., Elalamy I., Dogné J.M., Chatelain B. Platelet microparticle generation assay: a valuable test for immune heparin-induced thrombocytopenia diagnosis. Thrombosis Research. 2014;133(6):1068–73. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.12.009.
14. Nellen V., Sulzer I., Barizzi G., Lammle B., Alberio L. Rapid exclusion or confirmation of heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience with 1,291 patients. Haematologica. 2012;97(1):89–97. DOI: 10.3324/haematol.2011.048074.
15. Padmanabhan A., Jones C.G., Pechauer S.M., Curtis B.R., Bougie D.W., Irani M.S., Bryant B.J., Alperin J.B., Deloughery T.G., Mulvey K.P., Dhakal B., Wen R., Wang D., Aster R.H. IVIg for treatment of severe refractory heparin-induced thrombocytopenia. Chest. 2017;152(3): 478–85. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.050.
16. Rollin J., Pouplard C., Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: focus on Fcγ receptors. Thrombosis and haemostasis. 2016; 116 (11): 799–805.
17. Salter B.S., Weiner M.M., Trinh M.A., Heller J., Evans A.S., Adams D.H., Fischer G.W. Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review. Journal of the American College of Cardiology. 2016; 67 (21): 2519–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.073.
18. Selleng S., Malowsky B., Ittermann T., Bagemühl J., Wessel A., Wollert H.G., Warkentin T.E., Greinacher A. Incidence and clinical relevance of anti-platelet factor 4/heparin antibodies before cardiac surgery. American Heart Journal. 2010;160 (2):362–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.026.
19. Toth O., Calatzis A., Penz S., Losonecy H., Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. Thrombosis and haemostasis. 2006; 96(6): 781–8.
20. Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. Thrombosis and haemostasis. 2016; 116 (5): 813–22.
21. Warkentin T.E. History of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A., eds. Heparin-Induced Thrombocytopenia. 5th edn. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013: 1–23.
22. Warkentin T.E. Ischaemic limb gangrene with pulses. The New England Journal of Medicine. 2015;373(7):642–55. DOI: 10.1056/NEJMra1316259.
23. Warkentin T.E., Arnold D.M., Nazi I., Kelton J.G. The platelet serotonin-release assay. American Journal of Hematology. 2015;90(6):564–72. DOI: 10.1002/ajh.24006.
24. Warkentin T.E., Climans T.H., Morin P.A. Intravenous immune globulin to prevent heparin-induced thrombocytopenia. New England Journal of Medicine. 2018;378(19):1845–8. DOI: 10.1056/NEJMmc1801799.
25. Warkentin T.E., Elavathil L.J., Hayward C.P., Johnston M.A., Russett J.I., Kelton J.G. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced

- thrombocytopenia. *Annals of Internal Medicine.* 1997; 127 (9): 804–12.
26. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2009; 8 (2): 129–44. DOI: 10.1517/14740330902778180.
 27. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004. 126 (3): 311S-337S.
 28. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *The American journal of medicine.* 1996; 101 (5): 502–7.
 29. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *The New England Journal of Medicine.* 2001; 344 (17): 1286–92.
 30. Warkentin T.E., Sheppard J.A., Sigouin C.S., Kohlmann T., Eichler P., Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2006; 108 (9): 2937–41.
 31. Watson H., Davidson S., Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *British journal of hematology.* 2012; 159(5):528–40. DOI: 10.1111/bjh.12059.
 32. Weitz J.I. Heparan sulfate: Antithrombotic or not? *The Journal of clinical investigation.* 2003; 111(7): 952–4. DOI: 10.1172/JCI200318234.

REFERENCES

1. Mikhaylova Z.D., Cherepanova V.V., Mikhaylova Yu.V. Trombotsitopenii v praktike kardiologa [Thrombocytopenia in the practice of a cardiologist]. *Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2017; 4 (15): 53–60. (in Russian).
2. Nevzorova T.A., Mordakhanova E.R., Andrianova I.A., Litvinov R.I. Aktivatsiya i apoptoz trombotsitov pod deystviem patogennykh immunnykh kompleksov, soderzhashchikh trombotsitarnyy faktor 4 [Activation and apoptosis of platelets under the influence of pathogenic immune complexes containing platelet factor 4]. *Genyikletki.* 2015; 10 (4): 47–53. (in Russian).
3. Nizkomolekulyarnyegepariny: original'nye preparaty i ikh bioanalogi — vybor v klinicheskoy praktike. Seminar [Low molecular weight heparins: original drugs and their bioanalogs — the choice in clinical practice. Seminar]. *Aterotromboz.* 2017; 2: 142–51. (in Russian).
4. Pirogov A.L. Geparin-indutsirovannayatrombotsitopeniyapriserdechno-sosudistykhvimeshatel'stvakh. Mekhanizm yrazvitiya, diagnostiki i metody korrektii [Heparin-induced thrombocytopenia in cardiovascular interventions. Mechanisms of development, diagnosis and correction methods]. Kompleksnye problem serdechno-sosudistikh zabolеваний. 2014; 4: 95–103. (in Russian).
5. Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2017; 129 (21): 2864–72.
6. Brieger D.B., Mak K.H., Kottke-Marchant K., Topol E.J. Heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of the American College of Cardiology.* 1998; 31 (7): 1449–59.
7. Hong A.P., Cook D.J., Sigouin C.S., Warkentin T.E. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2003; 101 (8): 3049–51.
8. Karnes J.H. Pharmacogenetics to prevent heparin-induced thrombocytopenia: what do we know? *Pharmacogenomics.* 2018; 19(18):1413–22. DOI: 10.2217/pgs-2018-0147.
9. Lee G.M., Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology American Society of Hematology. The Education Program.* 2013; 2013:668–74. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.668.
10. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K., Bona R., Davidson B.L., Schulman S., Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2): e495S-e530S. DOI: 10.1378/chest.11-2303.
11. Martel N., Lee J., Wells P.S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005; 106 (8): 2710–15.
12. Morel-Kopp M.C., Tan C.W., Brighton T.A., McRae S., Baker R., Tran H., Mollee P., Kershaw G., Joseph J., Ward C. Validation of whole blood impedance aggregometry as a new diagnostic tool for HIT. *Thrombosis and haemostasis.* 2012; 107(3):575–83. DOI: 10.1160/TH11-09-0631.
13. Mullier F., Minet V., Bailly N., Devalet B., Douxfils J., Chatelain C., Elalamy I., Dogné J.M., Chatelain B. Platelet microparticle generation assay: a valuable test for immune heparin-induced thrombocytopenia diagnosis. *Thrombosis Research.* 2014; 133(6):1068–73. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.12.009.
14. Nellen V., Sulzer I., Barizzi G., Lamble B., Alberio L. Rapid exclusion or confirmation of heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience with 1,291 patients. *Haematologica.* 2012; 97(1):89–97. DOI: 10.3324/haematol.2011.048074.
15. Padmanabhan A., Jones C.G., Pechauer S.M., Curtis B.R., Bougie D.W., Irani M.S., Bryant B.J., Alperin J.B., Deloughery T.G., Mulvey K.P., Dhakal B., Wen R., Wang D., Aster R.H. IVIg for treatment of severe refractory heparin-induced thrombocytopenia. *Chest.* 2017; 152(3): 478–85. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.050.
16. Rollin J., Pouplard C., Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: focus on Fcγ receptors. *Thrombosis and haemostasis.* 2016; 116 (11): 799–805.

17. Salter B.S., Weiner M.M., Trinh M.A., Heller J., Evans A.S., Adams D.H., Fischer G.W. Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 67 (21): 2519–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.073.
18. Selleng S., Malowsky B., Ittermann T., Bagemühl J., Wessel A., Wollert H.G., Warkentin T.E., Greinacher A. Incidence and clinical relevance of anti-platelet factor 4/heparin antibodies before cardiac surgery. *American Heart Journal*. 2010;160 (2):362–9.DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.026.
19. Toth O.,Calatzis A., Penz S., Losonczy H.,Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thrombosis and haemostasis*. 2006;96(6):781–8.
20. Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thrombosis and haemostasis*. 2016; 116 (5): 813–22.
21. Warkentin T.E. History of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A., eds. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 5th edn. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013: 1–23.
22. Warkentin T.E. Ischaemic limb gangrene with pulses. *The New England Journal of Medicine*.2015;373(7):642–55. DOI: 10.1056/NEJMra1316259.
23. Warkentin T.E., Arnold D.M., Nazi I., Kelton J.G. The platelet serotonin-release assay. *American Journal of Hematology*. 2015;90(6):564–72. DOI: 10.1002/ajh.24006.
24. Warkentin T.E., Climans T.H., Morin P.A. Intravenous immune globulin to prevent heparin-induced thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(19):1845–8. DOI: 10.1056/NEJMc1801799.
25. Warkentin T.E., Elavathil L.J., Hayward C.P., Johnston M.A., Russett J.I., Kelton J.G. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 127 (9): 804–12.
26. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2009; 8 (2): 129–44.DOI: 10.1517/14740330902778180.
27. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004. 126 (3): 311S–337S.
28. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *The American journal of medicine*. 1996; 101 (5): 502–7.
29. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *The New England Journal of Medicine*. 2001; 344 (17): 1286–92.
30. Warkentin T.E., Sheppard J.A., Sigouin C.S., Kohlmann T.,Eichler P., Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006; 108 (9): 2937–41.
31. WatsonH., DavidsonS., KeelingD. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *British journal of hematology*. 2012;159(5):528–40. DOI: 10.1111/bjh.12059.
32. Weitz J.I. Heparan sulfate: Antithrombotic or not? *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(7): 952–4. DOI: 10.1172/JCI200318234.

УДК 616-008.9; 616-056; 616.633.962.3; 616.153.857-008.61; 616.36-003.826; 616.366-003.7

COMORBIDITY IN METABOLIC SYNDROME: SOLVED AND UNSOLVED ISSUES

¹*Fominykh Yulia Aleksandrovna*, ^{1,2}*Uspenskiy Yury Pavlovich*, ²*Sousova Iana Vyacheslavovna*, ²*Gulunov Zaurbek Khazbievich*

¹ St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. 197022 Russia St. Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8.

² St. Petersburg Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2.

Contact Information: Gulunov Zaurbek Khazbievich — assistant of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Val'dman. E-mail: zaurito@list.ru

SUMMARY. The article discuss the most common unresolved issues of the metabolic syndrome, as well as a variety of its manifestations. Different approaches to prevalence assessment, the lack of common diagnostic criteria does not allow an objective assessment. Arterial hypertension is part of the structure of the metabolic syndrome and is one of the most important predisposing factors for the development of cardiovascular disease. Violations of lipid metabolism on the background of insulin resistance lead to the development of atherosclerosis and coronary heart disease. Some pathological conditions, for example, hyperuricemia, homocysteinemia, elevated levels of C-reactive protein may be a predictor of metabolic syndrome. The article describes the ways of the relationship between metabolic syndrome and some diseases of the gastrointestinal tract — gastroesophageal reflux disease, non-alcoholic fatty liver disease and pancreas, cholelithiasis. These diseases are currently considered as gastroenterological clusters of the metabolic syndrome and can be considered as diagnostic criteria.

KEY WORDS: metabolic syndrome; insulin resistance; obesity; C-reactive protein; homocysteine; microalbuminuria; hyperuricemia; gastroesophageal reflux disease; non-alcoholic fatty liver disease; cholelithiasis.

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ: РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

¹*Фоминых Юлия Александровна*, ^{1,2}*Успенский Юрий Павлович*,

²*Соусова Яна Вячеславовна*, ²*Гулунов Заурбек Хазбиеевич*

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Гулунов Заурбек Хазбиеевич — ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail.: zaurito@list.ru

РЕЗЮМЕ. В статье рассматриваются наиболее частые нерешенные вопросы метаболического синдрома, а также многообразие его проявлений. Различные подходы к оценке распространённости, отсутствие единых диагностических критериев не позволяет провести объективную оценку. Артериальная гипертензия входит в структуру метаболического синдрома и является одним из наиболее важных предрасполагающих факторов развития сердечно-сосудистой патологии. Нарушения липидного обмена на фоне инсулинерезистентности приводят к развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца. Некоторые патологические состояния, например, гиперурикемия, гомоцистеинемия, повышенный уровень С-реактивного белка могут являться предикторами метаболического синдрома. В статье приведены пути становления взаимосвязи метаболического синдрома и некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта — гастроэзофагеальная рефлюксная бо-

лезнь, неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь. Данные патологии в настоящее время расценивают как гастроэнтерологические кластеры метаболического синдрома и могут рассматриваться в качестве диагностических критериев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; инсулинерезистентность; ожирение; С-реактивный белок; гомоцистеин; микроальбуминурия; гиперурикемия; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; неалкогольная жировая болезнь печени; желчнокаменная болезнь.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание абдоминального ожирения, инсулинерезистентности (ИР), артериальной гипертензии (АГ) и атерогенной дислипидемии, которые являются факторами риска развития множества сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, сохраняют лидирующую позицию как наиболее частая причина смерти неинфекционной природы в мировой популяции, а также таких ассоциированных состояний, как синдром обструктивного апноэ сна, гиперурикемия и подагра, неалкогольный стеатогепатит, синдром поликистозных яичников, микроальбуминурия, гиперкоагуляционный синдром, что в свою очередь приводит к выраженному ухудшению качества жизни, ранней инвалидности и преждевременной смерти больных.

Специалистами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была рассмотрена тенденция к увеличению количества лиц, имеющих МС в мировой популяции, в частности, в период с 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, возросло в три раза. Распространенность избыточного веса и ожирения среди лиц детского и подросткового возраста за 40 лет возросла с 4% от мировой популяции до 18% (около 340 миллионов). Примечательно, что подобная ситуация отмечается не только среди жителей экономически развитых, но и развивающихся государств. Тем не менее динамики, свидетельствующей о снижении частоты выявления лиц с ожирением, не наблюдалось ни в одной из стран мира.

Так как на данный момент, в большинстве стран мира у 30–40% населения в возрасте до 65 лет диагностирован МС, и, учитывая динамику увеличения распространенности данной патологии, ожидается увеличение темпов его роста на 50% как минимум до 2030 года, при этом наиболее высокие показатели ИМТ ожидаются в США, Мексике и Великобритании (по прогнозам около 47%,

39% и 35% популяции соответственно). Менее быстрый прирост доли населения с ожирением ожидается в Италии и Корее — к 2030 году признаки ожирения, по прогнозам, будут наблюдаться у 13% и 9% жителей соответственно. Количество лиц с ожирением среди населения Франции составит 20%. В странах с изначально низкими показателями (Корея и Швейцария) также отмечался стремительный рост численности населения с данной патологией [32].

Распространенность МС во всех странах мира, неуклонный рост частоты его встречаемости не только у лиц среднего и старшего возраста, но и среди детей и подростков, делает его одной из наиболее значимых проблем в клинике внутренних болезней и рассматривается как эпидемия XXI века.

ПРОБЛЕМА АДЕКВАТНОЙ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОЖИРЕНИЯ В МИРОВОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Первые диагностические критерии были предложены экспертами ВОЗ в 1998 году, согласно которым ИР рассматривалась как основная причина формирования МС. Наличие ИР предлагалось определять посредством эулигемического гиперинсулинемического клэмпа — теста (ЭГК), который весьма трудоёмок и является экономически затратным при использовании в клинической практике [10]. В связи с этим в 1999 году учёные Европейской группы ИР (EGIR), переработав существующие критерии ВОЗ, сформулировали собственные рекомендации, предлагающие в качестве основного метода выявления ИР определение гиперинсулинемии [13]. Такой подход показал свою несостоятельность, когда при дальнейшем изучении данной темы стала очевидной роль абдоминального ожирения в развитии МС, в результате чего сформировались два направления в изучении МС: патофизиологический и клинико-эпидемиологический. Последнего направления придерживаются специалисты Нацио-

нальной образовательной программы по холестерину (NCEP-АТРIII), которыми 2001 году были разработаны критерии, ставящие во главу угла необходимость оценки окружности талии при определении наличия МС [78]. В 2003 году эти критерии были пересмотрены представителями Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ), опубликовавшими новый вариант диагностических рекомендаций. Особенностью этих рекомендаций стало возвращение к патофизиологическому взгляду на проблему МС и исключение сахарного диабета из списка диагностических критериев, но в практическом применении они оказались не-пригодными, так как представляют собой перечисление факторов риска [19]. Спустя два года Международной диабетической федерацией (IDF) была предпринята попытка создать критерии, учитывающие этнические особенности, а также снижен предельно допустимый уровень глюкозы в плазме крови натощак [9]. В 2005 году представителями Американской ассоциации сердца (АНА), NCEP и IDF предпринята попытка прийти к консенсусу: были переработаны существующие критерии, на базе которых были созданы новые рекомендации, призванные уравновесить два описанных ранее подхода в диагностике МС, но не обладавшие большей специфичностью [44].

Данные о распространённости МС разнятся в зависимости от выбранных в исследовании определений. К примеру, при сравнении данных о распространённости МС среди населения США в период с 2001 по 2002 годы, представленных Национальной программой проверки здоровья и питания (NHANES), частота МС в соответствии с NCEP-АТР III составила 25,0%, а при использовании критериев IDF — 41,3%.

В дополнение, так как генетическая предрасположенность и специфические аспекты пищевого поведения, закладываемые в семье, являются значимыми предикторами МС, его диагностика у детей и подростков остаётся серьёзной проблемой. До сих пор в научных кругах ведутся дискуссии о целесообразности применения этого диагноза в педиатрической практике, поскольку незначительные изменения в организме, вызванные возрастным развитием организма, могут повлиять на диагноз [43]. При этом доказан высокий риск развития МС и сопутствующих ему патологий среди лиц данных возрастных групп, страдающих ожирением, с течением времени

[87]. Следовательно, выявление МС, хоть и весьма условно, необходимо для раннего выявления факторов риска и своевременного применения превентивных мер.

При систематическом обзоре 85 исследований детей показатели распространённости МС в мировой популяции варьировались от 0,2% до 38,9% и зависели от выбранного определения, при этом почти 90% страдающих ожирением детей и подростков имели, по крайней мере один признак синдрома [8].

Опубликовано около 40 различных вариантов диагностических критериев, однако единого соглашения не существует, что затрудняет сбор эпидемиологических данных среди детского населения [38]. Первое определение МС, разработанное путём обследования подростков в возрасте от 12 до 19 лет, было предложено группой учёных во главе с S. Cook (2003) и представляло собой модифицированные критерии NCEP-АТР III. При этом распространённость МС в данной популяции составила 4,2%, а при учёте только наличия ожирения — 28,7% [27]. Второй вариант был опубликован S. de Ferranti с соавторами (2004) и характеризовался сниженными пороговыми значениями для ИМТ и уровня липидов, в связи с чем частота выявления МС была незначительно выше и составляла 31% [37]. В следующем варианте критериев, разработанных Weiss et al., ИМТ рассматривался как основной показатель, на его основании синдром диагностировался у 38,7% детей с умеренным и 49,7% с выраженным ожирением [42]. Наконец, в 2007 году IDF сформулировали своё определение, учитывающее возрастные особенности. Было выделено три возрастных периода: от 6 до 10 лет, от 10 до 16 и лица старше 16 лет. Для первой группы МС определялся по окружности талии (\geq 90-процентиля) и наличию отягощенного семейного анамнеза. У лиц в возрасте от 10 до 16 лет использовались такие же данные окружности талии и IDF-критерии взрослых в отношении АГ, определения гликемии и дислипидемии. Для подростков старше 16 лет применялись те же критерии, что и у взрослых. В настоящее время последнее определение считается наиболее оптимальным, однако из-за отсутствия данных, не имеет критериев для детей младше 6 лет [90].

На данный момент нет универсальных критериев диагностики МС, что является причиной отсутствия точных данных, но в то же время задает вектор для дальнейших исследований.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И РИСК РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

На протяжении последних 15 лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию среди причин смертности от неинфекционных заболеваний. По данным ВОЗ в 2015 году на их долю пришлось 31% всех причин мировой смертности. Одним из наиболее важных предрасполагающих факторов в развитии патологии сердечно-сосудистой системы выступает АГ, которая в свою очередь относится к критериям МС.

Согласно данным проведенного в 2005 году мониторинга Pressioni Arteriose Monitor E Loro Associazioni (PAMELA), у 80% жителей города Монца с МС отмечались повышенное артериальное давление или гипертония [62]. Напротив, количество случаев выявления МС у больных с диагностированной гипертензией по сведениям различных научных публикаций варьировалось от 30 до 60% случаев в зависимости от распределения исследуемых по возрастам [24].

В сравнительном анализе особенностей контролируемой и резистентной АГ, опубликованном в 2017 году, распространность МС наблюдалась у 73% лиц с неконтролируемой гипертензией. На данный момент существует несколько механизмов, объясняющих эту взаимосвязь. Главенствующая роль отводится дисфункции адипоцитов, которые секретируют адипоцитокины, оказывающие влияние на ИР, а также компоненты ренин — ангиотензин — альдостероновой системы (РААС): ренин, ангиотензин I и II (АТ I и II), ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и др. [20].

Кроме того, избыточное развитие околопочечной жировой клетчатки способствует повышению внутрипочечного давления и, как следствие, увеличению активности РААС [46]. В свою очередь, ИР, сопровождаемая компенсаторной гиперинсулинемией, также оказывает влияние на симпатическую активность. Инсулин стимулирует повышенный синтез альдостерона, способствует нарушению регуляции рецепторов АТII 1-го типа, стабилизируя рецепторные мРНК, и потенцирует такое следствие физиологического действия АТ II, как периферическая вазоконстрикция [56]. Секретируемый адипоцитами лептин, регулирует питание и увеличивает выраженность ожирения, тем самым замыкая порочный круг [71].

Другим не менее важным фактором, оказывающим влияние на риск развития сердечно-сосудистых патологий, является дислипидемия. Как известно, это одна из причин развития атеросклероза, который в свою очередь составляет основу развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 95–97% случаев. За счёт усиления липолиза на фоне ИР при абдоминальном ожирении увеличивается продукция свободных жирных кислот (СЖК), которые обеспечивают дополнительный субстрат для синтеза триглицеридов, что приводит к повышению концентрации липопротеинов низкой плотности, основным белковым составляющим которых является аполипопротеин В-100, обладающий атерогенным действием [18].

Большинство экспертов указывают на увеличение риска развития ССЗ при наличии МС в два раза. Один из крупных мета-анализов, подтверждающих это положение, был выполнен в 2010 году: идентифицировано 87 исследований, включающих 951083 пациентов. Высокая вероятность формирования ассоциированных кардиоваскулярных патологий наблюдалась в 95% случаев, а частота наступления внезапной сердечной смерти (ВСС) и летального исхода вследствие инфаркта миокарда, ишемического инсульта у участников исследования с МС была выше в 1,5 раза [68].

При этом многие аспекты вопроса профилактики ССЗ у пациентов с МС остаются открыты, например, неизвестно влияние терапии МС на снижение рисков ВСС и возможность применения имеющейся информации при их оценке у представителей различных этнических групп.

ВОЗМОЖНОСТЬ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ, КАК МАРКЕРА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Гомоцистеин (tHcy) является промежуточным продуктом биосинтеза метионина и цистеина и образуется в результате гидролиза S-аденозилгомоцистеина (SAH), который в свою очередь является результатом деметилирования S-аденозилметионина — продукта окисления метионина. tHcy используется для получения цистеина или, при возникшей необходимости восполнения дефицита метионина, повторно метилирован под действием метилентетрагидрофолат редуктазы [61].

И МС, и tHcy являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосуди-

стой и цереброваскулярной патологии, в связи с чем было выдвинуто несколько теорий, характеризующих возможную корреляционную связь между этими двумя состояниями [68]. Согласно данным Homocysteine Studies Collaboration у лиц с выявленной гипергомоцистеинемией в плазме крови отмечалось повышение риска инфаркта миокарда на 11%, а инсульта — на 19% [48].

Он также играет роль в повышении активности гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, которая, в свою очередь, усиливает синтез холестерина, что, как известно, является фактором риска развития ИБС [58]. Ещё одним доказательством роли tHcy в развитии атеросклеротического процесса стали результаты исследования 2014 года, показавшие его влияние на экспрессию С-реактивного белка (СРБ) и, следовательно, способность инициировать воспалительный ответ в клетках гладкой мускулатуры сосудов [69].

В качестве одной из точек зрения о предположительных корреляционных отношениях между МС и гипергомоцистеинемией рассматривается гипотетическая связь между толщиной эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и концентрацией tHcy в плазме крови. Установлено, что увеличение толщины ЭЖТ тесно связано с МС и также как гипергомоцистеинемия может приводить к эндотелиальной дисфункции путём продукции медиаторов воспаления (интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α и моноцитарный хемотаксический белок-1) [66]. Тем не менее эта патогенетическая общность не была подтверждена [12].

Другая теория была сформирована на основании доказанной корреляции ИР с tHcy. В анализе, проведенном в рамках Фремингемского исследования, наиболее высокая концентрация tHcy или вероятность его значимых повышений наблюдалась у субъектов с выраженной гиперинсулинемией. Это объяснялось влиянием гиперинсулинемии на активность ферментов, участвующих в обмене tHcy, поэтому гипергомоцистеинемию частично можно расценивать как проявление ИР. Поэтому мнение о существовании зависимости между описываемым состоянием и МС вполне закономерно. Впрочем, многие работы, ставящие перед собой цель подтвердить это суждение, дают весьма противоречивые результаты [23].

В связи с низким уровнем доказательности на данный момент, tHcy не рассматривают как маркер или ассоциированное состояние

МС. Для формирования окончательных выводов, требуется серьёзная работа в этом направлении.

ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

С-реактивный белок (СРБ) состоит из аминокислот, высвобождаемых при расщеплении проинсулина до инсулина, и выводится в кривоток примерно в том же объёме, что инсулин. Однако в отличие от последнего, скорость деградации СРБ в организме значительно меньше, его период полураспада составляет от 20 до 30 минут в противовес длительности полураспада инсулина, которая длится примерно 3–5 минут. Эти свойства позволяют достоверно оценить состояние реакции β -клеток, выявить гипогликемию недиабетической этиологии, а также спрогнозировать уровни гликемии и риск развития осложнений сахарного диабета в будущем [83].

Кроме того, ряд научных данных показал, что пациенты с СД 2 типа, в крови которых средняя концентрация СРБ находилась в сниженном диапазоне (от 0,10 до 1,54 нмоль/л), нуждались в более раннем назначении инсулина и меньшей длительности лечения, что, вероятно, объясняется доказанной корреляцией с положительной активностью антител к β -клеткам [55]. Также у пациентов, получающих комбинированную терапию метформином и глибенкламидом, отмечалось присутствие высокого содержания ММТ-стимулированного (тест на толерантность к смешанной пище) СРБ, что применяется при выборе курса лечения и последующей оценке его эффективности [47].

Другими особенностями СРБ стали способность ингибировать образование активных форм кислорода эндотелиальных клеток в условиях гипергликемии, а также наличие тесной зависимости от распределения жировой ткани и выраженной отрицательной линейной связи с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у больных, не имеющих ИР [16]. Так в ретроспективном когортном анализе вероятности развития ССЗ, ишемического инсульта и смертности среди участников Национальной программы проверки здоровья и питания (NHANES) определение концентрации С-пептида показало большую диагностическую ценность. Этот и подобные ему обзоры не только подтвердили прогностическую важность С-пептида, но и доказали возможность рассмотрения его как

независимого фактора риска в случае отсутствия у обследуемых ИР [59].

Ассоциация концентрации СРБ не только с уровнями инсулина в плазме крови, но и с ЛПВП, а также жировой тканью позволила выдвинуть предположение, что он может выступать в качестве маркёра МС, которое в дальнейшем было подтверждено результатами ряда исследований [14]. Помимо этого, в 2016 году при помощи анализаторов Cobas e411 и AutoDELFIA у 2308 лиц, проживающих в пригороде Копенгагена, были определены пороговые значения, которые могут быть введены в клиническую практику с целью ранней диагностики [57].

Резюмируя вышесказанное, определение СРБ является значимым диагностическим параметром МС и ассоциированных с ним клинических состояний. Тем не менее, нельзя не упомянуть, что использование этого метода у больных с хроническими заболеваниями почек может дать неверные результаты: это объясняется тем, что 85% С-пептида метаболизируется, а затем выводится в неизменённом виде вместе с мочой [50]. Данный аспект необходимо учитывать при проведении исследований.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ

Всё большее число сторонников приобретает концепция, согласно которой микроальбуминурия (МАУ) рассматривается как один из компонентов МС. В качестве аргумента выступает доказанная взаимосвязь с его составляющими — АГ, ИР и ожирением.

Выделение альбумина почками является одним из ранних проявлений общего эндотелиального повреждения сосудов, что в свою очередь, в совокупности с рядом других патогенетических процессов обуславливает стойкое повышение артериального давления, а также служит симптомом поражения почек при длительном течении уже сформировавшейся АГ. В последнем случае развитие МАУ объясняется повышением внутриклубочкового гидростатического давления в почках, структурными изменениями и дисфункцией эндотелия капилляров клубочков с нарушением проницаемости базальной мембранны, недостаточной канальцевой реабсорбцией альбумина [85]. Ряд исследований показал правомочность мониторирования объемов потери белка с мочой в динамике с целью оценки эффективности антигипертензивной терапии [88].

Ключевой детерминантой, определяющей роль ИР в возникновении МАУ, является патология проницаемости клубочковой мембранны, что преимущественно обусловлено увеличением концентрации гликозированного альбумина, который снижает уровень нефрина и увеличивает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). У лиц с ИР альбумин гликозилируется с образованием активных форм кислорода, которые совместно с другими продуктами гликолиза выступают как дополнительный повреждающий фактор. Последующее усиление действия прессорных гормонов приводит к ускорению процесса. Результатом совокупности воздействия этих факторов является прямое повреждение гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиальных и висцеральных клеток мембранны капиллярной стенки клубочков, а также проксимимальных канальцевых клеток и базальной мембранны подоцитов нефрона [63].

Влияние ожирения на повышение артериального давления посредством гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) за счёт дисфункции адипоцитов, продуцирующих адипоцитокины, и избыточности околопочечной жировой клетчатки позволило предположить наличие связи между ожирением и МАУ [60]. Анализ освещавших этот вопрос научных трудов выявил зависимость между появлением альбумина в моче и ожирением в отсутствии СД и АГ, однако патофизиологические процессы, лежащие в основе этой закономерности, до конца не объяснены. Предположительно, не последнюю роль играет провоспалительная активность адипоцитов и, как следствие, системная эндотелиальная дисфункция, а также гломеруларная гиперфильтрация и утолщение базальной мембранны клубочков, приводящие к развитию фокально-сегментарного гломерулосклероза и гломеруломегалии [72].

Свою лепту в прогрессирование эндотелиальной дисфункции и, соответственно, в развитие МАУ, вносит дислипидемия за счёт активации протеинкиназы С и как следствие увеличение синтеза свободных радикалов и снижение продукции оксида азота (NO) (Vaziri N.D., 2010). Доказательством данного утверждения выступает обнаруженная согласно результатам ряда исследований корреляция между повышением концентрации триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и скорости выведения альбумина почками как у пациентов с АГ, СД так и в отсутствии этих патологий [79].

Таким образом, каждый из основных элементов метаболического синдрома (МС) участвует в патогенезе МАУ, что послужило причиной для формирования теории о существовании взаимосвязи с МС в целом. Проведенные в целях подтверждения этого предположения исследования показали зависимость риска возникновения МАУ не только от количества компонентов МС, но и от определённого их сочетания. Так, проведенный Franciosi M. с соавторами регрессионный анализ показал увеличение риска развития альбуминурии в четырёхсемь раз у лиц с гипертензией и ИР [39].

Безусловно, сложившееся представление о механизмах развития МАУ ставит перед научным сообществом вопрос о целесообразности выделения данной патологии в качестве одного из компонентов МС. Однако для принятия окончательного решения требуется больший объём данных.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ

Известно, что механизмы, лежащие в основе формирования МС, оказывают значительное влияние на коагуляционный каскад, затрагивая сразу несколько звеньев, участвующих в этом процессе. Секретируемый клетками эндотелия сосудов и мегакариоцитами фактор фон Виллебранда (VWF) влияет на стабильность фактора свертывания крови VIII (антигемофильного глобулина) и, образуя с ним комплекс, способствует адгезии тромбоцитов к субэндотелию сосудов и образованию тромбоцитарно-фибринового сгустка [86]. Это значит, что VWF можно рассматривать как маркер повреждения эндотelialных клеток и, следовательно, повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [67]. В ходе исследования ARIC 1993 года была выявлена прямую связь между уровнями VWF, антигемофильного глобулина и выраженностю ожирения, ИР, а также гипертриглицеридемии [26], что, предположительно, объясняется эндотelialной дисфункцией, сформировавшейся в результате синергетического действия этих компонентов МС, и воспалительного эффекта адипокинов [45].

Тканевой тромбопластин (фактор свертывания крови III, TF) образует комплекс с фактором свертывания крови VII (проконвертин), который катализирует превращение факторов IX (фактор Кристмаса) и X (фактор Стюарта-Прауэра) в их активированные формы, выступая, таким образом, в качестве основного

кофактора, приводящего к образованию фибрина [21]. Трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) стимулирует синтез TF и активатора плазминогена (PAI-1) в жировой ткани, повышая его концентрацию. Также на экспрессию TF влияют лептин, циркулирующие микрочастицы, чья концентрация коррелирует с компонентами МС [33].

В свою очередь, проконвертин может связываться с богатыми триглицеридами липопротеинами, а постпрандиальный катаболизм фракций хиломикрона и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) может продлить период его полувыведения фактора VII, тем самым повышая его концентрацию в плазме [22].

Фибриноген влияет на реологию крови, агрегацию тромбоцитов и действует как реагент острой фазы, продуцируемый при стимуляции интерлейкином-6 (IL-6), что делает его одним из важнейших факторов атеротромботического риска. Результаты анализа эпидемиологических исследований показали зависимость уровней фибриногена от ИР, характеризующейся повышенной секрецией цитокинов и провоспалительным действием адипокинов [53].

В условиях ИР и при центральном ожирении выявлялись функциональные дефекты тромбоцитов. Так у пациентов с МС отмечалось увеличение среднего объёма тромбоцитов [54]. Помимо этого, у субъектов с избыточной массой тела и ИР, страдающих ожирением, также наблюдалась повышенная концентрация Р-селектина в плазме крови — маркера активации тромбоцитов, обнаруживаемого на поверхности клеток и высвобождающегося в циркулирующей крови, по сравнению с контрольной группой [29]. Мембрана тромбоцитов экспрессирует рецепторы инсулина, которые активируют внутриклеточный путь передачи сигналов инсулина без увеличения поглощения глюкозы [36]. Ряд исследований показал наличие выраженного снижения чувствительности тромбоцитов к антиагрегационным эффектам инсулина у пациентов с компонентами МС: ожирением, ИР и гипертензией [74].

Из имеющегося объёма информации явственно следует, что механизмы, имеющие место у пациентов с МС, принимают активное участие в процессе гиперкоагуляции. Это увеличивает риск развития атеросклеротического поражения сосудов, а значит, и вероятность формирования сердечно-сосудистой патологии в более молодом возрасте у данной категории лиц.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА

По различным оценкам, распространенность бессимптомной гиперурикемии (ГУ) связана с возрастом и составляет 10–20% взрослых в индустриальных странах. Частота заболеваемости подагрой в популяции составляет 0,3%. Среди всей суставной патологии на долю подагры приходится около 5%. Распространенность заболевания повышается с возрастом, достигая уровня 9% у мужчин и 6% у женщин старше 80 лет [76]. В 2014 году проведено эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ, охватившее 10 регионов Российской Федерации. Обследовано 14497 человек, в том числе 5119 мужчин, в возрасте 25–64 лет. По результатам исследования распространенность ГУ составила в целом 16,8%, в том числе 25,3% среди мужчин и 11,3% — среди женщин. Помимо этого, в ходе исследования выявлено, что частота ГУ увеличивается с возрастом, не зависит от образования, достоверно ассоциируется с местом жительства, повышенным артериальным давлением, ожирением и абдоминальным ожирением, потреблением алкоголя и приемом диуретиков [5].

К сходным выводам пришли итальянские ученые, исследовавшие взаимосвязь мочевой кислоты с МС и атеросклерозом. Для выявления последнего использовалось определение ультразвуковым методом толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. В исследовании участвовало 811 пациентов с ожирением или избыточной массой тела без клинических проявлений атеросклероза. Наблюдается связь ГУ с мужским полом, окружностью талии, уровнем ИМТ, уровнем систолического и диастолического артериального давления, глюкозой натощак, инсулином натощак, прямая связь с уровнем общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, наличием метаболического синдрома и количеством его критериев. На основании исследования также было выявлено, что ГУ может являться предиктором МС, но при этом высокий уровень мочевой кислоты (МК) нельзя расценивать фактором риска раннего атеросклероза, по крайней мере, на основании ультразвуковых данных [30].

Гиперурикемия распространена у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и диабетом 2 типа. На протяжении многих лет ГУ объяснялась эффектом резистентности к инсулину для снижения экскреции МК с мочой, и считалось, что МК не участвует в патогенезе МС. Однако в последние годы установлено, что ГУ является независимым предик-

тором развития МС. Показано, что ГУ может быть связующим звеном ИР, стеатоза печени и дилипидемии как в фруктозозависимых, так и в фруктозонезависимых моделях метаболического синдрома. Что также подтверждается благоприятным влиянием снижения уровня МК на резистентность к инсулину [52].

Есть несколько патогенетических вариантов увеличения уровня МК при МС. В первом из них происходит нарушение биосинтеза пуринов, приводящее к ГУ и подагре. Также происходит повышение синтеза МК за счет повышения потребления фруктозы. Фосфорилирование фруктозы в печени ведет к снижению уровня АТФ и увеличению синтеза МК [49]. Второй механизм связан с первичным повреждающим действием ГУ на почки с развитием уратной нефропатии и нарушением экскреции МК, развитием подагрического артрита и поражением внутренних органов. Третья гипотеза связана в первую очередь с ИР, развивающейся на фоне ожирения, которая играет основную роль в патогенезе МС. Считают, что на фоне ИР и гиперинсулинемии замедляется клиренс МК в проксимальных канальцах почек. Данный механизм может объяснить развитие ГУ и подагры в присутствии компонентов МС [1].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Нередко встречающимся клиническим состоянием, ассоциированным с МС, является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Данные о распространенности заболевания варьируют в зависимости от региона проживания и возрастной структуры населения. По данным обзора 15 эпидемиологических исследований, проведенных по единой методике с использованием опросника клиники Мейо, согласно которому симптомы ГЭРБ ежедневно возникают у 4–10% населения; еженедельно — у 20–30%, ежемесячно — у 50% и заболеваемость имеет тенденцию к росту [4].

Изжога является основным и наиболее частым проявлением ГЭРБ, несмотря на то, что выраженность и частота возникновения этого симптома не отражают степень тяжести эзофагита, его специфичность в оценке ГЭРБ составляет 70%, что используется в различных эпидемиологических исследованиях [31].

Ожирение — одно из неблагоприятных коморбидных состояний, которое может способствовать не только развитию рефлюксной бо-

лезни, но и возникновению осложнений, таких как эрозивный эзофагит, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода [35], и зачастую расценивается как независимый фактор риска развития ГЭРБ, который возрастает пропорционально увеличению индекса массы тела (ИМТ). Так, наличие ожирения может способствовать повышению внутрижелудочного давления и градиента давления между желудком и пищеводом, помимо этого происходит растягивание проксимального отдела желудка [75]. Однако между этими двумя патологиями существует и обратная тесная связь, которая ставит под сомнение правильность существующего подхода к проблеме.

Изучение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) показало, что при сочетании ГЭРБ и ожирения, протекающих на фоне патологических гомозигот СС гена eNOS, развивается эндотелиальная дисфункция и тканевая гипоксия, на фоне которых повышен риск внепищеводной кардиальной симптоматики. Эти же факторы могут способствовать формированию атипичных форм заболевания с малой эффективностью терапии, его прогрессированию и возникновению осложнений [3].

В настоящее время отмечается четкая тенденция к увеличению количества пациентов как с МС, так и с ГЭРБ. По мере накопления наблюдений о взаимосвязи данных двух патологических состояний, прослеживается влияние МС на формирование и прогрессирование ГЭРБ, что также приводит к более раннему появлению осложнений.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее часто встречающимся заболеванием печени, его распространенность достигает 20–30% населения в странах Западной Европы [15]. В Российской Федерации частота сопоставима с аналогичными эпидемиологическими данными развитых стран, но при этом отмечается тенденция к росту заболеваемости. В 2007 году было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование DIREG_L_01903, по результатам которого НАЖБП выявлена у 27% пациентов, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — 16,8% пациентов. В 2013–2014 гг. было проведено многоцентровое эпидемиологическое неинтервенционное кросс-секционное исследование, целью

которого являлась оценка распространенности НАЖБП среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена. В результате НАЖБП диагностирована у 37,3%, НАСГ — у 24,4% пациентов. Распространенность НАЖБП за 7 лет достоверно возросла [2].

В настоящее время наиболее широко принятая модель, объясняющая развитие НАЖБП и прогрессирование его из стеатоза — это гипотеза «двух ударов» (two-hit hypothesis). Первоначальное воздействие — это накопление липидов в гепатоцитах и резистентность к инсулину, как основа развития стеатоза печени. «Второй удар» приводит к повреждению гепатоцитов, воспалению и фиброзу. Инициирующими факторами на данном этапе являются оксидативный стресс с последующим перекисным окислением липидов, провосполительные цитокины, адипокины и митохондриальная дисфункция. Происходит накопление жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов с дальнейшей жировой дистрофией на фоне воспалительной реакции, что приводит к переходу стеатоза в стеатогепатит, а затем в неалкогольный цирроз печени [28].

Некоторые исследования показывают, что трансформация стеатоза в НАСГ может быть одним из проявлений МС. Патогенез, клинические ассоциации и лабораторные данные подтверждают, что ИР и гиперинсулинемия имеют центральное значение в патогенезе, как МС, так и НАЖБП. Выявлено, что 90% больных с НАЖБП имеют хотя бы один фактор риска МС, а 33% имеют все критерии. В исследовании с участием 304 пациентов без сахарного диабета распространенность МС увеличилась с 18% при нормальном весе до 67% у лиц с ожирением. Ожирение наблюдается по разным оценкам у 30–100 пациентов с НАЖБП. У лиц с ожирением стеатоз печени встречается в 4,6 раз чаще, чем у лиц с нормальным весом [11]. Гиперлипидемия имеет четкую связь с НАЖБП. Гипертриглицеридемия и низкий уровень ЛПВП наблюдается у 64% и 30–42% больных НАЖБП соответственно [64]. В исследовании 55 пациентов с АГ без сопутствующего ожирения и диабета распространенность стеатоза печени отмечалась в два раза чаще в сравнении с контрольной группой [34].

НАЖБП представляет значительный научный и клинический интерес, который с годами увеличивается в связи с ростом количества больных, страдающих нарушениями обмена ве-

ществ. Целью будущих исследований является уточнение патогенеза и поиск эффективных методов лечения как НАЖБП, так и МС.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) нередко встречается в качестве ассоциированного с НАЖБП и, соответственно, МС состояния. Ежегодно в США проводится более 700 000 холецистэктомий, а связанные с этим затраты здравоохранения составляют около 6,5 миллиарда долларов [73]. Согласно эпидемиологическим данным, встречаемость ЖКБ среди европеоидного населения развитых стран составляет от 10 до 15%, в частности, в Великобритании эта патология выявляется у каждого десятого [40].

Известно, что холестерин является основной составляющей желчных камней в 80% случаев. В основе их образования можно выделить следующие три механизма: насыщение желчи холестерином, образование кристаллов его моногидрата и нарушение моторики желчного пузыря, первый механизм является основным условием формирования ЖКБ. Транспортные белки — АТФ-связывающие кассеты, которые ответственны за секрецию желчных липидов, транспортируют фосфолипиды с внутреннего на внешний листок канальцевой мембранны в виде однослойных везикул. Последние легко поддаются агрегации, при этом высвобождаются свободный холестерин и простые мицеллы солей желчных кислот, которые имеют тенденцию к растворению в месте концентрации разбавленной желчи до смешанных мицелл желчного пузыря [84].

В норме печеночная желчь на 90% состоит из воды и на 10% из твёрдых веществ, среди которых преобладают соли желчных кислот (72%), на долю фосфолипидов приходится 24%, а содержание холестерина, который поставляется гетеродимером АТФ-связывающей кассеты класса 5/8 подсемейства G, составляет лишь 4% [17]. При изменении этого процентного состава везикулы становятся перенасыщенными поступившим холестерином, вследствие чего формируются кристаллы его моногидрата, которые осаждаются, что приводит к образованию камней [65].

Существует несколько причин повышенной секреции холестерина печенью. Установлено, что инсулин оказывает значительное влияние на регуляцию метаболизма холестерина, три-

глицеридов и энтерогепатическую циркуляцию липидов. В частности, доказан факт, что инсулин стимулирует выработку липопротеинов очень низкой плотности и холестерина, а также ингибирует экспрессию 7-альфа гидроксилазы — фермента, регулирующего синтез солей желчных кислот [81]. В условиях ИР снижается активность липопротеинлипазы, что приводит к увеличению концентрации хиломикронов и остатков расщеплённых липопротеинов очень низкой плотности, которые поглощаются печенью. Это обуславливает повышение количества триглицеридов и свободного печеночного холестерина, впоследствии секретируемого в желчь [7].

Таким образом, можно сделать вывод, что существует тесная взаимосвязь между ЖКБ и играющими главенствующую роль в патогенезе МС ожирением и ИР, который подкрепляется значительным количеством исследований данного вопроса. К примеру, в 2012 году был опубликован анализ данных 7570 пациентов, проходивших обследование в госпитале SirRunRunShaw (Китай), результаты которого показали, что распространённость ЖКБ прямо пропорциональна количеству компонентов МС [25].

Злободневность проблемы распространённости ЖКБ заключается не только в увеличении рисков развития холециститов, холангитов и онкологии желчного пузыря, но и во влиянии на вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что, скорее всего, обусловлено наличием взаимосвязи с МС. Так, в 2016 году S. Upala с коллегами провели систематический обзор 200 000 случаев выявления ССЗ у пациентов с ЖКБ, который показал увеличение этого риска в 1,28 раза [82].

Безусловно, существование корреляции между ЖКБ и МС является доказанным фактом, однако характер этой связи до конца не изучен. Это не позволяет использовать имеющуюся информацию в клинической практике и требует дальнейших научных изысканий.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ПАТОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стеатоз или неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (НАЖБПЖ) остаётся одним из наименее изученных аспектов МС и в дальнейшем может приводить к развитию рака, который характеризуется крайне высокой летальностью. В частности, согласно эпидемиологическим данным ВОЗ за

2014 год насчитывается 212 000 летальных случаев [41]. В январе 2008 года Abhishek Mathur с соавторами представили доклад, данные которого показали значительное влияние жирового перерождения на распространённость adenокарциномы поджелудочной железы и, как итог, частоту летальных исходов [6].

Безусловно, не менее важным аспектом является то, что стеатоз поджелудочной железы выступает в качестве независимого фактора риска атеросклеротического поражения сонных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) [51].

Накопление жира в ткани железы может быть, как равномерным, так и неравномерным. В последнем случае выделяют четыре гистологических типа: 1а выявляется у 35% всех больных с липоматозом поджелудочной железы и характеризуется поражением головки; примерно так же распространен вариант, при котором происходит жировое замещение головки, шейки и тела поджелудочной железы (1б). В обоих случаях процесс не затрагивает крючковидный отросток и periбилиарную область. При типе 2а, частота обнаружения которого составляет 12%, отмечается поражение головки и крючковидного отростка. И, наконец, полное замещение поджелудочной железы, исключая periбилиарную область (2б) встречается в 18% случаев [70].

В настоящее время роль МС в развитии стеатоза поджелудочной железы до конца не установлена, известны два равных по значимости патогенетических механизма. В первом случае дисфункция β -клеток, регулирующих синтез инсулина и глюкагона, и, соответственно, развитие СД 2 типа рассматривается как следствие гиперинсулинемии и ИР на фоне ожирения [80].

С другой стороны, к истощению β -клеток приводит повышенное содержание ТГ и, следовательно, побочных продуктов их цитолиза, оказывающих токсическое действие. Это проявляется замедленным ответом на гипергликемию, когда опорожнение везикул с накопленным инсулином практически не осуществляется, а его постоянная секреция не приводит к нормализации уровня глюкозы в крови. В результате гиперинсулинемии формируется ИР [77].

Распространённость НАЖБПЖ и ожирения увеличиваются параллельно друг другу, и нельзя точно определить является ли стеатопанкреатит частью механизма развития МС или ассоциированным с ним состоянием. Достаточно убедительные данные в пользу пред-

положения, что данная патология представляет собой одно из клинических проявлений МС, демонстрирует ретроспективный обзор, проведённый специалистами Тайваньского международного учебного центра здравоохранения [89].

Гастроэнтерологическая патология, неразрывно связанная с МС, оказывает негативное влияние на качество и продолжительность жизни больных. Тем не менее, объём имеющейся информации недостаточен для применения в прогностических, профилактических и лечебных целях, что требует продолжения исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МС представляет собой совокупность огромного числа заболеваний, оказывающих значительное влияние на качество и продолжительность жизни данной когорты больных. Оставшиеся пробелы в понимании взаимодействия патогенетических механизмов, множество вариаций проявления синдрома, а также сложности в разработке универсальных и эффективных методов профилактики, диагностики и лечения обуславливают злободневность данной проблемы. Другим немаловажным аспектом в вопросе МС является то, что, несмотря на его активное всестороннее изучение в течение практически ста лет, до сих пор не существует единого представления о причинно-следственных связях, лежащих в его основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., Насонова В.А. Подагра и синдром инсулинерезистентности. Русский медицинский журнал. 2003. № 23. С. 12–20.
2. Ивашин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространённость неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования ДИРЕГ2. РЖГК. 2015. 6: 31–41.
3. Пасиешвили Л. М., Железнякова Н. М., Пасиешвили Т. М. Генетические детерминанты сердечно-сосудистого риска у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017. 142 (6): 40–43.
4. Успенский Ю.П., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением. Поликлиника. 2015. № 1–1. С. 14–16.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее коррелянты в Российской по-

- пульяции (Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014. 10(2). С. 153–159.
6. Abhishek M., Nicolas J.Z., Henry A.P., Hayder Al-A., Julia J.W., Romil S, Keith D.L. Pancreatic Steatosis Promotes Dissemination and Lethality of Pancreatic Cancer. South Surgical Association 120th Annual Meeting, West Palm Beach, Florida. December 2008. Published online: March 26, 2009. American College of Surgeons. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcoll-surg.2008.12.06>.
 7. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Over-production of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, 2008. 28(7), 1225–1236.
 8. Agudelo G.M. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? / Agudelo G.M., Bedoya G., Estrada A., et al. // Metabolic Syndrome and Related Disorders, 2014. v. 12 (4). P. 202–209].
 9. Alberti K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. / Alberti K.G., Zimmet P.Z. // *Diabet Med.* 1998. 15. P. 539–553.
 10. Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. / Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. // *Lancet*. 2005. v.366 (9491). P. 1059–1062.
 11. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. Apr 18 2002; 346: 1221–1231.
 12. Balcioglu A. S. Epicardial adipose tissue thickness and plasma homocysteine in patients with metabolic syndrome and normal coronary arteries. / Balcioglu A. S., Durakoglugil M. E., Çiçek D. et al. // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014. v.6. P. 62.
 13. Balkau B. Commem on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). / Balkau B., Charles MA. // *Diabet Med.* 1999. v.16. P. 442–443.
 14. Banu S. C-Peptide and its Correlation to Parameters of Insulin Resistance in the Metabolic Syndrome / Banu S., Jabir N. R., Manjunath C. N. et al. // CNS & Neurological Disorders — Drug Targets. 2011. v. 10 (8). P. 921–927.
 15. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44–52.
 16. Bhatt M.P. C-peptide prevents hyperglycemia-induced endothelial apoptosis through inhibition of reactive oxygen species-mediated transglutaminase 2 activation. / Lim Y-C., Hwang J., Na S., Kim Y-M., Ha K-S. // *Diabetes*. 2013. v.62. P. 243–253.
 17. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nature Medicine*, 2008. 14(7), 778–782.
 18. Blaton V. H. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? / Blaton V.H., Korita I, Bulo A. // *BiochimiaMedica*. 2008. v. 18 (2). P. 14–24.
 19. Bloomgarden Z. T. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. / Bloomgarden Z. T. // *Diabetes Care*. 2003. v. 26 (3). P. 933–939.
 20. Borghi F. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardio-metabolic syndrome. / Borghi F, Sevá-Pessôa B., Grassi-Kassisse D.M. // *Cell Tissue Res*. 2016. v. 366 (3). P. 543–548.
 21. Butenas S. Tissue factor activity and function in blood coagulation. / Butenas S., Orfeo T., Mann K.G. // *Thrombosis Research*. 2008. vol. 122 (1). P.: S42–S46.
 22. Carvalho De Sousa J. Coagulation factor VII and plasma triglycerides. Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity. / Carvalho De Sousa J., Bruckert E., Giral P., et al. // *Haemostasis*. 1989. vol. 19 (3). P. 125–130.]
 23. Catena C. Elevated Homocysteine Levels Are Associated with the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events in Hypertensive Patients. / Catena C., Colussi G., Nait F. et al. // *American Journal of Hypertension*. 2015. v. 28 (7). P. 943–950.
 24. Cerasola G. Hypertension, microalbuminuria and renal dysfunction: the Renal Dysfunction in Hypertension (REDHY) study. / Cerasola G, Mulè G, Cottone S. et al. // *J Nephrol*. v 2008. v. 21 (3). P. 368–373.
 25. Chen L-Y. Metabolic syndrome and gallstone disease. / Chen L-Y, Qiao Q-H, Zhang S-C, Chen Y-H, Chao G-Q, Fang L-Z. // *World Journal of Gastroenterology*. 2012. 18 (31): 4215–4220. doi:10.3748/wjg.v18.i31.4215.
 26. Conlan M.G. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. / Conlan M.G, Folsom A.R, Finch A., et al. // *Thrombosis and Haemostasis*. 1993. vol. 70 (3). P. 380–385.
 27. Cook S. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from NHANES-III, 1988–1994. / Cook S., Weitzman M., Auinger P. et al. // *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2003. v.157. P. 821–827.]
 28. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? / Day C.P, James O.F. // *Gastroenterology*. 1998. 114: 842–845.
 29. De Pergola G. sP-selectin plasma levels in obesity: association with insulin resistance and related metabolic and prothrombotic factors. / De Pergola G., Pannacciulli N., Coville M., et al. // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008. vol. 18 (3). P. 227–232.

30. De Pergola G. Uric Acid, Metabolic Syndrome and Atherosclerosis: The Chicken or the Egg, Which Comes First? / De Pergola G., Cortese F., Termine G. et al. // EndocrMetab Immune Disord Drug Targets. 2018. v. 18 (3). P. 251–259.
31. Dent J. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. / Dent J., Ei-Serag H.B., Wallander M.A. // Gut. 2005. № 54. P.710–717.
32. Devaux M. Obesity Update 2017. / Devaux M., Graf S., Goryakin Y., Cecchini M., Huber H., Colombo F. // <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>. 2017.
33. Diamant M. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. / Diamant M., Nieuwland R., Pablo R.F., Sturk A., Smit J.W.A., Radder J.K // Circulation. 2002. vol. 106 (19). P. 2442–2447.
34. Donati G. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. / Donati G., Stagni B., Piscaglia F., et al. // Gut. 2004. 53: 1020–1023.
35. Emerenziani S. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the line? / Emerenziani S., Woald J. // Gastroenterology. 2013. № 19 (39). P.6536–6539.
36. Falcon C. The platelet insulin receptor: detection, partial characteraztion, and search for a function. / Falcon C., Pflieger G., Deckmyn H., Vermylen J. // Biochemical and Biophysical Research Communications. 1988. vol. 157 (3). P. 1190–1196.
37. Ferranti de S. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. / Ferranti de S., Gauvreau K., Ludwig D. et al. // Circulation. 2004. v.110:2 P. 494–497.
38. Ford E.S. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? / Ford E.S., Li C. // The Journal of Pediatrics. 2008. v.152. P. 160–164.
39. Franciosi M. Identifying Patients at Risk for Microalbuminuria via Interaction of the Components of the Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Analytic Study / Franciosi M., Pellegrini F., Sacco M., De Bernardis G., Rossi M.C.E., Strippoli G.F.M. et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007. vol. 2 (5). P. 984–991.
40. Freeman J. Ethnicity and insurance status affect health disparities in patients with gallstone disease. / Freeman J., Boomer L., Fursevich D. & Feliz A. // The Journal of surgical research. 2012. 175, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.06.064>.
41. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct; 388(10053):1659–1724.
42. Goodman E. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the WHO and NCEP/ATP III definitions of metabolic syndrome among adolescents. / Goodman E., Daniels S.R., Morrison J.A., et al. // The Journal of Pediatrics. 2004. v.145. P. 445–451.
43. Goodman E. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. / Goodman E., Daniels S.R., Meigs J.B. et al. // Circulation. 2007. v.115. P. 2316–2322.
44. Grundy S.M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. / Grundy S.M., Cleeman JI, Daniels SR. et al. // Circulation. 2005. v.112. P. 2735–2752.
45. Haffner S.M. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. / Haffner S.M. // The American Journal of Cardiology. 2003. vol. 92 (4A). P. 18j–26j.
46. Hall J.E. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. / Hall J.E., Hildebrandt D.A., Kuo J. // Am J. Hypertens. 2001. v.14. P. 103–115.
47. Hermann L.S. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. / Hermann L.S., Scherstén B., Melander A. // Diabetic Medicine. 1994. v.11. P. 953–960.
48. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke. A Meta-analysis. JAMA. 2002. v. 288 (16). P. 2015–2022.
49. Hyon K. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. / Hyon K., Choi Earl, S. Ford et al. // Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research). 2007. v. 57 (1). P. 109–115.
50. Jones A.G. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. / Jones AG, Hattersley AT. // Diabet Med. 2013. v.30. P. 803–817.
51. Kim M.K. The association between ectopic fat in the pancreas and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. / Kim M.K., Chun H.J., Park J.H., Yeo D.M., Baek K.H., Song K.H., Chung D.J., Kwon H.S. // Diabetes Research and Clinical Practice. 2014. 106: 590–596.
52. King C. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. / King C., Lanasa M.A., Jensen T. et al.// ContribNephrol. 2018. v.192. P. 88–102.
53. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. / Koenig W. // Thrombosis and Haemostasis. 2003. vol. 89 (4). P. 601–609.
54. Kutluçan A. The relationship between mean platelet volume with metabolic syndrome in obese individuals. / Kutluçan A., Bulur S., Kr S., et al. // Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2012. vol. 23 (5). P. 388–390
55. Landin-Olsson M. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. / Landin-Olsson M., Nilsson K.O., Lernmark A. et. al. // Diabetologia. 1990. v.33. P. 561–568.
56. Landsberg L. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hy-

- pertension. / Landsberg L., Aronne L.J., Beilin L.J. et al. // *J ClinHypertens (Greenwich)*. 2013. v.15. P. 14–33.
57. Larsen P. B. Reference intervals for C-peptide and insulin derived from a general adult Danish population. / Larsen P. B., Linneberg A., Hansen T. et al. // *Clinical Biochemistry*. 2016. v.50, i7–8. P. 408–413.
 58. Li H. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells: a mechanism for development of atherosclerosis? / Li H., Lewis A., Brodsky S. et al. // *Circulation*. — 2002. — v. 105 (9). — P. 1037–1043.
 59. Li Y. Associations of serum C-Peptide level with body fat distribution and ever stroke in nondiabetic subjects. / Li Y., Meng L., Li Y. et al. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014. v. 23 (3). P. 163–169.
 60. Locatelli F. Renal Manifestations in the Metabolic Syndrome. / Locatelli F., Pozzoni P., Del Vecchio L. // *Journal of the American society of nephrology*. 2006. 17: S81-S85.
 61. Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease (2013 Grover Conference Series). / Loscalzo J., Handy D.E. // *Pulmonary Circulation*. 2014. v. 4 (2). P. 169–174.
 62. Mancia G. Metabolic syndrome in the PressioniArterioseMonitorate E LoroAssociazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. / Mancia G., Bombelli M., Corrao G. et al. // *Hypertension*. 2007. v.49. P. 40–47.
 63. Mani A. Albuminuria in Hypertensive Patients: Where the Choice of Antihypertensive Medications Matters: Commentary on “Several Conventional Risk Markers Suggesting Presence of Albuminuria Are Weak Among Rural Africans With Hypertension” / Mani A. // *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2016. vol. 18 (1). P. 31–32.
 64. Marchesini G. Metabolic syndrome and NASH. / Marchesini G., Marzocchi R. // *Clin Liver Dis*. 2007. 11: 105–117.
 65. Marschall H.U. Gallstone disease. *Journal of Internal Medicine*. / Marschall H.U., Einarsson C. // 2007. — 261(6), 529–542.
 66. Mazurek T. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. / Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. et al. // *Circulation*. 2003. v.108. P. 2460–2466.
 67. Mina A. Hemostatic dysfunction associated with endocrine disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review. / Mina A., Favaloro E.J., Koutts J. // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007. vol. 33(8). P. 798–809.
 68. Mottillo S. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. / Mottillo S., Filion KB, Genest J. et al. // *J Am CollCardiol*. 2010. v.56. P. 1113–1132.
 69. Pang X. Homocysteine induces the expression of C—reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF-κB signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. / Pang X., Liu J., Zhao J. et al. // *Atherosclerosis*. 2014. v.236. P. 73–81.
 70. Pinnick K.E. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. / Pinnick K.E., Collins S.C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B.A. // *Obesity (Silver Spring)*. 2008. 16: 522–530.
 71. Putnam K. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. / Putnam K., Shoemaker R., Yiannikouris F. et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012. v.302. P. 1219–1230.
 72. Rosenstock J.L. Prevalence of Proteinuria and Albuminuria in an Obese Population and Associated Risk Factors. / Rosenstock J.L., Pommier M., Stoffels G., Patel S., Michelis M.F. // *Frontiers in Medicine Nephrology*. 2018. vol. 5:122. doi: 10.3389/fmed.2018.00122.
 73. Ruhl C.E. Gallstone Disease is Associated with Increased Mortality in the United States. / Ruhl C.E., Everhart J.E. // *Gastroenterology*. 2011. 140(2): 508–516. doi:10.1053/j.gastro.2010.10.060.
 74. Russo I. The prothrombotic tendency in metabolic syndrome: focus on the potential mechanisms involved in impaired haemostasis and fibrinolytic balance. / Russo I. // *Scientifica*. 2012. vol. 2012: 525374.
 75. Singh S. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. / Singh S., Lee J., Gupta N. // *Obesity*. 2013. № 21. P.284–290.
 76. Schlee S. Crystal arthritides — gout and calcium pyrophosphate arthritis: Part 1: Epidemiology and pathophysiology. / Schlee S., Bollheimer L.C., Bertsch T. et al. // *Z GerontolGeriatr*. 2018. v. 51 (4). P. 453–460.
 77. Szczepaniak S.L. Pancreatic Steatosis and Its Relationship to b-Cell Dysfunction in Humans. / Szczepaniak S.L., Ronald G.V., Mathur R., Nelson D.N., Szczepaniak W.E., Tyer N., Chen I., Unger H.R., Bergman N.R., Lingvay I. // *Diabetes Care*. 2012. vol. 35 (11): 2377–2383.
 78. 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). Final Report. // *Circulation*. 2002. v.106. P. 3143–3421.
 79. Trevisan R. Lipids and Renal Disease. / Trevisan R., Dodesini A.R., Lepore G. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006. vol.17. P. S145-S147.
 80. Tse-Ya Yu. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. / Tse-Ya Yu, Chih-Yuan Wang. // *Journal of Diabetes Investigation*. 2017. vol. 8: 735–747. doi: 10.1111/jdi.12665.
 81. Twisk J. Insulin suppresses bile acid synthesis in cultured rat hepatocytes by down-regulation of cholesterol 7 a-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase gene tran-

- scription. / Twisk J., Hoekman M.F., Lehmann E.M., Meijer P., Mager W.H., Princen H.M. // Hepatology. 1995. 21(2). P. 501–510.
82. Upala S. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. / Upala S., Sanguankeo A., Jaruvongvanich V. // Scandinavian Journal of Surgery. 2016. vol.: 106 issue: 1, page(s): 21–27.
 83. Usmani R. C-Peptide and insulin levels in patients of metabolic syndrome. / Usmani R., Gupta B. K., Kaur J. // International Journal of Clinical Biochemistry and Research. 2016. vol. 3(4). P. 482–486.
 84. Van Erpecum K.J. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update. / Van Erpecum K.J. // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2011. vol. 35(4). P. 281–287.
 85. Viazzi F. Blood pressure, Albuminuria and renal dysfunction: the ‘chicken or egg’ dilemma. / Viazzi F., Pontremoli R. // Nephrology Dialysis Transplantation. 2014. vol. 29 (8). P. 1453–1455.
 86. Wagner D.D. Cell biology of von Willebrand factor. / Wagner D.D. // Annual Review of Cell Biology. 1990. vol. 6. P.217–246.
 87. Weiss R. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? / Weiss R., Bremer A.A., Lustig R.H. // Annals of the New York Academy of Sciences. 2013. v.1281. P. 123–140
 88. Williams B. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH) / Williams B., Mancia, G., Spiering W., Agabiti R., Azizi M., Burnier M., Clement D.L. et al. // Journal of Hypertension. 2018. vol. 36 (10). P. 1952–2041.
 89. Wu W-C and Wang C-Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. Cardio Vascular Diabetology. 2013; 12: 77. May 20, 2013. doi: 10.1186/1475–2840–12–77.
 90. Zimmet P. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes The metabolic syndrome in children and adolescents. / Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. // Lancet. 2007. v.369. P. 2059–2061.
 91. Barskova V.G. Podagra i sindrom insulinorezistentnosti / Barskova V.G., Nasonova V.A. // Russkij medicinskij zhurnal. 2003. № 23. P. 12–20.
 92. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Truhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K., Cukanov V.V., Ushakov T.I. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj federacii: rezul'taty issledovanija DIREG2. RZhGGK. 2015; 6:31–41.
 93. Pasieshvili L.M. Geneticheskie determinant serdechnosudistogo riska u bol'nyh s gastroezofagorefluksnoj bolezn'ju i ozhireniem. / Pasieshvili L.M., Zheleznjakova N.M., Pasieshvili T.M. // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija. 2017. 142 (6): 40–43.
 94. Uspenskiy U.P. Gastroezofageal'naja refluksnaja bolezn' u bol'nyh s ozhireniem. / Uspenskiy U.P., Balukova E.V., Baryshnikova N.V. // Poliklinika. 2015. № 1–1. P. 14–16.
 95. Shal'nova S.A. Giperurekimija I ee korreljanty v Rossijskoj populjacii (rezul'taty jepidemiologicheskogo issledovanija JeSSE-RF) / Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. // Racional'naja Farmakoterapija v Cardiologii. 2014. 10(2). P. 153–159.
 96. Abhishek M., Nicolas J.Z., Henry A.P., Hayder Al-A, Julia J.W., Romil S., Keith D.L. Pancreatic Steatosis Promotes Dissemination and Lethality of Pancreatic Cancer. South Surgical Association 120th Annual Meeting, West Palm Beach, Florida. December 2008. Published online: March 26, 2009. American College of Surgeons. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcoll surg.2008.12.06>.
 97. Adiels M., Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology. 2008. 28(7), 1225–1236.
 98. Agudelo G.M. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? / Agudelo G.M., Bedoya G., Estrada A., et al. // Metabolic Syndrome and Related Disorders, 2014. v. 12 (4). P. 202–209].
 99. Alberti K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. / Alberti K.G., Zimmet P.Z. // Diabet Med. 1998. 15. P. 539–553.
 100. Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. / Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. // Lancet. 2005. v.366 (9491). P. 1059–1062.
 101. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. Apr 18 2002; 346: 1221–1231.
 102. Balcioglu A. S. Epicardial adipose tissue thickness and plasma homocysteine in patients with metabolic syndrome and normal coronary arteries. / Balcioglu A. S., Durakoglugil M. E., Çiçek D. et al. // Diabetology & Metabolic Syndrome. 2014. v.6. P. 62.
 103. Balkau B. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). / Balkau B., Charles MA. // Diabet Med. 1999. v.16. P. 442–443.

REFERENCES

1. Barskova V.G. Podagra i sindrom insulinorezistentnosti / Barskova V.G., Nasonova V.A. // Russkij medicinskij zhurnal. 2003. № 23. P. 12–20.
2. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Truhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K., Cukanov V.V., Ushakov T.I. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj federacii: rezul'taty issledovanija DIREG2. RZhGGK. 2015; 6:31–41.
3. Pasieshvili L.M. Geneticheskie determinant serdechnosudistogo riska u bol'nyh s gastroezofagorefluksnoj bolezn'ju i ozhireniem. / Pasieshvili L.M., Zheleznjakova N.M., Pasieshvili T.M. // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija. 2017. 142 (6): 40–43.
4. Uspenskiy U.P. Gastroezofageal'naja refluksnaja bolezn' u bol'nyh s ozhireniem. / Uspenskiy U.P., Balukova E.V., Baryshnikova N.V. // Poliklinika. 2015. № 1–1. P. 14–16.
5. Shal'nova S.A. Giperurekimija I ee korreljanty v Rossijskoj populjacii (rezul'taty jepidemiologicheskogo issledovanija JeSSE-RF) / Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. // Racional'naja Farmakoterapija v Cardiologii. 2014. 10(2). P. 153–159.
6. Abhishek M., Nicolas J.Z., Henry A.P., Hayder Al-A, Julia J.W., Romil S., Keith D.L. Pancreatic Steatosis Promotes Dissemination and Lethality of Pancreatic Cancer. South Surgical Association 120th Annual Meeting, West Palm Beach, Florida. December 2008. Published online: March 26, 2009. American College of Surgeons. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcoll surg.2008.12.06>.
7. Adiels M., Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology. 2008. 28(7), 1225–1236.
8. Agudelo G.M. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? / Agudelo G.M., Bedoya G., Estrada A., et al. // Metabolic Syndrome and Related Disorders, 2014. v. 12 (4). P. 202–209].
9. Alberti K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. / Alberti K.G., Zimmet P.Z. // Diabet Med. 1998. 15. P. 539–553.
10. Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. / Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. // Lancet. 2005. v.366 (9491). P. 1059–1062.
11. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. Apr 18 2002; 346: 1221–1231.
12. Balcioglu A. S. Epicardial adipose tissue thickness and plasma homocysteine in patients with metabolic syndrome and normal coronary arteries. / Balcioglu A. S., Durakoglugil M. E., Çiçek D. et al. // Diabetology & Metabolic Syndrome. 2014. v.6. P. 62.
13. Balkau B. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). / Balkau B., Charles MA. // Diabet Med. 1999. v.16. P. 442–443.

14. Banu S. C-Peptide and its Correlation to Parameters of Insulin Resistance in the Metabolic Syndrome. / Banu S., Jabir N. R., Manjunath C. N. et al. // CNS & Neurological Disorders — Drug Targets. 2011. v. 10 (8). P. 921–927.
15. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. Hepatology 2005; 42: 44–52.
16. Bhatt M.P. C-peptide prevents hyperglycemia-induced endothelial apoptosis through inhibition of reactive oxygen species-mediated transglutaminase 2 activation. / Lim Y-C., Hwang J., Na S., Kim Y-M., Ha K-S. // Diabetes. 2013. v.62. P. 243–253.
17. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. Nature Medicine, 2008. 14(7), 778–782.
18. Blaton V. H. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? / Blaton V.H., Korita I., Bulo A. // BiochemiaMedica. 2008. v. 18 (2). P. 14–24.
19. Bloomgarden Z. T. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. / Bloomgarden Z. T. // Diabetes Care. 2003. v. 26 (3). P. 933–939.
20. Borghi F. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiometabolic syndrome. / Borghi F, Sevá-Pessôa B., Grassi-Kassisse D.M. //Cell Tissue Res. 2016. v. 366 (3). P. 543–548.
21. Butenas S. Tissue factor activity and function in blood coagulation. / Butenas S., Orfeo T., Mann K.G. // Thrombosis Research. 2008. vol. 122 (1). P.: S42–S46.
22. Carvalho De Sousa J. Coagulation factor VII and plasma triglycerides. Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity. / Carvalho De Sousa J., Bruckert E., Giral P., et al. // Haemostasis. 1989. vol. 19 (3). P. 125–130.].
23. Catena C. Elevated Homocysteine Levels Are Associated with the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events in Hypertensive Patients. / Catena C., Colussi G., Nait F. et al. // American Journal of Hypertension. 2015. v. 28 (7). P. 943–950.
24. Cerasola G. Hypertension, microalbuminuria and renal dysfunction: the Renal Dysfunction in Hypertension (REDHY) study. / Cerasola G, Mulè G, Cottone S. et al. // J Nephrol. v 2008. v. 21 (3). P. 368–373.
25. Chen L-Y. Metabolic syndrome and gallstone disease. / Chen L-Y, Qiao Q-H, Zhang S-C, Chen Y-H, Chao G-Q, Fang L-Z. // World Journal of Gastroenterology. 2012. 18 (31): 4215–4220. doi:10.3748/wjg.v18.i31.4215.
26. Conlan M.G. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. / Conlan M.G, Folsom A.R, Finch A., et al. // Thrombosis and Haemostasis. 1993. vol. 70 (3). P. 380–385.
27. Cook S. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from NHANES-III, 1988–1994. / Cook S., Weitzman M., Auinger P. et al. // Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. 2003. v.157. P. 821–827.]
28. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? / Day C.P, James O.F. // Gastroenterology. 1998. 114: 842–845.
29. De Pergola G. sP-selectin plasma levels in obesity: association with insulin resistance and related metabolic and prothrombotic factors. / De Pergola G., Pannacciulli N., Covello M., et al. // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2008. vol. 18 (3). P. 227–232.
30. De Pergola G. Uric Acid, Metabolic Syndrome and Atherosclerosis: The Chicken or the Egg, Which Comes First? / De Pergola G., Cortese F., Termine G. et al. // EndocrMetab Immune Disord Drug Targets. 2018. v. 18 (3). P. 251–259.
31. Dent J. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. / Dent J., Ei-Serag H.B., Wallander M.A. // Gut. 2005. № 54. P.710–717.
32. Devaux M. Obesity Update 2017. / Devaux M., Graf S., Goryakin Y., Cecchini M., Huber H., Colombo F. // <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>. 2017.
33. Diamant M. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. / Diamant M., Nieuwland R., Pablo R.F., Sturk A., Smit J.W.A., Radder J.K // Circulation. 2002. vol. 106 (19). P. 2442–2447.
34. Donati G. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. / Donati G., Stagni B., Piscaglia F., et al. // Gut. 2004. 53: 1020–1023.
35. Emerenziani S. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the link? / Emerenziani S., Woald J. // Gastroenterology. 2013. № 19 (39). P.6536–6539.
36. Falcon C. The platelet insulin receptor: detection, partial characterizatzion, and search for a function. / Falcon C., Pflieger G., Deckmyn H., Vermeylen J. // Biochemical and Biophysical Research Communications. 1988. vol. 157 (3). P. 1190–1196.
37. Ferranti de S. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. / Ferranti de S., Gauvreau K., Ludwig D. et al. // Circulation. 2004. v.110:2 P. 494–497.
38. Ford E.S. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? / Ford E.S., Li C. // The Journal of Pediatrics. 2008. v.152. P. 160–164.
39. Franciosi M. Identifying Patients at Risk for Microalbuminuria via Interaction of the Components of the Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Analytic Study / Franciosi M., Pellegrini F., Sacco M., De Berrardis G., Rossi M.C.E., Strippoli G.F.M. et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007. vol. 2 (5). P. 984–991.
40. Freeman J. Ethnicity and insurance status affect health disparities in patients with gallstone disease. / Freeman

- J., Boomer L., Fursevich D. & Feliz A. // The Journal of surgical research. 2012. 175, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.06.064>.
41. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct; 388(10053):1659–1724.
 42. Goodman E. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the WHO and NCEP/ATP III definitions of metabolic syndrome among adolescents. / Goodman E., Daniels S.R., Morrison J.A., et al. // *The Journal of Pediatrics*. 2004. v.145. P. 445–451.
 43. Goodman E. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. / Goodman E., Daniels S.R., Meigs J.B. et al. // *Circulation*. 2007. v.115. P. 2316–2322.
 44. Grundy S.M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. / Grundy S.M., Cleeman JI, Daniels SR. et al. // *Circulation*. 2005. v.112. P. 2735–2752.
 45. Haffner S.M. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. / Haffner S.M. // *The American Journal of Cardiology*. 2003. vol. 92 (4A). P. 18j–26j.
 46. Hall J.E. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. / Hall J.E., Hildebrandt D.A., Kuo J. // *Am J. Hypertens*. 2001. v.14. P. 103–115.
 47. Hermann L.S. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. / Hermann L.S., Scherstén B., Melander A. // *Diabetic Medicine*. 1994. v.11. P. 953–960.
 48. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke. A Meta-analysis. *JAMA*. 2002. v. 288 (16). P. 2015–2022.
 49. Hyon K. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. / Hyon K., Choi Earl, S. Ford et al. // *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2007. v. 57 (1). P. 109–115.
 50. Jones A.G. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. / Jones AG, Hattersley AT. // *Diabet Med*. 2013. v.30. P. 803–817.
 51. Kim M.K. The association between ectopic fat in the pancreas and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. / Kim M.K., Chun H.J., Park J.H., Yeo D.M., Baek K.H., Song K.H., Chung D.J., Kwon H.S. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014. 106: 590–596.
 52. King C. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. / King C., Lanapsha M.A., Jensen T. et al. // *ContribNephrol*. 2018. v.192. P. 88–102.
 53. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. / Koenig W. // *Thrombosis and Haemostasis*. 2003. vol. 89 (4). P. 601–609.
 54. Kutluçan A. The relationship between mean platelet volume with metabolic syndrome in obese individuals. / Kutluçan A., Bultur S., Kr S., et al. // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2012. vol. 23 (5). P. 388–390
 55. Landin-Olsson M. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. / Landin-Olsson M., Nilsson K.O., Lemmark A. et. al. // *Diabetologia*. 1990. v.33. P. 561–568.
 56. Landsberg L. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. / Landsberg L., Aronne L.J., Beilin L.J. et al. // *J ClinHypertens (Greenwich)*. 2013. v.15. P. 14–33.
 57. Larsen P. B. Reference intervals for C-peptide and insulin derived from a general adult Danish population. / Larsen P. B., Linneberg A., Hansen T. et al. // *Clinical Biochemistry*. 2016. v.50, i7–8. P. 408–413.
 58. Li H. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells: a mechanism for development of atherosclerosis? / Li H., Lewis A., Brodsky S. et al. // *Circulation*. 2002. v. 105 (9). P. 1037–1043.
 59. Li Y. Associations of serum C-Peptide level with body fat distribution and ever stroke in nondiabetic subjects. / Li Y., Meng L., Li Y. et al. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014. v. 23 (3). P. 163–169.
 60. Locatelli F. Renal Manifestations in the Metabolic Syndrome. / Locatelli F., Pozzoni P., Del Vecchio L. // *Journal of the American society of nephrology*. 2006. 17: S81-S85.
 61. Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease (2013 Grover Conference Series). / Loscalzo J., Handy D.E. // *Pulmonary Circulation*. 2014. v. 4 (2). P. 169–174.
 62. Mancia G. Metabolic syndrome in the PressioniArterioseMonitorate E LoroAssociazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. / Mancia G., Bombelli M., Corrao G. et al. // *Hypertension*. 2007. v.49. P. 40–47.
 63. Mani A. Albuminuria in Hypertensive Patients: Where the Choice of Antihypertensive Medications Matters: Commentary on “Several Conventional Risk Markers Suggesting Presence of Albuminuria Are Weak Among Rural Africans With Hypertension” / Mani A. // *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2016. vol. 18 (1). P. 31–32.
 64. Marchesini G. Metabolic syndrome and NASH. / Marchesini G., Marzocchi R. // *Clin Liver Dis*. 2007. 11: 105–117.
 65. Marschall H.U. Gallstone disease. *Journal of Internal Medicine*. / Marschall H.U., Einarsson C. // 2007. — 261(6), 529–542.
 66. Mazurek T. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. / Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. et al. // *Circulation*. 2003. v.108. P. 2460–2466.

67. Mina A. Hemostatic dysfunction associated with endocrine disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review. / Mina A., Favaloro E.J., Koutts J. // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007. vol. 33(8). P. 798–809.
68. Mottillo S. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. / Mottillo S., Filion KB, Genest J. et al. // *J Am Coll Cardiol*. 2010. v.56. P. 1113–1132.
69. Pang X. Homocysteine induces the expression of C — reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF- κ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. / Pang X., Liu J., Zhao J. et al. // *Atherosclerosis*. 2014. v.236. P. 73–81.
70. Pinnick K.E. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. / Pinnick K.E., Collins S.C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B.A. // *Obesity (Silver Spring)*. 2008. 16: 522–530.
71. Putnam K. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. / Putnam K., Shoemaker R., Yiannikouris F. et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012. v.302. P. 1219–1230.
72. Rosenstock J.L. Prevalence of Proteinuria and Albuminuria in an Obese Population and Associated Risk Factors. / Rosenstock J.L., Pommier M., Stoffels G., Patel S., Michelis M.F. // *Frontiers in Medicine Nephrology*. 2018. vol. 5:122. doi: 10.3389/fmed.2018.00122.
73. Ruhl C.E. Gallstone Disease is Associated with Increased Mortality in the United States. / Ruhl C.E., Everhart J.E. // *Gastroenterology*. 2011. 140(2): 508–516. doi:10.1053/j.gastro.2010.10.060.
74. Russo I. The prothrombotic tendency in metabolic syndrome: focus on the potential mechanisms involved in impaired haemostasis and fibrinolytic balance. / Russo I. // *Scientifica*. 2012. vol. 2012: 525374.
75. Singh S. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. / Singh S., Lee J., Gupta N. // *Obesity*. 2013. № 21. P.284–290.
76. Schlee S. Crystal arthritides — gout and calcium pyrophosphate arthritis: Part 1: Epidemiology and pathophysiology. / Schlee S., Bollheimer L.C., Bertsch T. et al. // *Z GerontolGeriatr*. 2018. v. 51 (4). P. 453–460.
77. Szczepaniak S.L. Pancreatic Steatosis and Its Relationship to b-Cell Dysfunction in Humans. / Szczepaniak S.L., Ronald G.V., Mathur R., Nelson D.N., Szczepaniak W.E., Tyer N., Chen I., Unger H.R., Bergman N.R., Lingvay I. // *Diabetes Care*. 2012. vol. 35 (11): 2377–2383.
78. 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). Final Report. // *Circulation*. 2002. v.106. P. 3143–3421.
79. Trevisan R. Lipids and Renal Disease. / Trevisan R., Dodesini A.R., Lepore G. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006. vol.17. P. S145–S147.
80. Tse-Ya Yu. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. / Tse-Ya Yu, Chih-Yuan Wang. // *Journal of Diabetes Investigation*. 2017. vol. 8: 735–747. doi: 10.1111/jdi.12665.
81. Twisk J. Insulin suppresses bile acid synthesis in cultured rat hepatocytes by down-regulation of cholesterol 7 a-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase gene transcription. / Twisk J., Hoekman M.F., Lehmann E.M., Meijer P., Mager W.H., Princen H.M. // *Hepatology*. 1995. 21(2). P. 501–510.
82. Upala S. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. / Upala S., Sanguankeo A., Jaruvongvanich V. // *Scandinavian Journal of Surgery*. 2016. vol.: 106 issue: 1, page(s): 21–27.
83. Usmani R. C-Peptide and insulin levels in patients of metabolic syndrome. / Usmani R., Gupta B. K., Kaur J. // *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*. 2016. vol. 3(4). P. 482–486.
84. Van Erpecum K.J. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update. / Van Erpecum K.J. // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2011. vol. 35(4). P. 281–287.
85. Viazzi F. Blood pressure, Albuminuria and renal dysfunction: the ‘chicken or egg’ dilemma. / Viazzi F., Pontremoli R. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014. vol. 29 (8). P. 1453–1455.
86. Wagner D.D. Cell biology of von Willebrand factor. / Wagner D.D. // *Annual Review of Cell Biology*. 1990. vol. 6. P.217–246.
87. Weiss R. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? / Weiss R., Bremer A.A., Lustig R.H. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013. v.1281. P. 123–140
88. Williams B. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH) / Williams B., Mancia, G., Spiering W., Agabiti R., Azizi M., Burnier M., Clement D.L. et al. // *Journal of Hypertension*. 2018. vol. 36 (10). P. 1952–2041.
89. Wu W-C and Wang C-Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardio Vascular Diabetology*. 2013; 12: 77. May 20, 2013. doi: 10.1186/1475–2840–12–77.
90. Zimmet P. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes The metabolic syndrome in children and adolescents. / Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. // *Lancet*. 2007. v.369. P. 2059–2061.

ARTERIAL HYPERTENSION AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AS COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME

^{1, 2}*Uspenskiy Yury Pavlovich, ¹Yana Eduardovna Bulavko*

¹ St. Petersburg Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2

² St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. 197022 Russia St. Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8

Contact Information: Bulavko Yana Eduardovna — clinical ordinat or of department of faculty therapy named after professor V.A. Valdman. E-mail: yana.bulavko@mail.ru

SUMMARY. Metabolic syndrome (MS) is a “global epidemic” of our time which makes not only significant influence on the humans health as risk factor for morbidity and mortality, but also spreads among various age groups. An additional component not included in the “classic” definition of MS is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The combination of NAFLD and arterial hypertension (AH) requires a special approach. The synergistic effect of these diseases increases the risk of complications, especially of cardiovascular system. Diagnosis of NAFLD in connection with a long asymptomatic course often occurs accidentally when the patient is contacted for another reason, in particular with an increase of blood pressure. When examining a patient with hypertension, specialists pay little attention to the condition of the liver. A slight increase in anamnesis (especially alcohol) and examination (level of transaminases, alkaline phosphatase, gamma-glutamine transpeptidase, total bilirubin, liver ultrasound, elastometry, FibroMax, FibroMet r) will help the doctor in the diagnosis of NAFLD. Weight loss through diet and regular physical activity are the recommendations for lifestyle changes that are effective for both pathologies. Among antihypertensive drugs, hydrophilic, excreted through the kidneys, lisinopril, which is hydrophilic and excreted through the kidneys, is preferred. If possible, drugs with a negative metabolic profile are excluded: thiazide and thiazide-like diuretics, β-blockers. Hepatoprotectors, statins, fibrates, ursodesoxycholic acid-based drugs are used to improve the condition of the liver. The management of patients with MS or its individual components requires a multifaceted multidisciplinary approach and careful attention to the patient, his complaints and test results.

KEYWORDS: metabolic syndrome; arterial hypertension; non-alcoholic fatty liver disease; comorbidity.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

^{1, 2}*Успенский Юрий Павлович, ¹Булавко Яна Эдуардовна*

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Булавко Яна Эдуардовна — клинический ординатор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: yana.bulavko@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Метаболический синдром (МС) представляет собой «глобальную эпидемию» современности, что определяется не только значимым влиянием этого кластера на здоровье человеческой популяции в качестве раннего фактора риска заболеваемости и смертности, но и значительным распространением МС среди различных возрастных групп населения. Дополнительным компонентом, не внесенным в «классическое» определение

МС, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Сочетание НАЖБП и артериальной гипертензии (АГ) требует особого подхода, синергическое влияние этих нозологий друг на друга во много раз повышает риск развития осложнений, особенно сердечно-сосудистой системы. Диагностика НАЖБП в связи с длительным бессимптомным течением зачастую происходит случайно при обращении пациента по другой причине, в частности при повышении уровня АД. При обследовании пациента с АГ специалистами мало внимания уделяется состоянию печени. Некоторое расширение сбора анамнеза (особенно алкогольный анамнез) и обследования (уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтранспептидазы, общего билирубина, УЗИ печени, эластометрия, ФиброМакс, ФиброМетр) при АГ поможет врачу в диагностике НАЖБП. Рекомендации по изменению образа жизни, эффективные в отношении обеих патологий, — снижение массы тела путем диеты и регулярной физической активности. Среди антигипертензивных препаратов предпочтение отдается гидрофильному, экскретирующемуся через почки лизиноприлу. По возможности исключаются препараты с негативным метаболическим профилем: тиазидные и тиазидоподобные диуретики, β-блокаторы. Для улучшения состояния печени используются гепатопротекторы, статины, фибраторы, препараты урсодезоксихолевой кислоты, растительные препараты на основе артишока и другие. Ведение пациентов с МС или отдельными его компонентами требует многогранного мультидисциплинарного подхода и внимательного отношения к пациенту, его жалобам и результатам исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; артериальная гипертензия; неалкогольная жировая болезнь печени; коморбидность.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы метаболического синдрома

В настоящее время актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) приобретает особенный характер. МС именуется «глобальной эпидемией» современности, что определяется не только значимым влиянием этого симптомокомплекса на здоровье человеческой популяции в качестве раннего фактора риска заболеваемости и смертности, но и значительным распространением МС среди взрослого населения, лиц молодого возраста, а также детей и подростков [18].

В связи с пандемическим характером распространения МС и высоким риском развития фатальных осложнений, решение проблемы реализуется не только на уровне рекомендаций по изменению образа жизни, но и на законодательном уровне. В Японии в 2008 г. принят «Метабо-закон» («metabolaw»), согласно которому каждый гражданин Японии в возрасте от 40 до 75 лет должен ежегодно осуществлять медицинский осмотр, который включает в себя замер талии. По закону максимально допустимая окружность талии для мужчин составляет 35,4 дюйма (около 90 см), для женщин — 31,5 дюйм (около 80 см). Гражданин с окружностью талии, превышающей допустимую, обязан посещать регулярные сеансы консультирования и выполнять рекоменда-

ции по изменению образа жизни. А для компаний, не заботящихся о состоянии здоровья своих работников, вводится штраф, который может достигать 19 миллионов долларов. Любопытным является тот факт, что незаконный размер талии по меркам японского правительства является среднестатистическим для граждан США — средний мужчина в Америке имеет окружность талии около 40 дюймов (около 102 см). Однако опыт зарубежных коллег перенимает и Россия. В настоящее время показатель заболеваемости ожирением ежегодно растет в среднем на 10–13%. По распоряжению правительства РФ в 2019 г. произошло внедрение проекта «Демография» — системы мониторинга качества питания различных групп населения, также включающей активное проведение профилактических и образовательных мероприятий. Согласно плану, к 2022 г. ожидается снижение темпа прироста заболеваемости ожирением ежегодно в среднем на 5%, как результат реализации проекта [14].

Кроме того, МС является сильнейшим фактором риска развития различных заболеваний. Осложнения и сопутствующие ему состояния затрагивают практически все органы и системы человеческого организма. Метаболический дисбаланс ускоряет поражение органов-мишеней, усугубляет коморбидность и усложняет поиск подходов к лечению [18].

В 2015 г. распространенность такого компонента МС, как АГ среди взрослого на-

селения варьировалась в пределах 30–45%, при этом среди мужчин повышение цифр АД встречается несколько чаще, чем среди женщин (24% и 20% соответственно) [27, 19]. Примечательно то, что на показатель распространенности АГ не оказывает влияние уровень дохода, это определяет примерно одинаковый уровень заболеваемости в разных странах. Рост заболеваемости АГ увеличивается с возрастом, у лиц старше 60 лет составляет более 60% [19]. АГ может быть не только самостоятельным заболеванием (гипертоническая болезнь), но и изолированным и значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Проблема АГ является социально значимой, как с точки зрения сердечно-сосудистых осложнений, так и поражения органов-мишеней, и требует разностороннего подхода и междисциплинарного взаимодействия между специалистами с целью предупреждения эволюции АГ и приобретения злокачественного характера этой нозологии.

Несмотря на то, что в отечественных рекомендациях по диагностике МС неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) не рассматривается в качестве диагностического критерия, нельзя умалять значимость этого состояния [13]. Американскими экспертами Национального института здоровья (National Institute of Health) НАЖБП была признана еще одним критерием МС, а также доказано ее значение в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений [5, 26]. Распространенность НАЖБП составляет от 20 до 35% по данным различных источников [17]. В России эпидемиологические данные по этой нозологии основываются на результатах масштабных популяционных исследований: DIREG 1, DIREG_L_01903, DIREG 2. Частота выявления НАЖБП в 2014 г. составила 37,1%, что на 10% больше, чем в 2007 г., кроме того НАЖБП занимает первое место среди всех заболеваний печени — 71,6% [7, 8]. Согласно данным исследования DIREG_L_01903, наиболее часто НАЖБП выявляется у людей в возрасте 50–59 лет и сочетается с такими состояниями как дислипидемия 2-го типа по Фридриксону — у 75,9% пациентов, АГ — у 69,9% пациентов, гиперхолестеринемия — 68,8% пациентов [3]. НАЖБП также ассоциирована с риском внепеченочной патологии, составляет наибольшую долю всех заболеваний печени и способна привезти к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Данная проблема по праву опре-

делена как социально значимая и требует для решения междисциплинарного подхода.

Этиология артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени

В развитие обсуждаемых нозологий вносят вклад как внешние, так и внутренние факторы риска. Не секрет, что генетическая предрасположенность имеет большое значение для развития АГ. В настоящее время уже доказано влияние многочисленных кандидатных генов, которые создают предпосылки для повышения АД. Кандидатные гены кодируют белки, которые участвуют в регуляции АД, например, ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент, рецепторы ангиотензина II, субъединицы β-адренорецепторов, ферменты-сингтетазы вазодилатирующих веществ, ионных транспортных ферментов, расположенных в почечных канальцах и др. [23]. В последнее время внимание исследователей привлечено и к изучению наследственных механизмов развития НАЖБП. Обнаружен генетический полиморфизм в G-аллели гена rs6666089 ADIPOR1, который приводит к формированию НАЖБП у лиц с метаболическими нарушениями. Кроме того, имеются данные, что полиморфизм гена PNPLA3/148M определяет прогрессирующее течение заболевания почти в 3,3 раза чаще, чем в контрольной группе [11].

В исследовании DIREG 2 была проведена оценка факторов риска развития жирового поражения печени, были получены следующие результаты: наличие факторов риска зарегистрировано у 92,4% пациентов. В большинстве случаев (80,5%) были выявлены избыточная масса тела (МТ) и ожирение (ИМТ ≥ 27 кг/м²), дислипидемия диагностирована в 68,6% случаев, абдоминальное ожирение путем измерения окружности талии (по IDF, 2005 г.) составило 67,2%. Однако наличие СД 2-го типа заняло последнее место по частоте встречаемости — 22,8% [6]. Стоит отметить, что формирование АГ происходит под действием тех же факторов, которые были ранжированы в ходе исследования DIREG 2. В качестве внешних факторов развития АГ выступают психоэмоциональное напряжение, избыточное потребление поваренной соли, употребление алкоголя, курение, ожирение, дислипидемия, гиподинамия, нарушение толерантности к глюкозе. В 2001 г. Dixon J.B. et al. были получены результаты исследований, которые определили системическую АГ в качестве независимого предиктора неспецифи-

ческого портального фиброза печени у пациентов с НАЖБП [20]. Предикторами высокого риска НАЖБП с развитием стеатогепатита и цирроза признаны следующие: женский пол, возраст старше 45 лет, ИМТ $\geq 28 \text{ кг}/\text{м}^2$, хроническое повышение АЛТ в 2 раза выше верхней границы нормы, уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7 \text{ ммоль}/\text{л}$, СД 2 типа, инсулинорезистентность (ИР) — HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-estimated Insulin Resistance) более 5, АГ. Особое внимание требуют пациенты с наличием 2-х и более критериев в связи с высоким риском злокачественного течения НАЖБП [6, 8]. Таким образом, полигенность и наличие факторов риска определяют и АГ, и НАЖБП как мультифакторные заболевания.

Механизмы патогенеза артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени как компонентов метаболического синдрома

Несмотря на длительное изучение патогенеза МС в целом и его компонентов (АГ и НАЖБП) по отдельности, до сих пор не доказан единый патогенетический механизм, который объяснял бы все изменения в организме при МС. Единственное, в чем нет сомнений — это то, что формирование НАЖБП и АГ является сложным многофакторным процессом. Однако при изучении АГ достаточно мало внимания уделяется печени, хотя именно этот орган играет большое значение в реализации метаболических процессов. В настоящее время исследователи опираются на гипотезу влияния ИР, которая дает некоторое объяснение возможности сочетания этих нозологий. ИР и, как следствие, компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) играют ключевую роль в развитии МС, а также в патогенезе НАЖБП [21, 22]. ГИ стимулирует липолиз жировой ткани с образованием большого количества свободных жирных кислот. Жировые отложения в гепатоцитах ведут к формированию стеатоза печени. «Перегрузка» клеток липидами и локальная гипоксия обуславливают развитие воспаления в паренхиме печени, синдром цитолиза и формирование неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Дальнейшее «кислородное голодание» печени приводит к гибели клеток (некроз и апоптоз) и утрате функций гепатоцитов, происходит замещение паренхимы печени фиброзной тканью, которая определяет цирротическую стадию НАЖБП. В некоторых случаях цирроз печени прогрессирует с возникновением жиз-

неугрожающего заболевания — гепатоцеллюлярной карциномы [24]. Также в условиях повышенного уровня инсулина в крови происходит чрезмерная продукция инсулиноподобного и тромбоцитарного факторов роста, фактора роста фибробластов, эндотелина, которые стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов стенок сосудов, влияют на реологические свойства крови, что приводит к вазоконстрикции и повышению общего периферического сопротивления сосудов. На этом фоне происходит снижение кровотока в почках, что способствует активации симпатического отдела нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышается реабсорбция электролитов, в особенности натрия. Это приводит к повышению объема циркулирующей крови (ОЦК) и создает дополнительные предпосылки для повышения АД [22, 24]. Большая роль в этих процессах, вероятно, принадлежит ангиотензину II, который обладает не только вазоконстрикторными свойствами, но и способствует индукции оксидантного стресса — увеличению количества активных форм кислорода.

Имеются результаты клинических исследований, которые подтверждают взаимосвязь между НАЖБП и АГ. У пациентов, которые имеют повышенные уровни АД, более чем в 50% случаев выявляют признаки жирового замещения ткани печени, кроме того, по данным DIREG 2 у пациентов с НАЖБП в 68% была диагностирована АГ. Около 2/3 пациентов с наличием НАЖБП имеют нарушение суточного индекса АД (более 80% отнесены к группе non-dippers), что имеет корреляционную связь и с ГИ [6, 21]. Кроме того, у пациентов с поражением печени нередко имеются осложнения, затрагивающие сердечно-сосудистую систему. Например, у лиц, имеющих сочетание НАЖБП и АГ, чаще диагностируется дисфункция левого желудочка [21]. Однако возможна и обратная ситуация: патологические процессы в сердечно-сосудистой системе могут оказывать негативное влияние на печень, что позволяет говорить о кардиальной гепатопатии. Острые и хронические заболевания сердца способствуют повышению давления в печеночных венах, что закономерно приводит к перисинусоидальному отеку, тромбообразованию и, как следствие, нарушению трофики ткани печени. Локальная гипоксия способствует замещению здоровой ткани на соединительную с развитием фиброза печени.

Рассуждая о закономерностях формирования компонентов МС, нельзя не упомянуть о влиянии гормонов жировой ткани. При сочетании АГ и жирового поражения печени в гепатоцитах развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся синтезом провоспалительных цитокинов. Подобная воспалительная реакция развивается и в других жировых депо. Повышение таких адипоцитокинов как адипонектин, ФНО- α , лептин сопряжено с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Доказанно, что повышение концентраций резистина в крови влияет на развитие атеросклероза сосудов и кальциноза коронарных артерий, что подчеркивает связь резистина с метаболическими и воспалительными реакциями в организме. Высказываются гипотезы о том, что резистин может выступать в качестве независимого фактора риска атеросклероза, и иметь комплексную связь с ожирением и воспалением [25].

Нарушение пищевого поведения, «неправильное» питание, малоподвижный образ жизни — все эти факторы тесно связаны с ИР и дисметаболическим состоянием, а также являются факторами риска развития обеих патологий. «Нагрузка» гепатоцитов липидами снижает чувствительность жировой ткани к инсулину, приводя к компенсаторной ГИ и запуску каскада воспалительных реакций как в самой печени, так и в жировой ткани в целом. Эти изменения приводят не только к дисфункции печени, но и к развитию внепеченочных осложнений, в том числе в сердечно-сосудистой системе. Однако, вопрос о единстве патогенетических механизмов формирования НАЖБП и АГ до сих пор остается открытым, что определяет необходимость научного поиска причинно-следственных связей этих нозологий.

Клиническая картина

В связи с тем, что зачастую НАЖБП имеет длительное бессимптомное течение и, как правило, диагностируется случайно, то на первый план выходит клиническая картина АГ или других компонентов МС. Зачастую, именно высокие цифры АД впервые приводят пациента к врачу. Всем известны типичные симптомы повышения АД: общая слабость, тошнота, головная боль, ощущение дезориентации, гиперемия лица, жар, чувство страха. Также специалистам приходится сталкиваться с кардиологическими (боль в грудной клетке, одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца) и не-

врологическими (рвота, парестезии конечностей, нарушение зрения и слуха, потеря сознания) симптомами, которые возникают исключительно при повышении АД. При этом гепатологические жалобы при стеатозе печени и НАСГ весьма скучны и имеют неспецифический характер: повышенная утомляемость, дискомфорт и тупая ноющая боль в области правого подреберья без четкой связи с приемом пищи. Очевидно, что при значительном прогрессировании процессов в печени (цирроз), клиника будет более яркой. Возникают признаки печеночной недостаточности и/или портальной гипертензии (печеночные стигматы): телеангиэктазии, пальмарная эритема, кистоматозные бляшки, асцит и периферические отеки, иктеричность и зуд кожных покровов, геморрагический синдром, признаки диспепсии, энцефалопатия и др. Однако отсутствие жалоб совершенно не исключает жировое поражение печени, которое часто диагностируется дополнительно при обращении пациента по другому поводу. Наличие у пациента компонентов МС должно способствовать повышению внимания к состоянию печени. Важно помнить, что НАЖБП часто ассоциирована с дисметаболическим состоянием и с АГ. Поэтому, обследование при МС и его осложнениях необходимо основывать на мультидисциплинарном подходе [1, 7].

Диагностический поиск при сочетании артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени

Акцентируя внимание на то, что НАЖБП является, как правило, случайной находкой при обращении пациента к врачу по поводу других причин, необходимо расширение диагностического поиска, чтобы вовремя диагностировать и предотвратить прогрессирование НАЖБП (стеатоз печени — стеатогепатит — цирроз печени — гепатоцеллюлярная карцинома). Стандартным обследованием при АГ является следующее [12, 28].

- Подробный сбор медицинского и семейного анамнеза повышения АД.
- Физикальное обследование: измерение окружности талии, измерение роста и МТ с расчетом ИМТ, пальпация и аускультация сердца и сонных артерий, пальпация периферических артерий, определение АД на обеих руках; диагностика вторичной гипертонии: осмотр кожных покровов на признаки нейрофиброматоза (исключение феохромацитомы), пальпация почек, аускультация почечных артерий

- (исключение реноваскулярной гипертензии), сравнение пульсации на радиальных и бедренных артериях (исключение коарктации аорты), признаки синдрома Кушинга, акромегалии, заболеваний щитовидной железы.
3. Консультации смежных специалистов: кардиолог, невролог, офтальмолог (с проведением офтальмоскопии), эндокринолог.
 4. Лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (калий, натрий, креатинин и расчет СКФ, АЛТ, АСТ, общий билирубин, мочевая кислота, глюкоза и гликированый гемоглобин, ТТГ, Т4 свободный, липидный спектр — общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), коагулограмма, общий анализ мочи.
 5. Инструментальные исследования: рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ), УЗИ органов брюшной полости и почек, суточное мониторирование АД, УЗДГ брахиоцефальных и почечных артерий.

Несмотря на то, что при обследовании пациента с повышением цифр АД проводится некоторый скрининг и в отношении состояния печени, к сожалению, специалистами мало уделяется внимания этому органу. Для достижения эффективного и качественного оказания медицинской помощи, полученные результаты обследований целесообразно анализировать комплексно. В связи с тем, что течение НАЖБП долгое время остается бессимптомным, а стеатогепатит развивается не у всех пациентов с НАЖБП, некоторое расширение обследования при АГ поможет врачу в диагностике этого заболевания.

1. Сбор медицинского и семейного анамнеза, в особенности подробный расспрос про алкогольный анамнез. Для верификации НАЖБП важным критерием является отсутствие гепатотоксичных доз алкоголя (до 40 г этианола в сутки для мужчин, до 20 г — для женщин на протяжении предшествующих 2 лет) [7]. Необходимо уделить особое внимание группам пациентов с МС, СД 2-го типа, ожирением, дислипидемией. Кроме того, НАЖБП может быть ассоциирована с синдромом поликистозных яичников, гипотиреозом, синдромом обструктивного апноэ во сне, гипогонадизмом, гипопитuitarизмом, панкреатодуodenальной резекцией, дефицитом витамина D, а также с приемом тамоксифена.

2. При физикальном осмотре на первый план выходят проявления МС, как правило, ожирение. При пальпации обнаруживается умеренное увеличение размеров печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая. На стадии фиброза печень плотная, при циррозе — может быть уменьшена в размерах, возникают «печеночные знаки» на кожных покровах и слизистых и внепеченочные проявления. 3. В лабораторных исследованиях наблюдаются изменения уровня сывороточных трансамина (АЛТ и АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина. Повышение АЛТ и/или АСТ обычно не превышает верхнюю границу нормы в 4–5 раз. У большинства пациентов преобладает активность АЛТ. В соотношении АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) показатель не выше 1,3, однако может значительно повышаться при фиброзе (у пациентов с алкогольной болезнью печени показатель больше 2, при болезни Вильсона — более 4,5). Повышение ГГТП, как правило, не превышает верхнюю границу нормы более чем в 2 раза, и повышение этого фермента может быть единственным отклонением в биохимическом анализе крови у пациента. Активность ЩФ также не превышает нормальные значения более, чем в 2 раза. Повышение значений уровня билирубина (за счет прямой фракции) характерны лишь для четверти пациентов. Касательно липидограммы, для НАЖБП характерна гипертриглицеридемия и снижение уровня холестерина ЛПВП. Степень лабораторных изменений не всегда отражает выраженную воспалительного процесса и фиброза, поэтому необходимо проводить более углубленное обследование. При цирротических изменениях наблюдается снижение синтетической активности печени, что приводит к уменьшению уровня общего белка (за счет альбумина) и изменениям в коагулограмме (увеличение протромбинового времени и повышение международного нормализованного отношения). Дополнительно, при наличии диагностической возможности медицинской организации рекомендуется определение степени инсулинорезистентности: исследуются такие показатели, как уровень инсулина в плазме крови натощак, показатель HOMA-IR, индекс

- Саго (отношение глюкозы к инсулину на-тощак в плазме крови).
4. Рутинным инструментальным обследованием является УЗИ печени. Визуализируется диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала. УЗИ является скрининговым методом диагностики у пациента НАЖБП, особенно при малоинформационных лабораторных данных и отсутствии клинических проявлений. Более современный метод оценки изменений паренхимы печени производится на основе отраженных вибрационных импульсов — эластометрия (аппарат «FibroScan»). Также применяются и более трудоемкие и дорогостоящие методы неинвазивной диагностики — компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). С помощью этих методов можно оценить степень выраженности жировой инфильтрации ткани печени, однако провести дифференциальную диагностику стеатоза и стеатогепатита не представляется возможным. Среди современных методов неинвазивной диагностики активно используются многокомпонентные тесты — ФиброМакс (на основе 5 биохимических показателей) и ФиброМетр (5 биохимических показателей крови и показатели клинического анализа крови).
5. «Золотым стандартом» в диагностике стеатоза печени является пункционная биопсия. На основе гистологического исследования метод позволяет диагностировать НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить степень фиброза, исключить другие причины поражения печени. Производится оценка морфологических изменений на основе шкал NAS (NAFLD Activity Score) и SAF (Steatosis, Activity, Fibrosis).

Особенности лечения при коморбидной патологии

Основной целью в лечении пациентов с сочетанной патологией является одновременно достижение целевых значений АГ, предотвращение поражения органов-мишеней и прогрессирования заболевания печени, при достижении которой снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний в целом.

Подходы к немедикаментозному лечению, которые основываются на изменении образа жизни при сочетании АГ и НАЖБП во многом схожи и направлены на обратное развитие или остановку прогрессирования проявлений МС в совокупности или отдельных его составляющих [7, 8, 10, 12, 28].

1. Снижение массы тела у лиц с избыточной МТ или ожирением должно быть постепенным, первоначально — не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю и примерно на 7–10% за 6–12 месяцев. Резкая потеря МТ, по данным исследований, приводит к усугублению проявлений стеатогепатита и течения заболевания, однако снижение МТ является необходимым условием для уменьшения воспалительных реакций в печени и регрессу фибротических изменений [9, 10]. При МС противопоказано голодание, поскольку представляет значительный стресс для организма, приводит к ухудшению метаболического профиля, прогрессированию степени фиброза и воспаления. Кроме того, жесткое голодание приводит к сердечно-сосудистым осложнениям, депрессии, формированию патологических типов пищевого поведения, в том числе ограничительного типа [2]. Снижение МТ оказывает положительное влияние и на уровень АД: на фоне уменьшения МТ на 5,1 кг происходит снижение систолического АД на 4,4 мм рт. ст. и диастолического АД на 3,6 мм рт. ст. ИМТ рекомендуется поддерживать в пределах 20–25 кг/м², а окружность талии до 94 см у мужчин и до 80 см у женщин европеоидной расы. Снижение веса способствует повышению эффективности антигипертензивных препаратов и улучшению профиля факторов ССЗ [28].
2. Диета. Употребление высококалорийной пищи, продуктов с высоким содержанием жира и сахаров, является одним из важнейших факторов риска и НАЖБП, и АГ. Для таких коморбидных пациентов наилучшим вариантом диеты станет средиземноморская. Также стоит рассмотреть назначение диеты DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Несмотря на то, что диета изначально была разработана для пациентов с АГ, сейчас она используется при различных заболеваниях в связи с полноценным, разнообразным и «здоровым» рационом, направленным на поддержание правильного метаболического профиля, в том числе и липидного. Пи-

тание должно быть частым, дробным, до 1500 ккал/сут. Снижение содержания жиров до 20–30% и углеводов до 40–45% способствуют снижению МТ, улучшению липидного спектра, снижению выраженности ИР и уменьшению цифр АД [8]. Для пациентов с АГ рекомендуется ограничение в потреблении соли до 5 г/сут. (уменьшение ОЦК и повышение эффективности антигипертензивных препаратов с возможностью уменьшения дозы и кратности приема) и ограничение употребления алкоголя до 20 г этианола в день для мужчин и 11,4 г — для женщин, что также будет оказывать благоприятное воздействие на состояние печени [28].

3. Физическая активность способствует снижению ИР, что предотвращает прогрессирование МС. Доказано, что при регулярных занятиях спортом нормализуется профиль АД, улучшается гистологическая картина печени, уменьшается уровень сывороточного холестерина, снижается МТ. Предпочтение необходимо отдать аэробным нагрузкам — ходьба не менее 30 минут в день не реже 5 раз в неделю, плавание, езда на велосипеде. Силовые нагрузки могут быть рекомендованы 2–3 раза в неделю, но лишь при соответствующем состоянии здоровья [7, 28].

Подбор медикаментозной терапии представляет собой весьма кропотливый процесс, поскольку необходимо достичь эффективного снижения АД, с одной стороны, а с другой — максимально уменьшить прогрессирование повреждения печени. В качестве патогенетической терапии в данном случае следует выбирать лекарственные средства, направленные на коррекцию метаболического профиля, что будет оказывать комплексное воздействие на компоненты МС, уменьшая выраженность проявлений каждого из них. Когда заболевание является изолированным, рекомендуется назначать такие препараты, которые не усугубят метаболическую картину. Также важно учитывать межлекарственное взаимодействие, переносимость препаратов и избегать полипрагмазии.

иАПФ. Эта группа препаратов блокирует эффекты ангиотензина, оказывая благоприятное воздействие как на печень, так и сердечно-сосудистую систему. Для коррекции АД предпочтение стоит отдавать препаратам с путем экскреции через почки. Препарат лизиноприл не метаболизируется в печени, а выводится с мочой в неизменном виде, что поз-

воляет использовать его при различных заболеваниях печени, в том числе сопровождающихся печеночной недостаточностью [4]. Все представители иАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину, поэтому их использование целесообразно при наличии АГ в сочетании с МС, ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

Для коррекции злокачественных форм АГ необходимо подобрать такую комбинацию препаратов, которая наиболее благоприятно влияет на метаболические процессы. В связи с этим, по возможности, стоит избегать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в дозах выше терапевтических, а также широко используемую группу β-блокаторов, которая имеет в качестве относительных противопоказаний — МС. Исключение составляет препарат небиволол, который продемонстрировал высокую эффективность в отношении снижения центрального АД, аортальной жесткости, эндотелиальной дисфункции, и обладает благоприятным метаболическим профилем [28].

Для поддержания функции и структурного состояния печени, а также нормализации метаболических расстройств могут применяться следующие препараты с доказанной эффективностью.

Статины. Использование статинов для лечения дислипидемии при НАЖБП оправдано в связи с высоким риском ССЗ и приводит к нормализации гистологический картины паренхимы печени. Лечение необходимо проводить под контролем трансаминаэз и КФК — ежемесячно первые 2–3 месяца, далее 1 раз в 3–6 месяцев. Повышение трансаминаэз в 2 раза выше нормы требует тщательного мониторинга. Абсолютным противопоказанием является повышение трансаминаэз в 3 раза выше верхней границы нормы [7, 16].

Фибраты. Используются при коррекции изолированного повышения ТГ, однако данные за улучшение гистологических параметров печени на фоне применения фибраторов отсутствуют. В Российской Федерации зарегистрированы два оригинальных фибрата — ципрофибрат и фенофибрат [7, 8, 16].

Урсодезоксихолевая кислота. Способствует нормализации печеночных маркеров и уменьшению выраженности стеатоза печени, при стеатогепатите доказанно улучшает гистологические параметры органа. Положительное влияние на биохимические показатели крови развивается через 6 месяцев и более при дозировке 10–15 мг/кг в сутки [15]. До-

полнительно препараты урсодезоксихолевой кислоты оказывают благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, что является немаловажным эффектом для пациентов с АГ.

Эссенциальные фосфолипиды. Эти представители гепатопротекторов положительно зарекомендовали себя при жировой дистрофии печени, обеспечивая стабильность мембран клеток, снижение цитолиза, выраженности стеатоза и фиброза печени, а также в поддержании антитоксической функции органа. Важным условием является длительное применение в высоких дозах — 1,8 г в сутки при пероральной и 1,0 г в сутки при внутривенной формах, курсом более 3 месяцев. [16].

Ремаксол. Комбинированный полиионный препарат является одним из перспектив в лечении НАЖБП, что связано с его способностью корректировать митохондриальную дисфункцию и устранять клеточную гипоксию. Нормализация функции гепатоцитов происходит за счет восстановления энергетического баланса.

LOLA. Комбинированный препарат L-орнитина-L-аспартата обладает противовоспалительной и противофибротической активностью, также отмечено повышение синтеза NO — обеспечивает улучшение эндотелиальной функции сосудов, что важно для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [7, 8].

Хофитол. Растительный препарат на основе артишока, отмечена его эффективность при различных формах дислипидемий, цитолитическом и холестатическом синдромах. Особую ценность имеет тот факт, что у препарата нет кумулятивного и побочного действия, в связи с чем возможно длительное применение хофитола в лечебных и профилактических целях [15].

В терапевтической практике также возможно использование препаратов, которые еще не обладают столько широким практическим применением: обетихолевая кислота, глицирризиновая кислота (особенно в комбинации с эссенциальными фосфолипидами), α-липоевая кислота, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Для стабилизации АД антигипертензивная терапия назначается на неопределенном долгий срок. Окончание гепатопротекторной терапии рекомендуется через 1 месяц после нормализации лабораторных показателей. В связи с патологическим влиянием на состояние печени различных факторов, в том числе

и лекарственных средств, принимаемых по другим причинам, дополнительно возможно проведение курсов гепатопротективных препаратов в течение года.

Пациент, имеющий АГ и/или НАЖБП должен подвергаться диспансерному наблюдению каждые 6 месяцев, которое происходит под руководством терапевта, кардиолога, эндокринолога. Рекомендуется проводить антропометрию (окружность талии, расчет ИМТ), исследования клинического анализа крови, биохимического анализа крови (калий, натрий, креатинин, СКФ, глюкоза, трансаминазы, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, мочевая кислота, липидограмма, инсулин), измерение АД, ЭКГ, неинвазивные методы определения степени фиброза печени. Каждые 12 месяцев рекомендуется проводить УЗИ органов брюшной полости, ЭхоКГ [16].

ВЫВОДЫ

1. Ожирение является пусковым механизмом для развития различных нозологий, что подтверждается доказанными корреляционными связями между ожирением и повышением АД, индексом гипертонической нагрузки (особенно вочные часы), распространенностью сердечно-сосудистых осложнений, развитием стеатоза печени и стеатогепатита.
2. Решение проблемы метаболического синдрома, в том числе при сочетании артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени, необходимо проводить не только на общеобразовательном, но и на государственном уровне. Путем создания комфортных социальных условий и формирования партнерства с частными медицинскими организациями, возможно предупредить развитие и/или прогрессирование данного симптомокомплекса. Фармакоэкономические и технологические затраты здравоохранения значительно выше при лечении заболевания, чем его профилактики.
3. Несмотря на бессимптомное течение неалкогольной жировой болезни печени, это заболевание, особенно в сочетании с другими нозологиями, может приводить к развитию инвалидизирующих осложнений — цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, что требует особого внимания к данной проблеме.
4. В связи с коморбидной патологией и необходимостью комплексного лечения паци-

- ентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени, медикаментозные средства должны иметь минимальное межлекарственное взаимодействие, оказывать положительное влияние на метаболический профиль и состояние печени, а также иметь хорошую переносимость и эффективность.
5. Ведение пациентов с метаболическим синдромом или отдельными его составляющими требует многогранного мультидисциплинарного подхода и внимательного отношения к пациенту, его жалобам и результатам исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. Фарматека. 2016; 2: 63–8.
2. Балукова Е.В., Успенский Ю.П. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Поликлиника. 2014; 2: 45–8.
3. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2014; 4: 32–8.
4. Драпкина О.М., Попова И.Р. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени. Український медичний часопис. 2013; 2: 125–8.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: МИА; 2011.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2015; 6: 31–41.
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(2): 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>
8. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь пе-
- чени как проявление метаболического синдрома. Консилиум. Гастроэнтерология. 2015; 9 (139): 20.
9. Маевская М.В., Буеверов А.О. Лечение алкогольной болезни печени (методические рекомендации для врачей). М.: ООО «Издательство «Планида»; 2015.
10. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2011; 21 (1): 4–10.
11. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения? Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2014; 1: 18–23.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. №708н “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)”: Приложение. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни).
13. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Практическая медицина. 2010; № 5 (44): 81–101.
14. РИА Новости: Интервью руководителя Роспотребнадзора Анны Поповой. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Доступен по: http://rosпотребnadzor.ru/press_service/publications/?ELEMENT_ID=11321 (дата обращения: 15.08.2019).
15. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 2: 93–7.
16. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные перспективы терапии. Медицинский алфавит. 2017; 3 (27): 25–32.
17. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C., Grundy S.M., Hobbs H.H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004; 40(6): 1387–95.
18. Cameron A.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2004; 33(2): 351–75. DOI: 10.1016/j.ecl.2004.03.005.
19. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanas F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L., Ismail N.H., Puoane T., Rosengren A.,

- Szuba A., Temizhan A., Wielgosz A., Yusuf R., Yusufali A., McKee M., Liu L., Mony P., Yusuf S. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *Journal of the American Medical Association*. 2013; 310(9): 959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.
20. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001; 121 (1): 91–100.
 21. Fallo F., Dalla Pozza A., Sonino N., Lupia M., Tona F., Federspil G., Ermani M., Catena C., Soardo G., Di Piazza L., Bernardi S., Bertolotto M., Pinamonti B., Fabris B., Sechi L.A. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19(9): 646–53. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.007.
 22. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., Nakagawa T., Taniguchi H., Fujii K., Omatsu T., Nakajima T., Sarui H., Shimazaki M., Kato T., Okuda J., Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of internal medicine*. 2005; 143 (10): 722–8.
 23. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret G.B., Munroe P.B. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2011; 478 (7367): 103–9. DOI: 10.1038/nature10405.
 24. Lall C.G., Aisen A.M., Bansal N., Sandrasegaran K. Nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Roentgenology*. 2008; 190 (4): 993–1002. DOI: 10.2214/AJR.07.2052.
 25. Lemoine M., Ratziu V., Kim M., Maachi M., Wendum D., Paye F., Bastard J.P., Poupon R., Houssset C., Capeau J., Serfaty L. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2009; 29(9): 1431–8. DOI: 10.1111/j.1478–3231.2009.02022.x.
 26. Misra V.L., Khashab M., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Current gastroenterology reports*. 2009; 11 (1): 50–5.
 27. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017; 389(10064): 37–55. DOI: 10.1016/S0140–6736(16)31919–5.
 28. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominicak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsiofis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/JHH.0000000000001940.

REFERENCES

1. Balukova E.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni: sovremennoe sostoyanie problemy. [Non-alcoholic fatty liver disease: current state of the problem]. *Farmateka*. 2016; 2: 63–8. (in Russian).
2. Balukova E.V., Uspenskiy Yu.P. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni i metabolicheskiy sindrom. [Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome]. *Poliklinika*. 2014; 2: 45–8. (in Russian).
3. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni v Rossii. [Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia]. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2014; 4: 32–8. (in Russian).
4. Drapkina O.M., Popova I.R. Rol' ozhireniya v razvitiyu arterial'noy gipertenzii i nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. [The role of obesity in the development of hypertension and non-alcoholic fatty liver disease]. *Ukraïns'kiy medichniy chasopis*. 2013; 2: 125–8. (in Russian).
5. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma. [Clinical variants of metabolic syndrome]. M.: MIA; 2011. (in Russian).
6. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. Rasprostranennost' nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossiyskoy Federatsii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2. [The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with outpatient practice in the Russian Federation: the results of the DIREG 2 study]. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2015; 6: 31–41. (in Russian).
7. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O., Drapkina O.M., Shul'peko Yu.O., Tsukanov V.V., Mammaev S.N., Maev I.V., Pal'gova L.K. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease by the Russian Society for the Study of the Liver]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2018; 1: 1–10. (in Russian).

- sis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association]. 2016; 26(2): 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42> (in Russian).
8. Korneeva O.N., Drapkina O.M., Bueverov A.O., Ivashkin V.T. Nealkogol'naya zhirovaya bolez' pecheni kak proyavlenie metabolicheskogo sindroma. [Non-alcoholic fatty liver disease as an evidence of the metabolic syndrome]. Konsilium. Gastroenterologiya. 2015; 9 (139): 20. (in Russian).
 9. Maevskaya M.V., Bueverov A.O. Lechenie alkogol'noy bolezni pecheni (metodicheskie rekomendatsii dlya vrachey). [Treatment of alcoholic liver disease (guidelines for doctors)]. M.: OOO «Izdatel'stvo «Planida»; 2015. (in Russian).
 10. Maevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T. Algoritm vedeniya patsientov s alkogol'noy bolez'yu pecheni. [Algorithm for managing patients with alcoholic liver disease]. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2011; 21 (1): 4–10. (in Russian).
 11. Pal'gova L.K. Geneticheskie faktory patogeneza NAZhBP: fundamental'nye i prikladnye aspekty. Est' li puti resheniya? [Genetic factors of the pathogenesis of NAFLD: fundamental and applied aspects. Are there any solutions?]. Consilium medicum. Gastroenterologiya. 2014; 1: 18–23. (in Russian).
 12. Prikaz Ministerstva zdorovookhraneniya RF ot 9 novabrya 2012 g. №708н “Ob utverzhdenii standarta pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi pri pervichnoy arterial'noy gipertenzii (gipertonicheskoy bolezni)”: Prilozhenie. Standart pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi pri pervichnoy arterial'noy gipertenzii (gipertonicheskoy bolezni). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 9, 2012 №708н “On approval of the standard of primary health care for primary arterial hypertension (hypertension)”: Appendix. Primary care standard for primary arterial hypertension (hypertension)]. (in Russian).
 13. Rekomendatsii ekspertov vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma (vtoroy peresmotr). [Guidelines of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision)]. Prakticheskaya meditsina. 2010; № 5 (44): 81–101. (in Russian).
 14. RIA Novosti: Interv'yu rukovoditelya Rospotrebnadzora Anny Popovoy. [RIA News: Interview with the head of Rospotrebnadzor Anna Popova]. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelye i blagopoluchiya cheloveka. Available at: http://rosпотребнадзор.ru/press_service/publications/?ELEMENT_ID=11321 (accessed: 15.08.2019). (in Russian).
 15. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P., Belousova L.N., Petrenko V.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolez' pech-
 - eni i metabolicheskiy sindrom: edinstvo patogeneticheskikh mekhanizmov i podkhodov k lecheniyu. [Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: the unity of pathogenetic mechanisms and approaches to treatment]. Ekperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2008; 2: 93–7. (in Russian).
 16. Uspenskiy Yu.P., Balukova E.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolez' pecheni: sovremennye perspektivy terapii. [Non-alcoholic fatty liver disease: current treatment prospects]. Meditsinskiy alfavit. 2017; 3 (27): 25–32. (in Russian).
 17. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C., Grundy S.M., Hobbs H.H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004; 40(6): 1387–95.
 18. Cameron A.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2004; 33(2): 351–75. DOI: 10.1016/j.ecl.2004.03.005.
 19. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanas F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L., Ismail N.H., Puoane T., Rosengren A., Szuba A., Temizhan A., Wielgosz A., Yusuf R., Yusufali A., McKee M., Liu L., Mony P., Yusuf S. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. Journal of the American Medical Association. 2013; 310(9): 959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.
 20. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology. 2001; 121 (1): 91–100.
 21. Fallo F., Dalla Pozza A., Sonino N., Lupia M., Toma F., Federspil G., Ermani M., Catena C., Soardo G., Di Piazza L., Bernardi S., Bertolotto M., Pinamonti B., Fabris B., Sechi L.A. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2009; 19(9): 646–53. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.007.
 22. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., Nakagawa T., Taniguchi H., Fujii K., Omatsu T., Nakajima T., Sarui H., Shimazaki M., Kato T., Okuda J., Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. Annals of internal medicine. 2005; 143 (10): 722–8.
 23. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret G.B., Munroe P.B. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011; 478 (7367): 103–9. DOI: 10.1038/nature10405.
 24. Lall C.G., Aisen A.M., Bansal N., Sandrasegaran K. Nonalcoholic fatty liver disease. American Journal

- of Roentgenology. 2008; 190 (4): 993–1002. DOI: 10.2214/AJR.07.2052.
25. Lemoine M., Ratziu V., Kim M., Maachi M., Wendum D., Paye F., Bastard J.P., Poupon R., Housset C., Capeau J., Serfaty L. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2009; 29(9): 1431–8. DOI: 10.1111/j.1478–3231.2009.02022.x.
26. Misra V.L., Khashab M., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Current gastroenterology reports*. 2009; 11 (1): 50–5.
27. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants.
- Lancet. 2017; 389(10064): 37–55. DOI: 10.1016/S0140–6736(16)31919–5.
28. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsiofis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.

CLINICAL LECTURES

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

УДК 616.8-009.832; 616.12-009.86

FAINTING (SYNCOPE) CONDITIONS

¹*Kovalev Yury Romanovich, ^{1,2}Kurnikova Elena Anatolyevna*

¹ St. Petersburg Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2

²St. Petersburg City Hospital №26. 196247, St. Petersburg, Kosciusko str. 2.

Contact Information: Kovalev Yury Romanovich — doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: y.r.kovalev@mail.ru

Summary: The review lecture for doctors presents modern data on the etiology and pathogenesis of syncopal conditions, describes various clinical variants of syncope, methods of patient's examining and differential diagnosis of these diseases. Modern methods of therapy and prevention of syncope are presented too.

Keywords: syncope, differential diagnosis, fainting.

ОБМОРОЧНЫЕ (СИНКОПАЛЬНЫЕ) СОСТОЯНИЯ

¹*Ковалев Юрий Романович, ^{1,2}Курникова Елена Анатольевна*

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Городская больница № 26. 196247, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко д. 2.

Контактная информация: Ковалев Юрий Романович — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: y.r.kovalev@mail.ru

Резюме: В обзорной лекции для врачей представлены современные данные об этиологии и патогенезе синкопальных состояний, описаны различные клинические варианты обмороков, методы обследования пациентов и дифференциальная диагностика данных состояний. Представлены современные методы терапии и профилактики синкопальных состояний

Ключевые слова: синкопальное состояние, синкопа, обморок, обморочное состояние, дифференциальная диагностика.

1. КАК ОХАРАКТЕРИЗОВАТЬ ПОНЯТИЕ «ОБМОРОК» (СИНКОПАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ)?

Обморок (синоним «синкопе», греч. *synkope*) — потеря сознания в результате внезапного уменьшения мозгового кровообращения ниже уровня, необходимого для обеспечения мозга кислородом и глюкозой. Обморок может проявляться внезапной потерей сознания, но в ряде случаев ему предшествует предобморочное (пресинкопальное)

состояние, обозначающееся как липотимия (лат. *lypothimia*). Это состояние характеризуется внезапным легким затуманиванием сознания, ощущением «дурноты», общей слабости. У больных может отмечаться головокружение, шум в ушах и голове, зевота, похолодание рук и ног, тошнота, неприятные ощущения в эпигастрии. Наблюдается бледность кожных покровов, нередко — повышенное потоотделение, малый пульс, снижение артериального давления, гиперп-

ноэ, тахипноэ. Продолжительность липотимии несколько секунд, вслед за этим происходит потеря сознания. При наличии преобморочного состояния больной падает медленно («соседает»). При внезапной утрате сознания падение происходит быстро и может причинить ушибы и травмы. Во время обморока у пациентов наблюдается слабый пульс, дыхание поверхностное, артериальное давление резко снижено, отмечается расширение зрачков, отведение глазных яблок кверху, диффузная мышечная гипотония. Сухожильные и кожные рефлексы не вызываются.

Обычно обморок длится 8–10 с, реже он продолжается несколько десятков секунд, и в этом случае у больного могут появляться судороги, иногда наблюдается непроизвольное мочеиспускание. После обморока некоторое время сохраняется общая слабость, тошнота, дискомфорт в брюшной полости.

В большинстве случаев обмороки являются следствием выраженной транзиторной артериальной гипотензии, которая может возникать или на фоне рефлекторных влияний, вызывающих расширение сосудов (рефлекторные обмороки), либо развивается в результате резкого уменьшения выброса крови желудочками сердца (кардиогенные обмороки). Однако в некоторых случаях даже небольшое понижение АД может приводить к обмороку, что бывает у больных с резким уменьшением кровоснабжения мозга в результате стенозирующих поражений прецеребральных артерий.

В развитии обморока нередко участвуют несколько патогенетических механизмов. Например, при рефлекторных обмороках, кроме расширения сосудов, может наблюдаться выраженная брадикардия и периоды асистолии.

Прогноз при обмороках в большинстве случаев благоприятный, но иногда они могут быть и непосредственной причиной гибели больных — в тех случаях, когда наблюдается продолжительная ишемия мозга. В целом прогноз менее благоприятен у пожилых больных и у пациентов с внезапно наступающей потерей сознания (что чаще наблюдается при кардиогенных обмороках).

С больными, страдающими обмороками, врачу приходится сталкиваться довольно часто. Полагают, что обмороки возникают почти у 3% лиц старше 30 лет, но они нередко наблюдаются также у подростков и молодых людей.

2. КАК КЛАССИФИЦИРУЮТ ОБМОРОКИ?

Классификация обмороков

I. Рефлекторные (сосудистые) обмороки
Вазовагальные (нейрокардиальные):

- обычный обморок (у молодых людей);
- злокачественный вазовагальный синдром (обычно у пожилых).

Ситуационные (ваговагальные или висцеральные рефлекторные):

- при кашле;
- при глотании;
- после приема пищи (постпрандиальные);
- при мочеиспускании и дефекации.

Синдром каротидного синуса.

Ортостатическая гипотензия:

- а) первичная (идиопатическая) вегетативная недостаточность;

б) вторичная ортостатическая гипотензия:

- при вегетативной полинейропатии (сахарный диабет, алкоголизм, амилоидоз);
- медикаментозная (антигипертензивные препараты, сосудорасширяющие, нитраты, транквилизаторы и пр.);
- вследствие гиповолемии (анемия, кровотечение, рвота, дегидратация и др.);
- при длительном постельном режиме.

II. Кардиогенные обмороки

Обструктивные (стеноз устья аорты, гипертрофическая кардиомиопатия, миоксома левого предсердия, легочная гипертензия и др.).

Аритмогенные:

- а) поражение проводящей системы (синдром слабости синусового узла, АВ-блокада);

б) пароксизмальная тахикардия (наджелудочковая, желудочковая);

в) синдром удлинения интервала Q-T;

г) фибрилляция желудочков;

д) проаритмогенные препараты;

е) нарушение работы кардиостимулятора.

III. Обмороки при стенозирующих поражениях прецеребральных артерий

Двусторонняя окклюзия прецеребральных артерий.

Болезнь Такаясу.

Синдром подключичного обкрадывания.

3. ЧТО ХАРАКТЕРИЗУЕТ РЕФЛЕКТОРНЫЕ ОБМОРОКИ В ЦЕЛОМ И ГРУППУ ВАЗОВАГАЛЬНЫХ ОБМОРОКОВ?

При рефлекторных вегетативных реакциях, вызывающих расширение сосудов, понижается общее периферическое сосудистое сопротивление, падает приток крови к правым отде-

лам сердца и уменьшается сердечный выброс. Обморок обычно возникает в вертикальном положении, реже — в положении сидя.

Вазовагальные обмороки (нейрокардиогенные).

Полагают, что в патогенезе их имеет значение снижение тонуса симпатической нервной системы с падением общего сосудистого периферического сопротивления, а также вторичная гиперреактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Вазовагальные обмороки имеют два клинических варианта. Один из них — обычный обморок, является самым распространенным видом обмороков у молодых людей и нередко провоцируется стрессом, страхом или болью. Предрасполагают к обмороку усталость, голод, лихорадка, неприятная окружающая обстановка. Систолическое АД во время обморока падает ниже 50 мм рт. ст., возникает брадикардия. Обмороку почти всегда предшествует предобморочное состояние. Обычно подобные обмороки возникают лишь эпизодически, но у некоторых лиц они наблюдаются часто и иногда носят семейный характер.

В положении лежа, в котором пациент оказывается в результате обморока, венозный возврат восстанавливается, симпатическая иннервация начинает преобладать над парасимпатической (увеличиваются число и сила сердечных сокращений, нарастает вазоконстрикция) и обморок прекращается. Однако при быстром переходе в вертикальное положение обморок может повториться.

Второй вариант — так называемый злокачественный вазовагальный синдром; наблюдается обычно у пожилых людей и развивается без видимых провоцирующих моментов или при незначительных раздражителях, чаще эмоционального характера. Сознание утрачивается внезапно (без предшествующего предобморочного состояния), что нередко приводит к травмам при падениях.

Для развития вазовагальных обмороков необходимо достаточно длительное пребывание в ортостазе в сочетании с индивидуальными особенностями регуляции сосудистого тонуса. Существенную роль играют индивидуальные колебания венозного давления в сосудах нижних конечностей, что создает различия в количестве крови, притекающей к правому предсердium. Однако перечисленных факторов для развития данного вида обмороков недостаточно. При уменьшенном венозном возврате наблюдается сниженное наполнение и усиление сокращений желудочек сердца, что приводит к стимуляции заложенных в стенках желудочек механорецепторов. Упомянутые механорецепторы посыпают импульсы по С-волокнам блуждающего нерва — в результате усиливается парасимпатический тонус и развивается брадикардия и вазодилатация. Страх и другие стрессорные ситуации играют при этом роль провоцирующих факторов.

При злокачественном вазовагальном синдроме, помимо перечисленных факторов, могут иметь значение и другие моменты, например, атеросклероз прецеребральных артерий с уменьшением резерва кровоснабжения мозга, возрастное понижение чувствительности барорецепторов дуги аорты и синокаротидной зоны и пр. Таким образом, тяжесть вазовагальных обмороков у пожилых людей обусловлена тем, что во многих случаях они развиваются на фоне и других, предрасполагающих к обморокам, состояний.

4. ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ ВАГОВАГАЛЬНЫЕ (СИТУАЦИОННЫЕ) ОБМОРОКИ?

Ситуационные обмороки (ваговагальные или висцерально-рефлекторные) могут возникать при кашле и глотании, при мочеиспускании и дефекации. В патогенезе их имеет значение увеличенная вагусная активность, обусловленная рефлексами, возникающими при раздражении слизистой оболочки глотки, горлани, бронхов, пищевода, при изменении положения или при растяжении внутренних органов, а также рефлексами со стороны плевры и брюшины. В ряде случаев при подобных обмороках имеет значение уменьшение венозного возврата к сердцу вследствие натуживания при кашле, мочеиспускании и т. д. (тот же механизм, что и при пробе Вальсальвы).

У пожилых людей обмороки могут возникать после приема пищи — постпрандиальная гипотензия. Полагают, что в ее патогенезе может иметь значение гипотензивное действие гормонов, участвующих в пищеварении. С возрастом также падает чувствительность барорецепторов, при этом функционально нарушенные барорецепторы не компенсируют повышенного чревного кровотока после еды.

Разновидностью ваговагальных обмороков являются обмороки при невралгии языковоглоточного нерва (IX пара). Это нечасто встречающееся заболевание проявляется болями в

области зева, миндалин, боковой поверхности языка с иррадиацией в шею и ухо на той же стороне. Языкоглоточный нерв несет афферентные волокна к задней стенке глотки и к каротидному синусу. Обмороки у таких больных могут быть обусловлены как вазодилатацией, так и брадикардией — с периодами асистолии. Обмороки возникают спонтанно либо на фоне болей, а также могут появляться при жевании, глотании, чихании, кашле, зевоте, разговоре. Обмороочные состояния могут быть спровоцированы приемом соленой, острой, кислой или другой раздражающей пищи.

5. КАКОВЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ КАРОТИДНОГО СИНУСА?

Синдром каротидного синуса возникает при гиперчувствительности рецепторов каротидного синуса, причем обмороочные состояния провоцируются незначительными раздражениями — например, поворотами головы, бритьем, ношением тесного воротника или галстука. В патогенезе обмороков имеют значение возникающие на фоне повышенной вагусной активности вазодилатация и резкая брадикардия. Этот синдром чаще проявляется у лиц с предшествующей брадикардией, обусловленной поражением проводящей системы сердца (нарушениями в области синусового или АВ-узла) или связанной с приемом лекарств (сердечные гликозиды, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и др.).

Синдром каротидного синуса может наблюдаться при опухолях каротидного тельца, при образованиях в области шеи, раздражающих рецепторах каротидного синуса (опухоли в области шеи, увеличенные лимфоузлы и т. д.).

6. ЧТО ИЗВЕСТНО О МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ПЕРЕХОДЕ В ОРТОСТАЗ?

Ортостатическая гипотензия наблюдается вследствие недостаточности механизмов, обеспечивающих поддержание артериального давления при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Переход в ортостаз сопровождается перераспределением крови — в одних только емкостных сосудах ног временно накапливается от 500 до 800 мл крови. В результате венозный возврат, ударный объем и систолическое артериальное давление временно понижаются.

При переходе из горизонтального в вертикальное положение падает гидростатическое давление в области барорецепторов, расположенных в дуге аорты и в каротидном синусе (импульсация от них уменьшается), а также снижается приток крови ко внутренним органам, включая головной мозг. В результате этого запускается ряд приспособительных реакций:

- а) суживаются резистивные и емкостные сосуды;
- б) увеличивается число сердечных сокращений;
- в) повышается секреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников;
- г) активируется ренин-ангиотензиновая система;
- д) уменьшается выработка вазопрессина и альдостерона.

В результате возрастания тонуса резистивных и емкостных сосудов артериальное давление практически достигает исходного уровня.

Уменьшение кровоснабжения головного мозга при переходе в ортостаз компенсируется также ауторегуляторным сужением (под влиянием миогенных и метаболических факторов) сосудов, питающих мозг.

Однако у некоторых людей, АД у которых часто (но не обязательно) бывает пониженным, все перечисленные компенсаторные механизмы оказываются недостаточными — при переходе в вертикальное положение давление у них значительно падает и кровоснабжение головного мозга нарушается. Субъективно это проявляется симптомами предобмороочного состояния (ортостатическая гипотензия); возможна и потеря сознания (ортостатический обморок).

Полагают, что при длительной ишемии мозга происходит возбуждение циркуляторных центров продолговатого мозга, что преимущественно выражается в сужении сосудов и повышении артериального давления. Этот компенсаторный механизм может наблюдаться при затянувшихся обмороках так же, как и при любых заболеваниях, сопровождающихся недостаточным кровоснабжением головного мозга.

7. ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ ОТДЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ?

Ортостатическая гипотензия чаще всего обусловлена недостаточностью рефлекторных симпатических механизмов, которые

обеспечивают поддержание артериального давления при переходе в вертикальное положение. Эта недостаточность может быть первичной — при идиопатической ортостатической гипотензии (этиология ее, как показывает название, неизвестна), а также при некоторых редких неврологических синдромах (Шая–Дрейджа и др.).

Гораздо чаще встречается вторичная вегетативная недостаточность с ортостатической гипотензией, наблюдающаяся в следующих случаях:

а) вегетативная дисфункция, в основе которой может лежать возрастная недостаточность вегетативной регуляции (ортостатическая гипотензия пожилых);

б) вегетативная полинейропатия: при эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность), при других патологических процессах (алкоголизм, амилоидоз, склеродермия), при токсических влияниях (свинец, мышьяк, химиотерапия опухолей, в частности — винクリстином), а также в результате поражения периферической вегетативной системы при инфекциях (СПИД, герпес, сифилис, лепра и др.).

Помимо падения АД в ортостазе, для пациентов с вегетативной недостаточностью характерна тахикардия в покое при сниженной вариабельности ритма сердца — «фиксированный ритм». При физических нагрузках у них не происходит адекватного изменения частоты сердечных сокращений. Степень понижения АД в ортостазе у больных с вегетативной полинейропатией обычно весьма значительна, а сами обмороки нередко бывают затяжными. Обморочные состояния возникают не только при переходе из горизонтального положения в вертикальное (при вставании с кровати ночью, утром, после дневного сна), но иногда и при вставании со стула или после даже непродолжительного пребывания в ортостазе. Следует особо подчеркнуть, что у больных с ортостатической гипотензией на почве вегетативной недостаточности в положении лежа может наблюдаться парадоксальное явление — артериальная гипертензия. При длительном лежании днем или во время ночного сна АД поднимается до высоких цифр — 200/100 мм рт. ст. и выше. Это явление объясняют гиперчувствительностью адренорецепторов гладких мышц сосудов, характерной для хронических денервационных процессов. Подобные колебания АД создают большие трудности в подборе терапии.

Причиной ортостатической гипотензии может быть также избыточное депонирование крови в нижних конечностях у лиц с венозной недостаточностью — при варикозном расширении вен нижних конечностей, у пациентов с посттромботическим синдромом, развившимся в результате повторных эпизодов тромбофлебита или венотромбоза.

Ортостатическая гипотензия нередко может развиваться на фоне приема лекарств, а именно — препаратов, которые уменьшают объем циркулирующей крови, препятствуют вазоконстрикции, уменьшают частоту сердечных сокращений, способствуют избыточному накоплению крови в венах. Среди них надо отметить некоторые антигипертензивные препараты (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция), ганглиоблокаторы, мочегонные, нитраты, антидепрессанты.

Ортостатическая гипотензия наблюдается и при таких сопровождающихся гиповolemий состояниях, как нефротический синдром, кровопотеря, повторная рвота, диарея, а также при длительном постельном режиме, детренирующем сердечно-сосудистую систему.

8. КАКОВЫ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОГЕННЫХ ОБМОРОКОВ? ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ ОБСТРУКТИВНЫЕ КАРДИОГЕННЫЕ ОБМОРОКИ?

При кардиогенных обмороках, в отличие от рефлекторных, потеря сознания часто происходит внезапно, без предшествующих симптомов, характерных для предобморочного состояния. У больных с кардиогенными обмороками отмечается высокая частота внезапной смерти.

Принято выделять два клинико-патогенетических варианта кардиогенных обмороков: обструктивный и аритмический.

Препятствия сердечному выбросу, способные вызвать синкопальные состояния, подразделяются на преимущественно лево- и преимущественно правосторонние. Среди первых — аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия, миоксома левого предсердия, нарушение функции клапанного протеза. Обмороки иногда наблюдаются и при митральном стенозе вследствие образования в левом предсердии тромба, который может обтурировать левое венозное устье. Во всех этих случаях обмороки прямо связаны с резким уменьшением сердечного выброса, что приводит к внезапной ишемии мозга. Об-

струкция часто провоцируется физической нагрузкой (синкопальные состояния физического усилия).

Преимущественно правосторонние препятствия сердечному выбросу наблюдаются при синдроме Эйзенменгера, тетраде Фалло. Обморочные состояния нередко возникают и у больных с эмболией ветвей легочной артерии, а повторение обмороков может свидетельствовать о рецидивирующей тромбоэмболии. Обмороки при перечисленных состояниях возникают в результате неадекватного сердечного выброса, недостаточного насыщения артериальной крови кислородом, нарушений ритма сердца.

Следует подчеркнуть, что во всех случаях обструктивных обмороков в патогенезе их существенную роль играют также и рефлекторные вазодепрессорные реакции.

9. ЧЕМ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ АРИТМОГЕННЫЙ ВАРИАНТ ОБМОРОКА?

Обмороки, вызванные нарушениями ритма сердца, могут наблюдаться практически при всех заболеваниях сердца в случаях, если у больного возникает выраженная бради- или тахикардия. Обморок развивается в результате как гемодинамических нарушений (уменьшение сердечного выброса), так и возникающих на их фоне рефлекторных влияний, приводящих к падению сосудистого тонуса. Наиболее часто причинами обморока являются желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочек, полная АВ-блокада или преходящая асистолия, иногда — синдром слабости синусового узла. При АВ-блокаде с редким замещающим ритмом наблюдается синдром Морганьи–Адамса–Стокса. На фоне резкой брадикардии у больного падает артериальное давление (рефлекс Бецольда–Яриша), пациент внезапно бледнеет и теряет сознание. Приступы редко продолжаются более 1–2 мин и обычно не сопровождаются неврологическими нарушениями.

Обмороки при удлинении интервала Q–T обусловлены пароксизмами желудочковой тахикардии, которые могут перейти в фибрилляцию желудочек сердца. Синдром удлиненного Q–T врожденного характера встречается редко и может сочетаться с глухотой. Гораздо чаще этот синдром обусловлен приемом антиаритмических препаратов (кордарон, дигоксин и др.) и электролитными нарушениями (гипокалиемией, гипокальциемией, гипомагниемией).

Обмороки могут наблюдаться также у больных с кардиостимулятором в случае нарушения его работы.

10. КАКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРЕЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ПРЕДРАСПОЛАГАЮТ К ОБМОРОКАМ?

Обмороки наблюдаются при двухсторонней атеросклеротической окклюзии прецеребральных артерий, когда это вызывает недостаточность кровообращения в вертебробазилярном и/или каротидном бассейнах. Нарушения сознания могут возникать при быстром переходе из горизонтального положения в вертикальное, при лечении сосудорасширяющими препаратами и при наличии других, способствующих возникновению обмороков, факторов.

Обмороки нередко наблюдаются при аорто-артериите (болезни Такаясу), иногда при синдроме подключичного обкрадывания. Последний синдром возникает в случае окклюзии подключичной артерии проксимальнее места отхождения вертебральной артерии. У больных наблюдается асимметрия в наполнении пульса и в уровне АД на руках (уменьшение этих показателей на стороне поражения). Возможны транзиторные ишемические атаки и обмороки, которые нередко развиваются во время работы верхней конечностью.

Следует отметить, что для стенозирующих поражений церебральных (т. е. внутричерепных) артерий обмороки не характерны.

11. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ОСНОВОЙ ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ПРИЧИНЫ ОБМОРОКА?

Основой для распознавания причины обморока является тщательное выяснение всех анамнестических сведений о больном, а также детальное описание приступа (или приступов) со слов больного, и если это возможно — со слов родственников или окружающих. Проводится детальное физическое обследование пациента, которое должно включать пальпацию и аусcultацию всех доступных сосудистых областей. Необходимо измерение артериального давления на двух руках в положении больного сидя, а затем измерение его на одной руке (обычно на стороне с более высоким артериальным давлением) лежа и через 2 мин после пребывания в вертикальном положении (ноги на ширине плеч). Производится регистрация ЭКГ. В большинстве случаев этого достаточно для ориентировочного суждения о причине обмо-

рока. У части больных указанное обследование позволяет отнести обморок к одной из возможных групп — кардиогенный или некардиогенный.

Значительную помощь в распознавании природы обмороков оказывает суточное мониторирование АД, которое позволяет судить о давлении крови в момент наступления предобмороочного состояния или обморока, а также дает возможность регистрации АД во время ночного сна и позволяет распознать артериальную гипотензию при вставании с постели ночью или по утрам. В норме средний уровень АД ночью на 10–20% ниже по сравнению со средними дневными значениями, но у некоторых лиц может наблюдаться более значительное понижение АД по ночам. У лиц, получающих антигипертензивные препараты, мониторирование позволяет выявить периоды максимального действия лекарств, влияние на уровень АД пребывания в ортостазе, физических нагрузок, нервно-психического перенапряжения и других моментов, способных повлиять на сосудистый тонус.

С целью выявления причин обмороков в настоящее время рекомендуется также генетическое обследование пациентов, позволяющее диагностировать наследственно обусловленные поражения сердца, предрасполагающие к синкопальным состояниям — такие, как удлинение интервала QT, аритмогенная правожелудочковая дисплазия, гипертрофическая кардиомиопатия и др.

12. КАКИЕ МЕТОДЫ ПОЗВОЛЯЮТ СУДИТЬ О ДИСБАЛАНСЕ ВЕГЕТАТИВНЫХ ВЛИЯНИЙ НА СЕРДЦЕ И СОСУДЫ?

К ним относятся холодовая проба, тилт-тест, проба Вальсальвы, определение чувствительности барорецепторов, оценка вариабельности сердечного ритма, спектральный анализ вариабельности интервалов R–R.

При холодовой пробе регистрируется ЭКГ и АД в процессе местного воздействия холода, обычно в области кисти. Результаты пробы вариабельны, а оценка ее результатов плохо поддается стандартизации.

Проба Вальсальвы позволяет судить о симпатических и парасимпатических влияниях на сосуды и сердце. Во время пробы проводится непрерывная регистрация ЭКГ и АД. В положении сидя после неглубокого вдоха пациент поддерживает давление в 40 мм рт. ст. в мундштук, соединенный трубкой с манометром, в течение 15 с. В продолжение первых секунд происходит нарастание АД со

снижением частоты сердечных сокращений; затем — падение АД с нарастанием частоты сердечных сокращений. После прекращения натуживания АД в течение нескольких секунд продолжает падать, а пульс все ускоряется; в дальнейшем АД повышается, наступает брадикардия.

Вычисляется коэффициент Вальсальвы, представляющий собой отношение самого длинного интервала R–R в первые 20 с после пробы к самому короткому интервалу R–R во время пробы. Величина коэффициента 1,21 и выше является нормой; 1,1 или ниже — свидетельствует о нарушении вегетативного обеспечения деятельности сердца.

В основе теста на определение чувствительности барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса лежит оценка степени уменьшения ЧСС на введение вазоактивных веществ, обычно — фенилэфрина. Этот препарат является агонистом адренергических рецепторов и вызывает преходящее повышение АД. После введения 50–150 мкг фенилэфрина АД возрастает на 20–30 мм рт. ст., при этом происходит уменьшение ЧСС, что, как полагают, связано с усилением парасимпатических влияний на синусовый узел. Чем больше степень удлинения интервала R–R в расчете на 1 мм нарастания АД, тем чувствительнее барорецепторы.

Считается, что анализ вариабельности сердечного ритма и в особенности спектральный анализ вариабельности интервалов R–R позволяет судить о преобладающем влиянии на сердце у данного пациента симпатического или парасимпатического тонуса. Методика этих исследований приводится в специальных руководствах.

13. КАК ОБСЛЕДУЮТСЯ ПАЦИЕНТЫ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ОРТОСТАТИЧЕСКУЮ ГИПОТЕНЗИЮ?

Для распознавания ортостатической гипотензии используют пробу с активным ортостазом. После 5-минутного покоя в положении лежа измеряют АД и частоту сердечных сокращений; затем такие измерения проводят в вертикальном положении на 1-й, 3-й, 5-й и 7-й минутах (пациент стоит, раздвинув ноги на ширину плеч). Максимальная реакция АД и пульса при ортостатической пробе наступает через 2–3 мин. Снижение систолического АД более чем на 30 мм рт. ст. свидетельствует об ортостатической гипотензии. Диастолическое давление снижается более чем на 10 мм рт. ст. или не изменяется, а частота сер-

дечных сокращений увеличивается (более чем на 30 ударов в минуту — симпатикотоническая реакция) или существенно не изменяется. Возникновение предобморочного состояния или обморока (независимо от степени снижения АД) свидетельствует об ортостатической гипотензии.

В вертикальном положении у пациента может возникнуть чувство потемнения в глазах, дискомфорта в области головы и/или шеи, слабости в ногах. Вегетативные проявления при этом выражены в значительно меньшей степени, чем при вазовагальных обмороках.

При вегетативной «денервации» сердца, т.е. при нарушении как симпатических, так и парасимпатических влияний (что бывает при сахарном диабете, алкоголизме и других патологических состояниях), через 1–2 мин пребывания в ортостазе наступает тяжелая гипотензия — и систолическое, и диастолическое АД может понижаться более чем на 50 мм рт. ст. Следует еще раз заметить, что при этом у некоторых больных вочные часы может наблюдаться тяжелая артериальная гипертензия. Для оценки суточного профиля АД и подбора препаратов у таких пациентов необходимо проводить суточное мониторирование АД.

14. ЧТО ПОДТВЕРЖДАЕТ ПРЕДПОЛОЖЕНИЕ О ВАЗОВАГАЛЬНОМ ОБМОРОКЕ?

При отрицательных результатах пробы с активным ортостазом проводят пробу с пассивным ортостазом — тилт-тест (от английского *tilt* — наклон). Проба проводится на поворотном столе, к которому больной фиксируется специальными ремнями. После 30-минутного отдыха в горизонтальном положении лежа на спине стол поворачивают под углом 60° к горизонтальной плоскости «головой вверх». Измерения АД проводятся с помощью монитора или сфигмоманометра. Желательно параллельное мониторирование ЭКГ, что позволяет оценить колебания интервалов R-R и зарегистрировать нарушения ритма сердца во время пробы. Продолжительность пробы — 45 мин, однако, если зарегистрировано диагностически значимое снижение АД (критерии такие же, как и при пробе с активным ортостазом) или возникает предобморочное состояние либо обморок, пробы прекращается.

Тилт-тест позволяет диагностировать и ортостатическую гипотензию так же, как и пробы с активным ортостазом. В отличие от ортоста-

тической гипотензии, для возникновения вазовагальных обмороков необходима большая длительность пребывания в ортостазе.

У лиц с наклонностью к вазовагальным обморокам в среднем на 15-й минуте тилт-теста выявляется снижение АД — это происходит на фоне перехода начальной синусовой тахикардии в брадикардию и сопровождается возникновением предобморочного состояния или обморока.

При злокачественном вазовагальном синдроме во время тилт-теста может наблюдаться два типа реакций: кардиоингибиторный или вазодепрессорный. При первом ЧСС падает вначале ниже 60, затем — ниже 30 уд./мин, может наблюдаться остановка синусового узла, АВ-блокада, асистолия. При втором типе ЧСС уменьшается незначительно, но резко снижается АД.

15. КАК ПОДТВЕРДИТЬ ПРЕДПОЛОЖЕНИЕ О ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КАРОТИДНОГО СИНУСА?

С целью подтверждения роли в генезе обмороков гиперчувствительности каротидного синуса проводят массаж каротидного синуса с постоянной регистрацией ЭКГ и контролем АД. Массаж проводится в положении больного лежа на спине, очень осторожно — в течение 3–5 с. При этом может возникнуть пауза в ритме сердца продолжительностью 3 с и более (за счет остановки синусового узла или возникновения СА-, АВ-блокады) либо понижение АД на 30 мм и более с развитием предобморочного состояния или обморока. У некоторых больных раздражение синокаротидной зоны вызывает как резкую брадикардию, так и выраженный депрессорный эффект.

16. КАК ОБСЛЕДУЮТ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДПОЛОЖЕНИЕМ О КАРДИОГЕННОМ ОБМОРОКЕ?

При оценке ЭКГ необходимо рассчитать корректированный интервал Q-T с поправкой на ЧСС.

$$Q-T_{\text{корр.}} = Q-T / \sqrt{RR}.$$

У подростков и взрослых этот показатель не должен превышать 0,425 с.

Когда обычная ЭКГ и регистрация ЭКГ во II отведении на длинную пленку не выявляют нарушений, проводится суточное мониторирование ЭКГ. При отрицательных его результатах, но сохраняющемся подозрении на «сердечную» природу обмороков, предпринимают электрофизиологическое исследование. В ходе его имеется возможность спровоцировать раз-

витие наджелудочковых или желудочковых тахикардий, оценить степень гемодинамических нарушений при аритмиях и эффективность противоаритмических препаратов, а также уточнить показания к постановке кардиомилятора.

Для исключения гипертрофической кардиомиопатии проводят эхокардиографическое обследование.

17. В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ЭТАПНОСТЬ В ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНОГО С ОБМОРОКАМИ? ЧТО НАДО ИМЕТЬ В ВИДУ ПРИ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ?

Исследования, направленные на выявление природы синкопальных состояний, по большей части являются неинвазивными и могут быть проведены в амбулаторных условиях. В то же время такие процедуры, как тилт-тест, проба Вальсальвы, диагностический массаж каротидного синуса должны проводиться в специально оборудованных кабинетах поликлиник или стационаров.

При оценке результатов обследования больных с обмороками следует иметь в виду, что у ряда больных в развитии обмороков принимает участие не один, а несколько патогенетических факторов. Например, у пациентов с наклонностью к ортостатической гипотензии могут возникать вазовагальные обмороки; кардиогенные обмороки могут запускаться механизмами, характерными для рефлекторных обмороков (например, асистолия на фоне раздражения синокаротидной зоны). У лиц с пролапсом митрального клапана, склонных, как известно, к обморокам, в патогенезе обморочных состояний могут иметь значение присущие этим больным нарушения ритма сердца, а в ряде случаев — и недостаточный объем циркулирующей крови, что способствует ортостатической гипотензии. У таких пациентов возможны также вазовагальные (нейрокардиогенные) обмороки.

18. С ЧЕМ СЛЕДУЕТ ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ ОБМОРОКИ?

Обычно дифференциальный диагноз представляет собой процесс последовательного исключения заболеваний и синдромов, с которыми могут быть связаны обмороки — рефлекторных, кардиогенных, сосудистой природы (см. классификацию обмороков). При дифференциальной диагностике необходимо также иметь в виду эпилепсию и другие состояния.

При затянувшихся обмороках возникает продолжительная ишемия мозга, что может привести к судорогам. Полагают, что судорожный синдром во время обмороков чаще возникает у лиц, страдающих эпилепсией. Однако судороги во время обмороков могут наблюдаться и у пациентов, не имеющих эпилепсии.

В отличие от эпилепсии, при обмороках наблюдается выраженная артериальная гипотензия. Наличие во время судорожного припадка выраженной брадикардии или тахикардии свидетельствует в пользу кардиогенного обморока.

Дифференциацию между эпилептическим припадком и обмороком вазовагальной природы могут облегчить сведения, представленные в таблице 1.

Приведенные данные помогают в различении приступов эпилепсии и обычных вазовагальных обмороков, но в меньшей степени могут быть использованы при дифференциальной диагностике эпилепсии и злокачественного вазовагального синдрома. Следует еще раз подчеркнуть, что высказаться о природе обморока и наметить индивидуальный план обследования больного позволяют в первую очередь хорошо собранный анамнез, детальное описание обморока и подробный осмотр пациента. Лица, у которых обмороки сопровождались судорогами, должны быть обследованы совместно с невропатологом, поскольку в этих случаях очень важны данные неврологического статуса и специальных обследований (электроэнцефалография).

Тщательный дифференциальный диагноз позволяет избежать ошибок и в лечении, так как при отсутствии эпилепсии противосудорожная терапия больным, страдающим обмороками с судорожным синдромом, не назначается. Более того, некоторые применяемые при эпилепсии средства (напр., фенитоин) противопоказаны при нарушениях функции синусового узла и АВ-соединения.

19. КАКИЕ ФАКТОРЫ, ПОМИМО ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ РАНЕЕ, СЛЕДУЕТ ИМЕТЬ В ВИДУ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОБМОРОКОВ?

Обмороки могут возникать у больных с острой кровопотерей. При тяжелой анемии развитие обморока возможно даже в результате незначительного понижения АД, что объясняется недостаточным насыщением крови кислородом. Внезапная потеря сознания при гипогликемии вообще не связана с артериальной гипотензией.

Таблица 1

Клинические особенности, отличающие эпилептический припадок от вазовагального обморока

Клинические признаки	Эпилептический припадок	Вазовагальный обморок
Провоцирующие факторы	Не характерны	Часто эмоции, стресс, боль
Обстановка	Любая	Обычно в вертикальном положении – в душных помещениях, при скученности, в неприятной обстановке
Начало	Обычно внезапное. Может быть короткая аура	Часто постепенное, с ощущением дурноты, затуманиванием сознания, поташнивания, похолодания конечностей; появление пота
Судорожный синдром	Тонические или тонико-клонические судороги. Клонические судороги с характерной высокой амплитудой и частотой	Обычно тонус мышц понижен, судорог нет. Редко — короткий тонический спазм, отдельные клонические подергивания — короткие и малой амплитуды
Цвет кожи	Бледная или розовая	Бледная
Дыхание	Тяжелое, храпящее, с выделением пены изо рта	Поверхностное, слабое
Артериальное давление	Не изменено, может быть повышенено	Значительно понижено
Недержание мочи	Характерно, наблюдается практически всегда	Бывает редко
Прикусывание языка	Характерно, практически всегда	Бывает редко
Травмы во время приступа	Характерны, бывают часто	Редко
Последиприступный период	Часто оглушенность, спутанность, сон	Умеренная слабость с быстрым возвращением к обычному самочувствию

тензией и является следствием недостаточного снабжения мозга глюкозой.

Синдром гипервентиляции у лиц с тревожными состояниями и при истерии может приводить к падению с развитием алкалоза, что иногда сопровождается карпопедальными спазмами; вследствие ухудшения мозгового кровообращения у таких больных могут наблюдаться кратковременные обмороки.

Обмороки при перегревании бывают у лиц, работающих в помещениях с повышенной температурой воздуха, при пользовании сауной, «парилкой» в банях. Обмороку способствуют пребывание в вертикальном положении, прием алкоголя. Обморочное состояние возникает на фоне расширения кожных сосудов и потери жидкости в результате повышенного потоотделения. При этом в ортостазе наблюдается недостаточный венозный возврат и снижение наполнение желудочков сердца с развитием рефлекторной брадикардии и гипотензии, т. е. обморок носит характер вазовагального.

У хорошо тренированных спортсменов изредка могут возникать обмороки во время высоких физических нагрузок. Высказывается предположение, что при систематических за-

нятиях спортом происходит повышение парасимпатического тонуса (отражением этого является присущая спортсменам брадикардия), что и способствует, вероятно, возникновению обморочных состояний. Следует также заметить, что у лиц с высокими спортивными результатами иногда наблюдается дистрофия миокарда с нарушениями ритма сердца и возможно появление обмороков кардиогенной природы.

20. В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНОМУ ВО ВРЕМЯ ОБМОРОКОВ?

Среди рефлекторных обмороков чаще всего встречаются обыкновенные вазовагальные обмороки. При их возникновении достаточно освободить шею и грудь пациента от стесняющей одежды, можно использовать наружное раздражение кожи, например, орошение шеи и лица прохладной водой. Полезным может оказаться возвышенное положение нижних конечностей. Не следует пытаться усадить больного, так как это препятствует восстановлению адекватного кровоснабжения мозга. После возвращения сознания пациент в течение 10–15 мин дол-

жен находится в горизонтальном положении, иначе при быстром вставании обморок может повториться. Следует также в течение нескольких минут после вставания понаблюдать за больным и убедиться, что он хорошо переносит ортостаз. При затянувшемся обмороке можно ввести внутривенно вазопрессоры (мезатон); при выраженной брадикардии — атропин.

Злокачественный вазовагальный синдром нередко бывает затяжным. Больным с вазодепрессорным типом реакции следует ввести внутривенно сосудосуживающие препараты — мезатон, при его неэффективности — допамин внутривенно капельно (обычно после внутривенного введения жидкости с целью увеличения объема циркулирующей крови). При кардионгибиторном типе реакции внутривенно вводится атропин, необходимо зарегистрировать ЭКГ, так как при возникновении СА-, АВ-блокад или асистолии может потребоваться кардиостимуляция.

Больному с кардиогенным обмороком должна быть оказана неотложная кардиологическая помощь, характер которой зависит от основного заболевания и патогенетического варианта обморока (аритмогенный, обструктивный). При остановке кровообращения проводится комплекс реанимационных мероприятий. При тахиаритмиях может потребоваться дефибрилляция, у больных с нарушениями проводимости — электростимуляция.

При кардиогенных обмороках проводится лечение нарушений ритма и проводимости сердца, медикаментозная и хирургическая коррекция состояний, препятствующих сердечному выбросу, отменяются препараты, обладающие проаритмогенным действием, устраняются нарушения в работе кардиостимулятора. Больным ИБС назначается комплексная терапия, направленная на улучшение кровоснабжения миокарда.

В случаях внезапной утраты сознания при падении могут возникать ушибы, переломы. При падении головой возможны ушибы головы, сотрясения и ушибы мозга, переломы костей черепа и другие тяжелые повреждения. У таких пациентов может наблюдаться медленное восстановление сознания после обморока, заторможенность, амнезия и другие признаки, свидетельствующие о повреждении головного мозга. Такие больные должны быть осмотрены невропатологом, а при необходимости — и нейрохирургом.

Различные травмы во время обмороков чаще наблюдаются у пожилых людей.

21. КАКОВЫ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОБМОРОКОВ?

В генезе синкопальных состояний некардиогенной природы играют роль, как было уже показано, множество нейрогенных и сосудистых факторов. Основная задача врача при ведении таких больных — предупреждение повторных синкопе, что должно быть основано на комплексном обследовании с целью выявления возможных причин обмороков (см. предыдущие вопросы).

Вне зависимости от этого, всем пациентам рекомендуется избегать ситуаций, провоцирующих обмороки (состояния голода, усталости, пребывание в душных помещениях, длительное стояние). Проводится выявление факторов, которые могут провоцировать синкопе — дегидратация, употребление алкоголя, прием медикаментов (диуретики, вазодилататоры и др.). При появлении предобморочного состояния пациент должен использовать изометрические приемы — сжатие кистей, напряжение мышц рук и ног, что способствует повышению АД и предупреждает развитие обморока у 2/3 больных с ортостатической гипотензией.

Переход из положения лежа в положение сидя и затем — в вертикальное положение должен быть медленным, этому должны предшествовать движения ногами (напряжение мышц, скрещивание ног), что увеличивает венозный возврат.

При ортостатической гипотензии положительный эффект оказывает сон с приподнятым изголовьем кровати (~ на 15 см выше ножного конца), что уменьшает натриурез и диурез и снижает опасность гиповолемии.

Рекомендуются эластические чулки, однако, они должны быть высокими и обеспечивать противодавление в области лодыжек не менее 30 мм рт. ст.

Положительный результат может дать тилт-тренинг — стояние, прислонившись к стене (пятки приблизительно 25 см от стенки) 2 раза в день с постепенным увеличением продолжительности от 5 до 40 мин на протяжении 2–3 месяцев.

Положительный эффект может наблюдаться при введении избытка соли и воды, он усиливается при введении флудрокортизона. Как выяснилось, минералокортикоиды повышают также чувствительность периферических α -рецепторов, что способствует вазоконстрикции.

Для предупреждения синкопальных состояний предложен ряд медикаментов. Бе-

та-адреноблокаторы были одними из первых использованы для профилактики нейрокардиогенных синкопе. Теоретически, обладая отрицательным инотропным действием и препятствуя периферической вазодилатации, они могут предупреждать снижение венозного возврата к сердцу. Однако результаты их использования у подобных больных противоречивы. В последнее время определенно показано, что β -адреноблокаторы (метопролол) все же уменьшают частоту синкопальных состояний, но только у лиц старше 42 лет.

У ряда больных с ортостатической гипотензией эффективно применение α -адrenomиметиков, в частности, мидодрина (гутрона). Данный препарат применяют с учетом возможности у таких больных АГ в положении лежа, поэтому его не назначают в вечерние часы.

Пациентам, у которых отмечается нарастание гипотензии после еды, рекомендуется днем употреблять небольшое количество пищи (низкоуглеводной), а по вечерам есть больше. Таблетка гутрона или кофеина, либо чашка кофе по утрам уменьшают гипотензивное действие завтрака. Кофеин суживает сосуды брюшной полости и может применяться при отсутствии противопоказаний, в частности, аритмий. Однако затем, в течение дня, больные не должны употреблять кофеин во избежание развития толерантности к нему.

Простагландины вызывают вазодилатацию и диурез, и препараты, блокирующие их синтез (индометацин, ибупрофен) могут вызывать прессорный эффект. Таблетка ибuproфена с едой может уменьшать степень постпрандимальной гипотензии.

В связи со сказанным представляют интерес сведения, что синтетический аналог соматостатина — октреотид, вызывает мезентериальную вазоконстрикцию и, таким образом, может увеличивать венозный возврат к сердцу. Сообщается о положительном эффекте этого препарата при ортостатической гипотензии, и в особенности он может быть использован у больных с тяжелой постпрандимальной гипотензией.

При вегетативной недостаточности ортостатическая гипотензия, наблюдающаяся в дневное время, часто сменяется по ночам на картину артериальной гипертензии. Предупреждениеочных подъемов АД у таких больных — сложная задача. Рекомендуется сон в кресле в положении полусидя, коротко действующие антигипертензивные на ночь (нефедипин), но часто это не дает желаемого эффекта. Поэтому особое значение имеют по-

пытки применения уже известных и недавно предложенных препаратов, которые позволили бы предупреждать как эпизоды синкопе, так и повышение АД в ночное время.

Так, было показано, что клонидин — агонист α_2 -рецепторов, вызывает парадоксальное повышение АД у лиц с вегетативной недостаточностью и может использоваться у таких пациентов как для профилактики эпизодов гипотензии с развитием синкопе, так и для предупреждения ночной гипертензии.

Ряд наблюдений свидетельствует о положительных результатах использования при ортостатической гипотензии ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Препарат пиридостигмин может предупреждать падение АД у таких больных без развития гипертензии в горизонтальном положении.

Разрабатываются и другие подходы к проблеме профилактики синкопальных состояний у больных с нейрокардиогенными синкопе и с вегетативной недостаточностью. Дроксидопа — препарат, который действует на процесс нейротрансмиссии норадреналина, что приводит к периферической вазоконстрикции. Имеются наблюдения, что при его применении уменьшается частота нейрокардиогенных обмороков, спровоцированных психогенными стимулами.

Поскольку серотонин участвует в регуляции ритма сердца и уровня АД, были предприняты попытки использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина для лечения больных с ортостатической гипотензией. Указывается на перспективность использования этих препаратов для предупреждения нейрокардиогенных обмороков.

Наконец, при анемиях патогенетическое лечение (например, железо, витамин B_{12} и др.) может уменьшить наклонность к обморокам. Особый интерес представляют сведения о том, что лечение эритропоэтином (анемии при заболеваниях почек, опухолях и др.) может сопровождаться повышением АД, что связывают с вазоконстрикцией. Эти наблюдения привели к использованию препаратов эритропоэтина для лечения больных с синкопальными состояниями, это позволяет уменьшить частоту синкопе и дает положительный эффект даже при тяжелой ортостатической гипотензии. Однако сообщается, что при лечении этими препаратами повышается ОЦК и гематокрит, риск развития АГ в ночное время увеличивается.

У пациентов с гипертонической болезнью, получающих антигипертензивные препараты,

при появлении ортостатической гипотензии необходимо уменьшить дозы сосудорасширяющих лекарств или упорядочить ритм их введения (на основе результатов суточного мониторирования АД).

22. КАКОВЫ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОБМОРОКОВ ПРИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КАРОТИДНОГО СИНУСА И НЕВРАЛГИИ ЯЗЫКОГЛОТОЧНОГО НЕРВА?

При синокаротидных обмороках больному советуют носить одежду, не стесняющую шею, избегать резких поворотов головы. Если это возможно, необходимо устраниć образование в области шеи (рубцы, лимфоузлы и пр.), сдавливающие или раздражающие синокаротидную зону. В тяжелых случаях возможна хирургическая денервация или облучение области каротидного синуса, либо (при кардиоингибиторном типе реакции) — установка кардиостимулятора.

Больным с невралгией языкоглоточного нерва можно рекомендовать физиотерапию на область иррадиации болей — в виде ионофореза с новокаином, иодистым калием; новокаиновые блокады разветвлений нерва. Иногда улучшение наступает после назначения противосудорожных препаратов (фенитоин, карбамазепин). При продолжении обмороков может потребоваться нейрохирургическое вмешательство — перерезка ветвей нерва, или установка кардиостимулятора.

Лицам с атеросклеротическим поражением прецеребральных сосудов назначают длительно аспирин в дозе 0,1 г в сутки; при тяжелых стенозирующих поражениях проводится хирургическая эндартериэктомия.

В ряде случаев даже при тщательном обследовании установить причину обмороков не удается. У других больных (чаще это пожилые люди) адекватное лечение в силу противопоказаний не может быть назначено, так что обмороки будут продолжаться. Таким пациентам следует дать советы по оборудованию помещений, в которых они находятся (мягкое покрытие пола), и рекомендовать сопровождение при выходе на улицу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутренние болезни в вопросах и ответах: Учебное пособие для медицинских вузов / Под редакцией проф. Ю.Р. Ковалева. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. 656 с.
2. Внутренние болезни: учебник: в 2 т. / Под ред. В.С. Моисеева, А.И. Мартынова, Н.А. Мухина. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Т.1. 960 с.
3. Внутренние болезни: учебник для медицинских вузов: в 2 т. / Под ред. С.И. Рябова. 5 изд., испр. и доп. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. Т.1. 783 с.
4. Current Medical Diagnosis and Treatment, 2019, Fifty-Eighth Edition. a LANGE medical book. 1904 p.
5. Harrison's principles of internal medicine. 19th Edition. editors D.L. Kasper et al. McGraw-Hill Education. 2770 p.
6. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / edited by Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald. 10th edition.
7. Hurst's The Heart, Fourteenth Edition / Copyright © 2017 by McGraw-Hill Education.

REFERENCES

1. Vnutrennie bolezni v voprosah i otvetah: Uchebnoe posobie dlya medicinskikh vuzov/Pod redakcijej prof. YU.R.Kovaleva. SPb: OOO «Izdatel'stvo Foliant», 2004. 656 s.
2. Vnutrennie bolezni: uchebnik: v 2 t. / Pod red. V.S. Moiseeva, A.I. Martynova, N.A. Muhina. 3-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2018. T.1. 960 s.
3. Vnutrennie bolezni: uchebnik dlya medicinskikh vuzov: v 2 t. / Pod red. S.I. Ryabova. 5 izd., ispr. i dop. Sankt-Peterburg: SpecLit, 2018. T.1. 783 s.
4. Current Medical Diagnosis and Treatment, 2019, Fifty-Eighth Edition. a LANGE medical book. 1904 p.
5. Harrison's principles of internal medicine. 19th Edition. editors D.L. Kasper et al. McGraw-Hill Education. 2770 p.
6. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / edited by Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald. 10th edition.
7. Hurst's The Heart, Fourteenth Edition / Copyright © 2017 by McGraw-Hill Education.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «University therapeutic journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства

массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес tervestnik@mail.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить tervestnik@mail.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказывать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает беспрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «University therapeutic journal» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать также, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
2. Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «University

therapeutic journal» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура аннотации: введение (Background), цели и задачи (Purposes and tasks), методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

3. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

4. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются все авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги

Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resona. Laryngoscope. 1996; l06 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputpong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available

at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013)

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окончании «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга

Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapayatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги

Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapayatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала

Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapayatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutroboj gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustic adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflovy v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте ко-

лонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и техническая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: tervestnik@mail.ru.