

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

Авторы номера

Конради А.О.
Барбараш О.Л.
Недогода С.В.
Баранова Е.И.
Шмелёв Е.И.
Чумакова Г.А.
Ротарь О.П.
Боровков Н.Н.
Кашталап В.В.
Костарева А.А.
Груздева О.В.
Демко И.В.
Бузунов Р.В.
Веселовская Н.Г.
Каретникова В.Н.
Чумачек Е.В.
Герасимова Л.И.
Барыкина И.Н.
Солнцев В.Н.
Учасова Е.Г.
и другие

Сергей Владимирович Недогода

Интервью с профессором, проректором по лечебной работе и заведующим кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 8 (152), 2018

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Кардиология Терапия
№ 8 (152), 2018
Тема выпуска — Ожирение

Включен в Перечень рецензируемых
научных изданий, в которых должны
быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук

Индексируется импакт-фактор РИНЦ:
5-летний 2017 — 0,332

Главный редактор
«Доктор.Ру» Кардиология Терапия
Карлов Ю.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы
Барбараш О.Л., член-корреспондент РАН,
д. м. н., профессор
Визель А.А., д. м. н., профессор
Вилевальде С.В., д. м. н., профессор
Джулай Г.С., д. м. н., профессор
Друк И.В., д. м. н.
Жернакова Ю.В., д. м. н.
Мельников А.Ю., к. м. н.
Погожева А.В., д. м. н., профессор

Директор журнала
Антониади Е.Г., antoniadi@rusmg.ru

Медицинский советник
Елисова О.В., к. м. н., proekt@rusmg.ru

Реклама
reklama@rusmg.ru

Шеф-редактор
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция
Белесева Е.А., design@rusmg.ru

Фото
на первой обложке, с. 4 из личного архива

Адрес редакции
107078, г. Москва,
ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а, а/я 52.
Тел.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redaktor@rusmg.ru

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано Министерством
Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций (ПИ № 77-13286
от 05 августа 2002 г.), перерегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере
массовых коммуникаций, связи и охраны
культурного наследия (ПИ № ФС77-31946
от 23 апреля 2008 г.)

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

За точность сведений об авторах,
правильность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы

Отпечатано в ООО «Юнион Принт»
Периодичность: 11 номеров в год
Тираж: 10 000 экз.

На сайте www.rusmg.ru и в научной
электронной библиотеке eLIBRARY.RU
доступны полные тексты статей

Подписной индекс журнала в каталоге
Агентства «Роспечать»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

№ 8 (152), 2018

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–5 Профессор С.В. Недогода: «...доктор должен быть примером для пациента»

КАРДИОЛОГИЯ

6–11 Влияние эмпаглифлозина на сосудистый возраст и ключевые факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Недогода С.В., Палашкин Р.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Чумачек Е.В.,
Смирнова В.О., Попова Е.А.

12–19 Взаимосвязь толщины эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани и адипокиново-цитокинового профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия висцерального ожирения
Груздева О.В., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Брель Н.К., Коков А.Н.,
Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л.

20–24 Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга
Бояринова М.А., Ротарь О.П., Костарева А.А., Хромова Н.В., Васильева Е.Ю., Солнцев В.Н.,
Баранова Е.И., Конради А.О.

25–29 Поражения желудочно-кишечного тракта при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и возможности их коррекции
Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Бакка Т.Е., Боровков Н.Н., Иванченко Е.Ю.

ТЕРАПИЯ

30–35 Лептинорезистентность как значимый предиктор метаболически тучного фенотипа ожирения
Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г.

36–39 Результаты комплексного лечения синдрома обструктивного апноэ сна и синдрома гипоксемии во сне на фоне ожирения
Бузунов Р.В., Гаврилова А.М., Легайда И.В.

40–44 Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани
Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

45–49 Дислиппротеинемия и уровни провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка в плазме крови у больных бронхиальной астмой молодого возраста
Собко Е.А., Демко И.В., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Крапошина А.Ю.,
Егоров С.А., Соловьёва И.А.

50–56 Интерстициальные заболевания легких, сочетающиеся с ишемической болезнью сердца: клинические, рентгенологические, функциональные особенности
Абубикиров А.Ф., Зайцева А.С., Леонова Е.И., Мазаева Л.А., Медведев А.В.,
Шмельёва Н.М., Шмельёв Е.И.

56 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

INTERVIEW

- 4–5 **Professor S.V. Nedogoda:** "... Doctors should be role models for their patients."

CARDIOLOGY

- 6–11 **The Influence of Empagliflozin on Vascular Age and Key Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus Patients**
S.V. Nedogoda, R.V. Palashkin, I.N. Barykina, A.S. Salasyuk, E.V. Chumachek, V.O. Smirnova, E.A. Popova
- 12–19 **The Relationship Between Epicardial and Perivascular Adipose Tissue Thickness and Adipokine-Cytokine Profile in Ischemic Heart Disease Patients with and without Visceral Obesity**
O.V. Gruzdeva, D.A. Borodkina, O.E. Akbasheva, Yu.A. Dyleva, E.G. Uchasova, N.K. Brel, A.N. Kokov, V.N. Karetnikova, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash
- 20–24 **Association between the *FTO* Gene rs9939609 Polymorphism and Metabolic Health in Obese Patients Living in St. Petersburg**
M.A. Boyarinova, O.P. Rotar, A.A. Kostareva, N.V. Khromova, E.Yu. Vasilieva, V.N. Solntsev, E.I. Baranova, A.O. Konradi
- 25–29 **Gastrointestinal Disorders Associated with Long-term Use of Acetylsalicylic Acid in Patients with Stable Ischemic Heart Disease: Characteristics and Treatment Options**
N.Yu. Borovkova, M.V. Buyanova, T.E. Bakka, N.N. Borovkov, E.Yu. Ivanchenko

INTERNAL MEDICINE

- 30–35 **Leptin Resistance as a Significant Predictor of the Metabolically Obese Obesity Phenotype**
A.V. Ott, G.A. Chumakova, N.G. Veselovskaya
- 36–39 **Outcomes of a Comprehensive Treatment Program for an Obese Patient with Obstructive Sleep Apnea and Sleep-related Hypoxemia**
R.V. Buzunov, A.M. Gavrilova, I.V. Legeida
- 40–44 **Specific Clinical Features of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia Syndrome**
T.L. Smirnova, L.I. Gerasimova

PULMONOLOGY

- 45–49 **Dyslipoproteinemia and Plasma Levels of Proinflammatory Cytokines and C-Reactive Protein in Young Asthma Patients**
E.A. Sobko, I.V. Demko, O.V. Kazmerchuk, Yu.I. Abramov, A.Yu. Kraposhina, S.A. Egorov, I.A. Soloviova
- 50–56 **Interstitial Lung Disease and Ischemic Heart Disease Comorbidity: Clinical, X-ray, and Functional Features**
A.F. Abubikirov, A.S. Zaitseva, E.I. Leonova, L.A. Mazaeva, A.V. Medvedev, N.M. Shmelyova, E.I. Shmelyov

56 LIST OF ABBREVIATIONS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine
No. 8 (152), 2018
Featured Topic: Obesity

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
5-year impact factor (2017): 0.332

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine
Yu.A. Karpov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

O.L. Barbarash, Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences
A.A. Vigel, Professor, Doctor of Medical Sciences
S.V. Villevalde, Professor, Doctor of Medical Sciences
G.S. Dzhulay, Professor, Doctor of Medical Sciences
I.V. Druk, Doctor of Medical Sciences
Yu.V. Zhernakova, Doctor of Medical Sciences
A.Yu. Melnikov, Candidate of Medical Sciences
A.V. Pogozheva, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.G. Antoniadis, antoniadis@rusmg.ru

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences
proekt@rusmg.ru

For advertising inquiries please contact us at:
reklama@rusmg.ru

Managing Editor

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@rusmg.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, design@rusmg.ru

Photos

Front cover and page 4: Courtesy of the author

Journal Central Office:

23 Novaya Basmanay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redaktor@rusmg.ru

■ This is paid promotional information

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Printed by: Union Print LLC

Frequency: 11 issues a year

Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at www.rusmg.ru and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:
18413 (6-month subscription)
80366 (12-month subscription)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва

Антиониadi **Е.Г.**, г. Москва; **Геппе Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Малывин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва; **Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Арьков В.В., д. м. н., г. Москва
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Germany
Megraud Francis, Prof., France
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Tohru Iton, MD, Prof., Japan

■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Петунина Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва
Вёрткин А.Л., д. м. н., профессор, г. Москва
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Мартьянов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва
Фитце И., д. м. н., профессор, Германия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар

■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Тиганов А.С., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

■ ПЕДИАТРИЯ

Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Дронов И.А., к. м. н., г. Москва
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск
Конь И.Я., д. м. н., профессор, г. Москва
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman: V.N. Krasnov

E.G. Antoniadis, N.A. Geppe, Yu.A. Karpov, L.V. Luss, A.G. Malyavin, I.N. Pasechnik, A.N. Razumov, M.B. Khamoshina, E.I. Shmelev, P.L. Shcherbakov

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Allergology and Dermatology
T.E. Borovik, N.I. Il'ina, N.G. Korotky, R.V. Petrov, V.A. Revyagina, L.P. Sizyagina

Anesthesiology and Critical Care Medicine
Medical Rehabilitation
V.V. Arkov, R.R. Gubaidullin, A.V. Kochetkov, A.M. Ovechkin, D.N. Protsenko, M.A. Rassulova, E.A. Turova

Gastroenterology
I.G. Bakulin, D.S. Bordin, V.V. Veselov, A.M. Nechipai, M.F. Osipenko, Yu.G. Starikov,

V.V. Tsukanov, A.A. Sheptulin, Kantsevov Sergey V., Malfertheiner Peter, Megraud Francis, O'Morain Colm, Tohru Iton

Gynecology and Endocrinology
E.N. Andreeva, M.B. Antsiferov, I.I. Dedov, N.A. Petunina, V.N. Prilepskaya, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva, V.N. Serov, L.V. Suturina, I.F. Fatkullin, M.V. Shestakova

Cardiology Internal Medicine
S.N. Avdееv, V.A. Akseyonova, O.I. Boeva, O.L. Bokeria, E.Yu. Vasilieva, A.L. Vyorkin, G.P. Guens, M.M. Il'kovich, A.L. Kalinkin, E.P. Karpova, I.V. Maev, V.I. Mazurov,

A.I. Martynov, I.V. Misnikova, I.E. Stepanyan, I. Fietze, I.E. Chazova, N.E. Tchernehovskaya, M.A. Shkolnikova, L.V. Shulzhenko

Neurology and Psychiatry
E.I. Gusev, M.M. Oдинак, A.S. Tiganov, L.G. Turbina, V.K. Shamrey, N.N. Yakhno

Pediatrics
S.V. Belmer, A.V. Gorelov, I.A. Dronov, T.V. Zabolotskih, L.V. Kozlova, E.G. Kondyurina, I.Ya. Kon', E.F. Lukushkina, A.B. Malakhov, N.S. Podtchernyaeva, V.A. Revyagina, V.M. Studenikin, V.K. Tatochenko, M.Yu. Shcherbakova

«...доктор должен быть примером для пациента»



Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебной работе и заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава России по Южному федеральному округу.

Президент общероссийской общественной организации «Антигипертензивная лига», член правления Президиума Российского общества кардиологов.

Автор более 600 научных работ, в том числе 7 монографий, 7 учебников и учебных пособий. В качестве эксперта участвует в разработке национальных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии, ожирения, метаболического синдрома.

Заслуженный врач Российской Федерации.

— **Уважаемый Сергей Владимирович, Вы участвовали в подготовке отечественных клинических рекомендаций по лечению ожирения. Как проходила эта работа? Что нового специалистам дает этот документ?**

— Нам удалось собрать уникальную команду из лучших специалистов Российской Федерации, каждый член которой готовил свой раздел по коморбидным состояниям. Мы не копировали ни европейские, ни североамериканские документы, а создали свои. Почему? Потому что они должны быть связаны с нашими научными знаниями и находиться в правовом поле Российской Федерации.

Эти задачи выполнены: нашими рекомендациями могут пользоваться сотрудники учреждений медико-социальной экспертизы, врачебных комиссий при военкоматах и так далее. Наиболее удачные подходы из зарубежных рекомендаций мы использовали в отечественных, в частности определение здорового и нездорового метаболического фенотипа. Важно, что теперь для больных с ожирением будет обязательным измерение уровня высокочувствительного С-реактивного белка — ключевого показателя в оценке сердечно-сосудистого риска. Наряду с такими широко используемыми в кардиологии шкалами, как Systematic Coronary Risk Evaluation, мы применяем специальные шкалы по прогнозу развития сахарного диабета, поскольку понимаем, что ожирение — одна из классических моделей формирования кардиометаболического синдрома.

Созданные нами рекомендации дают врачам широкого профиля, в том числе первичного звена здравоохранения,

представление о том, какие особенности существуют у больных с ожирением, имеющих коморбидную патологию, о ключевых аспектах ведения таких пациентов. Наш документ не противоречит существующим клиническим рекомендациям, например по лечению морбидного ожирения у взрослых, выпущенным Российской ассоциацией эндокринологов.

Ожирение — не только эндокринологическая проблема. Все специалисты, сталкивающиеся с ним (врач первичного звена и стационара, кардиолог, нефролог, невролог), должны знать, как вести себя в ситуации, когда их «классические» заболевания имеются у пациента с ожирением. И наши рекомендации дают нужную информацию.

Уже после публикации проекта наших рекомендаций вышли рекомендации Американской коллегии кардиологов, в которых предложено выделять хроническое заболевание, связанное с ожирением (adiposity-based chronic disease). Это свидетельствует о том, что мы движемся в правильном направлении. Ожирение — важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. У таких больных практически всегда наблюдаются хроническое низкоинтенсивное воспаление неинфекционного характера, сдвиг секреции адипокинов и нарушение метаболизма жировой ткани.

— **Можно ли говорить об эпидемии ожирения в России?**

— Безусловно. Практически каждый четвертый россиянин, по данным Всемирной организации здравоохранения, имеет ожирение или избыточную массу тела, и тенденция «от плохого

к худшему», к сожалению, сохраняется. Людей с худым, астеническим типом телосложения будет оставаться все меньше. Кроме того, ожирение «молодеет». Зайдите в любую школу и посмотрите на школьников — очень у многих проблема с весом.

Ожирение — самое прогрессирующее заболевание. Если его не лечить, не вмешиваться активно медикаментозными и немедикаментозными методами, будет прогрессировать не только само ожирение, но и сопутствующие заболевания, проходя все стадии Edmonton Obesity Staging System.

— **Как распознать ожирение у пациента с нормальным индексом массы тела? Что такое метаболически здоровое ожирение?**

— Для больных с нормальным индексом массы тела, у которых есть жировые висцеральные отложения, наши западные коллеги используют специальный термин — «худой толстяк».

Врача должны насторожить: увеличенная печень, что может свидетельствовать о неалкогольной жировой болезни этого органа; выявленный в анамнезе храп, то, что мы называем красивым термином «ночное апноэ» (оно очень часто сопутствует ожирению); такие лабораторные показатели, как высокие уровни триглицеридов и мочевой кислоты; и, конечно, нарушения углеводного обмена. Все перечисленное служит поводом для более углубленного обследования пациента.

Считаю, что термин «метаболически здоровое ожирение» допустимо использовать только на определенном этапе развития основного заболевания — ожирения. Он появился относительно

недавно. Это состояние, при котором еще не зафиксированы нарушения со стороны липидного, углеводного обмена, но уже есть избыточная масса тела. Наблюдение за такими пациентами велось на протяжении 4–5 лет в проспективных исследованиях и показало, что метаболически здоровое ожирение достаточно быстро переходит в обычное, с метаболическими нарушениями.

— **Ожирение приводит к хроническому воспалению жировой ткани?**

— Это взаимосвязанные процессы. При ожирении мы практически всегда наблюдаем низко интенсивное неинфекционное воспаление. Накапливающиеся цитокины продуцируют воспаление (гистамин и гепарин) и разрушают иммунную систему. Все, что вырабатывают адипоциты, за исключением адипонектина, провоцирует нарушения со стороны сосудов.

В последнее время стало понятно, что воспалительные адипокины, в частности лептин, адипонектин, резистин, их дисбаланс крайне негативно влияют на функцию почек, в результате чего формируется связанная с ожирением гломерулопатия (obesity-related nephropathy). В большинстве случаев у таких больных есть проблемы с суставами, позвоночником, почками, печенью, сосудами, нарушения когнитивных функций. Поэтому подавление воспаления при ожирении — очень важная задача при ведении пациентов с ним.

В конечном счете даже от серьезного избытка веса никто не умирал, но если у человека уровень высокочувствительного С-реактивного белка выше 3,0 мг/л, он попадает в зону высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Современные схемы лечения гипотензивными, сахароснижающими препаратами нового поколения, статинами и метформином позволяют решить эту проблему.

— **Какие современные технологии используют для диагностики ожирения?**

— Появились новые технологии, позволяющие определить уровни адипокинов, процент жировой ткани и висцерального жира, используются компьютерная и магнитно-резонансная томография. Однако для диагностики ожирения достаточно простых и доступных любому врачу в любом лечебно-профилактическом учреждении методов исследования. Надо всего лишь измерить объем талии, бедер,

взвесить больного, рассчитать индекс массы тела.

Как часто первым диагнозом в истории болезни или в амбулаторной карте пациента стоит ожирение? Крайне редко. Врач будет писать, что у больного гипертония, сахарный диабет, а ожирение относить к сопутствующим заболеваниям. Но причины и того, и другого зачастую связаны именно с ожирением. Щадя психику пациента, врач сосредотачивает его на лечении симптомов заболеваний, ассоциированных с ожирением, а не самого ожирения. А наша задача — донести до больного, что если он справится с ожирением, справится и с сопутствующими болезнями или, по крайней мере, облегчит в значительной степени их течение.

— **Тактика лечения больного с ожирением в ближайшем будущем терпит изменения?**

— Думаю, что в скором будущем изменений ожидать не стоит. Лечение ожирения надо начинать с немедикаментозных мероприятий: диеты, комплекса физических упражнений. Я бы особо подчеркнул пользу скандинавской ходьбы, при которой задействованы все основные группы мышц. Такой вид физических упражнений благодаря использованию палок снижает нагрузку на суставы и позвоночник и позволяет в щадящем режиме постепенно усиливать физические нагрузки и сжигать большее число килокалорий, поскольку работают мышцы верхней части тела.

В лекарственной терапии в ближайшее время исследователи связывают определенные надежды с лираглутидом и ингибиторами SGLT-2, которые имеют сахароснижающий, метаболический эффект и способствуют уменьшению веса (от 2 до 6 кг). Если пациент весит 100 кг или более, о реальном уменьшении риска осложнений, вызванных ожирением, можно говорить только при снижении веса на 5–15% (на 5–15 кг). Понятно, что прием вышеперечисленных препаратов поможет лишь наполовину решить данную задачу.

В первой-второй фазе клинических исследований находятся препараты совершенно уникальные — панактиваторы PPAR-рецепторов (Peroxisome proliferator-activated receptor — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами). С их помощью будут лечить гипертонию, нарушение липидного обмена, ожирение. Определенные надежды возлагаются на разработку средств, стимулирующих выработку

адипонектина либо способных повышать его уровень, но эти исследования находятся на доклинической фазе, поэтому появление таких препаратов в ближайшие 5 лет маловероятно.

— **Нужны ли, по Вашему мнению, перемены в подходах к образованию врачей, в частности в области лечения ожирения?**

— Безусловно, мы должны на разных, особенно на междисциплинарных, мероприятиях для врачей рассказывать о современных подходах к лечению ожирения. Европейцы и североамериканцы в работах 15-летней давности уже писали о том, что для ведения больного с индексом массы тела выше 30 кг/м² необходимы усилия как минимум пяти специалистов разного профиля. Соответственно мы должны создать условия, при которых пациента с ожирением не будет лечить только терапевт или только эндокринолог. Такому больному требуется помощь других врачей, например кардиолога, гастроэнтеролога, невропатолога (при эректильной дисфункции), гинеколога-эндокринолога (при синдроме поликистозных яичников).

Необходимо разъяснять врачам, что ожирение — колоссальная проблема, которая приводит не только к сердечно-сосудистым заболеваниям, но и к онкологическим, диабетическим рискам. До них следует донести понимание необходимости назначения рекомендаций по ведению здорового образа жизни. Врач должен подобрать для пациента индивидуальную диету, рассчитать физические нагрузки. Ему следует знать о тех новых препаратах, которые, помимо основных задач (снижения уровня глюкозы в крови), могут решать другие проблемы у мультиморбидного больного с ожирением. Это так называемая многоцелевая моно- или олигофармакотерапия.

— **Что бы Вы пожелали своим коллегам?**

— Быть, прежде всего, здоровыми. Известное крылатое латинское выражение «Врач, исцели себя сам!» красноречиво говорит о том, что доктор должен быть примером для пациента. И, конечно, желаю вести здоровый образ жизни. Рассказы тучного доктора о вреде ожирения вызовут только иронию у больного.

Специально для *Доктор.Ру*
Шемчук И.В.



Влияние эмпаглифлозина на сосудистый возраст и ключевые факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

С.В. Недогода, Р.В. Палашкин, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк, Е.В. Чумачек, В.О. Смирнова, Е.А. Попова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования: оценить возможности ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозина в достижении ангиопротекции у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, ранее получавших монотерапию метформинем.

Дизайн: открытое исследование.

Материалы и методы. В 24-недельное исследование вошли 50 пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа. У них оценивали влияние эмпаглифлозина на показатели сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, лабораторные показатели, сосудистый возраст по алгоритму SCORE.

Результаты. После интенсификации терапии эмпаглифлозином целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) достигли 88% пациентов. Уменьшились антропометрические показатели (масса тела — на 3,65%, окружность талии — на 1,93%, индекс массы тела — на 3,8%; $p < 0,05$ для всех показателей), уровни лабораторных маркеров сосудистого старения (HbA1c — на 10,13%, общего холестерина — на 8%, липопротеинов низкой плотности — на 7,6%, лептина — на 17,8%, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance — на 24,13%, высокочувствительного С-реактивного белка — на 34,77%, $p < 0,05$ для всех показателей). Значимо снизились параметры сосудистой жесткости (скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке — на 8,88%) и центральной гемодинамики (индекс аугментации — на 6,55%, центральное пульсовое давление — на 7,8%). Однако прием эмпаглифлозина статистически значимо не влияет на сосудистый возраст по алгоритму SCORE, так как показатели метаболизма глюкозы и наличия/отсутствия СД 2 типа не учитываются в данном алгоритме, что является одним из серьезных ограничений его использования.

Заключение. Добавление эмпаглифлозина к терапии СД 2 типа у пациентов с нецелевым уровнем HbA1c способствует его коррекции, обеспечивает эффективную ангиопротекцию.

Ключевые слова: сахарный диабет, скорость пульсовой волны, раннее сосудистое старение, центральное артериальное давление, индекс аугментации, эмпаглифлозин, адипокины.

Для цитирования: Недогода С.В., Палашкин Р.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Чумачек Е.В., Смирнова В.О., Попова Е.А. Влияние эмпаглифлозина на сосудистый возраст и ключевые факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-6-11



The Influence of Empagliflozin on Vascular Age and Key Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

S.V. Nedogoda, R.V. Palashkin, I.N. Barykina, A.S. Salasyuk, E.V. Chumachek, V.O. Smirnova, E.A. Popova

Volgograd State Medical University, Russian Ministry of Health

Study Objective: To assess the potential angioprotective effects of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients previously treated with metformin only.

Study Design: This was an open-label study.

Materials and Methods: Fifty patients with metabolic syndrome and T2DM took part in a 24-week study. The effects of empagliflozin on vascular stiffness, central hemodynamics, laboratory parameters, and vascular age, calculated using the SCORE scale, were assessed in these patients.

Study Results: After the treatment regimen was fortified with empagliflozin, the target glycosylated hemoglobin (HbA1c) level was achieved in 88% of the patients. A number of parameters were reduced, including anthropometric measurements (body weight by 3.65%, waist circumference by 1.93%, body mass index by 3.8%; $p < 0.05$ for all parameters) and laboratory markers of vascular ageing (HbA1c by 10.13%, total cholesterol by 8%, low-density lipoprotein cholesterol by 7.6%, leptin by 17.8%, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance by 24.13%, and high-sensitivity C-reactive protein by 34.77%; $p < 0.05$ for all parameters). There was a significant reduction in the parameters of vascular stiffness (carotid-femoral pulse wave velocity by 8.88%) and central hemodynamics (augmentation index by 6.55% and central pulse pressure by 7.8%). Empagliflozin, however, does not significantly change vascular age calculated using the SCORE scale, because glucose metabolism parameters and T2DM status are not used in this scale, which is one of its major limitations.

Conclusion: In T2DM patients who have not achieved target HbA1c levels, empagliflozin as an additional therapy improves HbA1c levels and provides good angioprotection.

Keywords: diabetes mellitus, pulse wave velocity, early vascular ageing, central blood pressure, augmentation index, empagliflozin, adipokines.

For reference: Nedogoda S.V., Palashkin R.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S., Chumachek E.V., Smirnova V.O., Popova E.A. The Influence of Empagliflozin on Vascular Age and Key Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Doctor.Ru. 2018; 8(152): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-6-11

Барыкина Ирина Николаевна — к. м. н., доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400001, г. Волгоград, ул. Циолковского, д. 1. E-mail: irinbarykin@yandex.ru

Недогода Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400001, г. Волгоград, ул. Циолковского, д. 1. E-mail: nedogodasv@rambler.ru

(Окончание на с. 7.)

Старение сосудов — процесс, связанный с увеличением артериальной жесткости и ремоделированием сосудов, маркером которых является увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [1, 2]. При каждом возрастании СРПВ на 1 м/с риск всех сердечно-сосудистых событий, включая смерть, увеличивается на 14–15% [3].

Процесс нормального сосудистого старения может быть ускорен кумулятивным воздействием различных факторов, которые повреждают артериальную стенку, имеет значение и время их воздействия [4, 5]. Это отразилось в создании концепции синдрома раннего сосудистого старения, которая формируется вокруг накапливающихся данных о сосудистой жесткости как о суррогатной конечной точке и независимом предикторе общей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [6–8].

Эпидемиологические исследования говорят о широком распространении синдрома раннего сосудистого старения у лиц молодого и среднего возраста [9, 10]. При этом наличие коморбидной патологии, особенно СД 2 типа, является независимым фактором риска раннего старения сосудов, а следовательно, развития сердечно-сосудистых событий. Доказано, что гипергликемия в сочетании с другими классическими факторами риска (АГ, ожирением, дислипидемией) ускоряет увеличение сосудистой жесткости и сосудистое старение в любом возрасте [11]. Так, взрослые пациенты с СД в 2–4 раза чаще страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями [12]. В большом популяционном ретроспективном исследовании пациенты с СД были отнесены в группу высокого сердечно-сосудистого риска на 15 лет раньше, чем участники без СД [13].

Связанные с СД патологические изменения, которые обеспечивают функциональный и структурный фон клинических событий, включают эндотелиальную дисфункцию, утолщение и повышение жесткости стенок артерий, а также образование сложных и нестабильных атеросклеротических бляшек. В исследовании MDC [14] были выявлены более высокие уровни сосудистой жесткости у пациентов с СД или у лиц с впервые выявленным СД по сравнению с группой без него.

В 1998 г. британское проспективное исследование убедительно продемонстрировало роль гликемического контроля в коррекции микрососудистых осложнений СД 2 типа [15]. На основании результатов исследования сформулирован алгоритм, направленный на достижение нормогликемии путем поэтапного назначения все более сильнодействующих препаратов и их комбинаций. Однако крупномасштабные исследования (ACCORD, ADVANCE и VADT) показали неэффективность глюкозоцентрической модели коррекции сосудистых осложнений и увеличения продолжительности жизни пациентов [16–18].

Таким образом, алгоритмы, направленные исключительно на гликемический контроль, не способны повлиять на распространение и прогноз СД 2 типа. На смену глюкозоцентрической модели терапии постепенно приходит гравитационная концепция, основанная на необходимости

первостепенной терапии ожирения при СД 2 типа [19, 20]. Использование гравитационной концепции в клинической практике предполагает достижение следующих целей: нормализовать ИМТ у всех пациентов (или по крайней мере строго избегать возрастания ИМТ); использовать антигипергликемические, а не гипогликемизирующие препараты.

В настоящее время большое внимание привлекает новейший класс пероральных сахароснижающих препаратов для лечения СД 2 типа — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2). Механизм действия данного класса основан на ингибировании белка SGLT2, ответственного за реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, где происходит 90% реабсорбции глюкозы. При ингибировании этого белка возникает искусственная глюкозурия, что и обеспечивает гипогликемический эффект. Ингибиторы SGLT2 — единственный класс сахароснижающих препаратов, обладающий инсулин-независимым механизмом действия, что дает возможность эффективно сочетать их с другими сахароснижающими препаратами. Ингибиторы SGLT2 столь же эффективны, как и другие антидиабетические средства, в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [15], при этом их использование позволяет контролировать и гликемию, и массу тела [21–23].

На данный момент среди всех сахароснижающих препаратов, а не только ингибиторов SGLT2, первым и единственным препаратом для лечения СД, одобренным для снижения сердечно-сосудистой смертности, признан эмпаглифлозин. По результатам исследования EMPA-REG OUTCOME, прием эмпаглифлозина статистически значимо уменьшил сердечно-сосудистую (на 38%) и общую (на 32%) смертность. Кроме того, количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности сократилось на 35% [24]. В течение всего периода исследования с приемом эмпаглифлозина было ассоциировано снижение массы тела, окружности талии, уровня мочевой кислоты, систолического АД (САД) по сравнению с плацебо без увеличения ЧСС, однако с незначительным, но статистически значимым увеличением фракции ЛПВП.

Исследователи предполагают, что кардиоваскулярные преимущества эмпаглифлозина многомерны и, возможно, связаны с изменением сосудистой жесткости, улучшением кардиоренальных эффектов и функции сердца, уменьшением альбуминурии, уровня мочевой кислоты, а также установленным воздействием на уровень глюкозы, массу тела, висцеральный жир и АД. Эти выводы подтверждены тем, что эмпаглифлозин действительно оказывает благоприятное влияние на маркеры сосудистой жесткости и резистентности сосудов: пульсовое давление, среднее дневное давление и кардиоваскулярный продукт (рассчитывается по формуле: кардиоваскулярный продукт = ЧСС × САД; используется для определения нагрузки на миокард) [25].

Вышеперечисленные данные нашли отражение в обновленном 8-м выпуске Алгоритмов специализированной меди-

Палашкин Роман Витальевич — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400001, г. Волгоград, ул. Циолковского, д. 1. E-mail: oldgodlor@yandex.ru

Попова Екатерина Андреевна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400001, г. Волгоград, ул. Циолковского, д. 1. E-mail: cutting_saw@mail.ru

Саласюк Алла Сергеевна — к. м. н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400001, г. Волгоград, ул. Циолковского, д. 1. E-mail: solarheart7@gmail.com

Смирнова Виктория Олеговна — ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400001, г. Волгоград, ул. Циолковского, д. 1. E-mail: Zasabird@inbox.ru

Чумачек Елена Валерьевна — к. м. н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400001, г. Волгоград, ул. Циолковского, д. 1. E-mail: elena-chumachek@yandex.ru

(Окончание. Начало см. на с. 6.)

цинской помощи больным сахарным диабетом [26], в котором впервые была опубликована таблица «Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы», созданная для того, чтобы облегчить специалисту подход к лечению больных СД 2 типа, сочетающимся с другими клиническими проблемами, например подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием, хронической болезнью почек, ожирением.

Тем не менее до сих пор нет данных о влиянии эмпаглифлозина на основную детерминанту сосудистого старения — СРПВ.

Цель данного исследования: оценить возможности эмпаглифлозина в достижении ангиопротекции у пациентов с СД 2 типа, ранее получавших монотерапию метформином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2016–2018 гг. В исследование включены 50 пациентов (22 мужчины и 28 женщин, средний возраст — 56,4 ± 10,2 года) с метаболическим синдромом (МС) (International Diabetes Federation, 2005) и СД 2 типа, находившиеся на монотерапии метформином не менее 6 месяцев, но не достигшие целевого уровня HbA1c (на момент включения > 7,5%, но < 9%). Сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, у всех участников был более чем на 3 года больше паспортного.

Включенным в исследование пациентам на 24 недели был назначен эмпаглифлозин в дозе 25 мг 1 раз в сутки. Данная дозировка оставалась стандартной для всех больных вплоть до конца исследования. Пациенты продолжали получать назначенную ранее гипотензивную, гиполипиде-

мическую терапию на протяжении всего исследования без ее коррекции.

Исходно и после курсовой терапии проводились физикальное обследование всех участников с определением содержания жировой ткани (импедансный метод), исследование сосудистой эластичности (оценка СПВ, поток-зависимой вазодилатации; аппланационная тонометрия с определением индекса аугментации (ИА), центрального пульсового давления (цПД) и центрального САД), УЗИ брахиоцефальных артерий (с определением толщины интима-медиа (ТИМ) каротидной артерии, мм) и лабораторное обследование (оценка индекса инсулинорезистентности (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR), уровней HbA1c, провоспалительных маркеров (вчСРБ) и адипокинов (лептина), трансаминаз (АЛТ, АСТ), креатинина с измерением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также общий анализ мочи).

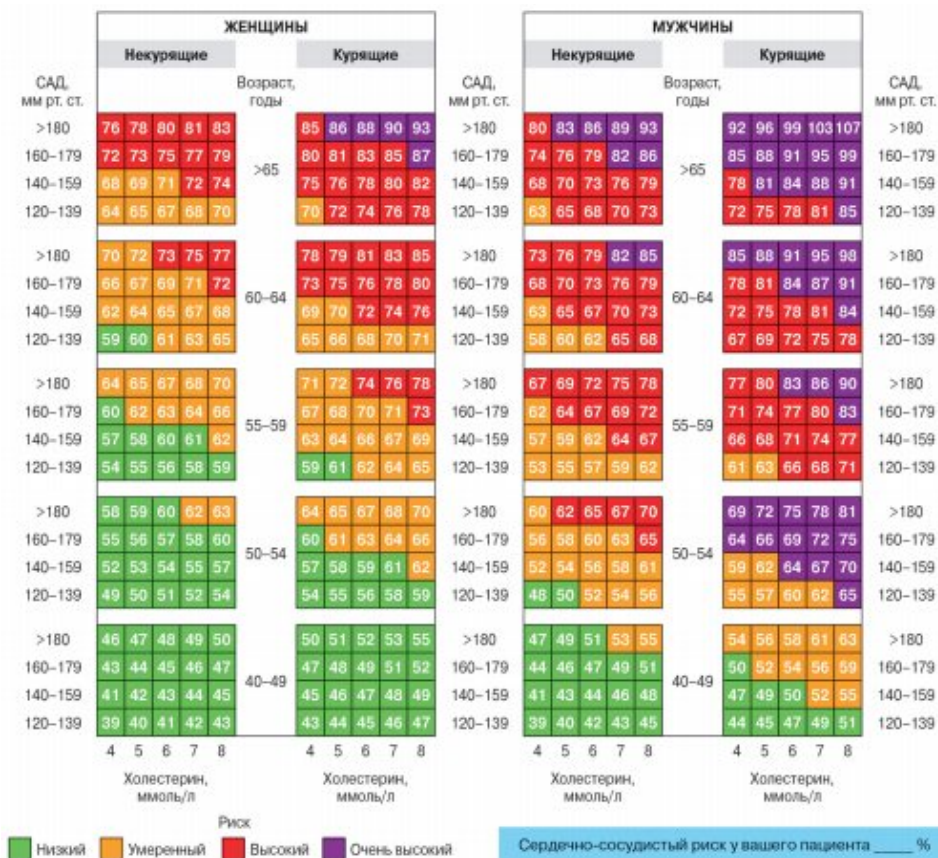
Все лабораторные показатели, уровень офисного САД, ЭКГ, биоимпедансометрия, а также физикальные данные отслеживались на 4-й, 12-й и 24-й неделях исследования. Другие инструментальные исследования проводили только исходно и спустя 24 недели.

СПВ измеряли с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование, аналогичные таковым в исследовании Complior), которое автоматически рассчитывало СПВ. ИА и центральное давление в аорте определяли на приборе SphygmoCor. Эндотелиальную функцию оценивали посредством измерения скорости поток-зависимой вазодилатации на плечевой артерии на аппарате Aloka ProSound a7.

Сосудистый возраст рассчитывали с помощью таблиц SCORE (рис.) [27].

Уровень лептина в сыворотке измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы

Рис. Таблицы для определения сосудистого возраста [27]



Mediagnost «Лептин, высокочувствительный (0,05–5 нг/мл)», уровень инсулина плазмы — также с помощью иммуноферментного анализа (Insulin ELISA, Mercodia AB, Швеция).

Индекс HOMA-IR рассчитывали по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Содержание СРБ оценивали с помощью иммунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELISA, Biomerica, США).

Пациенты не имели в анамнезе указаний на другие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, а также сердечно-сосудистые осложнения и ассоциированные клинические состояния. Лабораторно-инструментальное исследование на этапе скрининга также не выявило у них манифестацию клинической патологии.

В исследование не включались лица, имевшие СКФ < 45 мл/мин на 1,73 м², редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозную мальабсорбцию), а также другие противопоказания к приему эмпаглифлозина, указанные в инструкции по его применению.

Всем включенным в исследование пациентам назначалась гипокалорийная диета с ограничением употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров (1200–1800 ккал/сутки, расчет суточной калорийности рациона проводился по формуле, рекомендованной ВОЗ (1998), для каждого пациента индивидуально), также были даны рекомендации по расширению объема физической активности (ходьба по 30–45 мин ежедневно).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна — Уитни. Для качественных признаков применяли либо точный критерий Фишера, либо тест χ^2 , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента.

Ограничение исследования

Дизайн настоящего исследования не предполагал наличие контрольной группы/группы сравнения, что может повлиять на интерпретацию результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *таблице 1* показана динамика массы тела, окружности талии, ИМТ, содержания общей жировой ткани и висцерального жира при добавлении к терапии эмпаглифлозина.

Как видно из данных *таблицы 1*, эмпаглифлозин при добавлении к терапии метформином оказывает значимое ($p < 0,05$) положительное влияние на антропометрические показатели. Наибольшие изменения наблюдались по содержанию висцерального жира (–3,9%).

В *таблице 2* представлена динамика биохимических показателей крови после добавления к терапии эмпаглифлозина.

При анализе полученных результатов зафиксировано выраженное статистически значимое ($p < 0,05$) положительное влияние эмпаглифлозина на биохимические маркеры сосудистого старения [28, 29]. Наиболее существенным следует счи-

тать положительное воздействие эмпаглифлозина на уровни HbA1c, маркеров хронического неспецифического воспаления (вЧСРБ) и инсулинорезистентности (лептин, HOMA-IR). Следует отметить, что у 88% пациентов через 6 месяцев приема эмпаглифлозина был достигнут уровень HbA1c менее 7,5%.

В *таблице 3* показана динамика офисного САД, ЧСС, ключевых показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, а также сосудистого возраста после добавления к терапии эмпаглифлозина.

Офисное САД, ЧСС и ТИМ через 24 недели после добавления к терапии эмпаглифлозина статистически значимо не изменились. Наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) сни-

Таблица 1

Динамика антропометрических показателей при добавлении к терапии эмпаглифлозина, $M \pm m$

Показатели	Исходно	Через 24 недели	Δ %
Масса тела, кг	101,45 ± 11,4*	97,75 ± 10,5**	–3,7
Окружность талии, см	109,62 ± 9,3*	107,50 ± 8,8**	–1,9
Индекс массы тела, кг/м ²	34,21 ± 2,6*	32,90 ± 2,0**	–3,8
Процент общей жировой ткани	37,90 ± 7,8*	36,97 ± 6,4**	–2,5
Процент висцерального жира	16,00 ± 4,2*	15,37 ± 4,7**	–3,9

* Здесь и в *таблицах 2, 3*: отклонения от нормы статистически значимы ($p < 0,05$).

** Здесь и в *таблицах 2–4*: отличия от исходных показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика уровней биохимических маркеров сосудистого старения при добавлении к терапии эмпаглифлозина, $M \pm m$

Показатели	Исходно	Через 24 недели	Δ %
Гликированный гемоглобин, %	7,9 ± 0,37*	7,1 ± 0,52**	–10,13
Общий холестерин, ммоль/л	4,62 ± 1,5*	4,25 ± 0,5**	–8,00
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,37 ± 0,50	2,19 ± 0,60**	–7,60
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	0,92 ± 0,26*	0,99 ± 0,20**	+7,60
Лептин, нг/мл	18,40 ± 4,4*	15,12 ± 3,4**	–17,80
Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, мкЕД/мл	6,38 ± 2,5*	4,84 ± 1,6**	–24,13
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	3,25 ± 1,1*	2,12 ± 0,8**	–34,77

жение СРПВ на каротидно-феморальном участке (СРПВкф) и показателей центральной гемодинамики — цПД и ИА.

При анализе безопасности приема эмпаглифлозина отмечено, что исследование завершили все участники, ни у одного из них не зафиксированы побочные явления. Более того, для оценки безопасности приема эмпаглифлозина на каждом визите у пациентов оценивался общий анализ мочи, в котором не было статистически значимых отклонений ни у одного из участников. Динамика показателей общего анализа мочи после начала приема эмпаглифлозина отражена в *таблице 4*.

Проведенное исследование подтвердило, что на фоне приема эмпаглифлозина возникает статистически значимая ($p < 0,05$) глюкозурия (+544,57%), что обусловлено механизмом действия исследуемого препарата. Но возрастающая глюкозурия не приводит к учащению эпизодов инфекций мочевыводящих путей (по признакам статистически незначимых изменений в содержании лейкоцитов и белка в разовой порции утренней мочи).

Таблица 3

Динамика показателей офисного артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, $M \pm m$

Показатели	Исходно	Через 24 недели	Δ %
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	138,3 ± 12,9	135,7 ± 10,4	-1,90
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	89,3 ± 9,8	87,6 ± 9,3	-2,01
ЧСС, уд/мин	67,14 ± 11,1	67,60 ± 10,8	+0,68
Скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке, м/с	12,38 ± 1,2*	11,28 ± 1,0**	-8,88
Индекс аугментации, %	29,0 ± 7,8	27,1 ± 6,4**	-6,55
Центральное пульсовое давление, мм рт. ст.	37,2 ± 7,2	34,3 ± 7,4**	-7,80
Интима-медиа, мм	1,04 ± 0,12	1,01 ± 0,09	-2,88
Сосудистый возраст (SCORE), годы	59,31 ± 8,3*	57,28 ± 7,2	-3,42

Таблица 4

Динамика показателей общего анализа мочи на фоне приема эмпаглифлозина, $M \pm m$

Показатели	Исходно		Через 24 недели		Δ %
	min	max	min	max	
pH	6,1 ± 0,4		5,9 ± 0,3		-3,28
Глюкоза, ммоль/л	8,3 ± 2,25		53,5 ± 14,13**		+544,58
Лейкоциты, количество в поле зрения	2 ± 1	5,37 ± 2,40	2 ± 1	4,90 ± 0,83	-8,75
	0,055 ± 0,019		0,064 ± 0,031		

При оценке безопасности/переносимости эмпаглифлозина обращали внимание также на показатели креатинина сыворотки/СКФ. Статистически значимых изменений данных показателей у наших пациентов не было.

Влияние различных факторов сердечно-сосудистого риска на сосудистое старение и значение полученных результатов

Многомерный регрессионный анализ показал, что у пациентов с СД 2 типа, включенных в настоящее исследование, СРПВкф, цПД, ИА, САД, общий холестерин (ОХ), ЛПВП и ИМТ являются независимыми детерминантами сосудистого возраста, рассчитанного по алгоритму SCORE, причем с ЛПВП данная связь обратная, с остальными параметрами — прямая.

При этом в разные возрастные периоды компоненты МС имеют различный удельный вес в формировании раннего сосудистого старения. Так, у мужчин с СД 2 типа в возрасте от 40 до 49 лет основными предикторами повышения сосудистого возраста являются АГ, ожирение и гиперлипидемия (ОХ) в равной степени; у женщин — только АГ и гиперлипидемия (ОХ). У мужчин в возрасте от 50 до 54 лет свою роль сохраняют ожирение и дислипидемия (ОХ, ЛПВП), при этом роль АГ становится менее значимой; у женщин сохраняется влияние АГ и дислипидемии (ОХ, ЛПВП).

У мужчин с МС в возрасте от 55 до 59 лет основной вклад в повышение сосудистого возраста вносит дислипидемия (ОХ, ЛПВП), при этом влияние ожирения становится менее выраженным, а АГ — исчезает; у женщин сохраняется роль АГ и дислипидемии (ОХ, ЛПВП), но последняя вносит больший вклад.

В возрасте от 60 до 64 лет при МС ключевое значение в повышение сосудистого возраста у мужчин имеет дислипидемия (ОХ, ЛПВП), однако значимое влияние АГ и ожирения не обнаруживается; у женщин сохраняется роль дислипидемии (ОХ, ЛПВП), а роль АГ продолжает уменьшаться.

Как у мужчин, так и у женщин с МС старше 65 лет ключевой детерминантой раннего сосудистого старения становится дислипидемия (ОХ, ЛПВП).

Стоит отметить, что корреляционная связь между САД и СРПВкф была наиболее сильной у пациентов с МС в возрасте от 40 до 49 лет, а затем с увеличением паспортного возраста уменьшалась. Однако связь между САД и параметрами центральной гемодинамики (цПД и ИА) усиливалась с возрастом, особенно после 50 лет. Сила корреляционной связи между уровнем ОХ и СРПВкф, ИА и цПД возрастала в период от 40 до 59 лет, а после 60 лет постепенно снижалась.

Сила обратной корреляционной связи между уровнем ЛПВП и СРПВкф, ИА и цПД росла с увеличением паспортного возраста. Наиболее сильная корреляционная связь между ИМТ и СРПВкф зарегистрирована у мужчин в возрасте от 40 до 49 лет.

У женщин и мужчин других возрастных групп корреляция между ИМТ и СРПВкф, цПД и ИА была относительно равной, но ниже, чем у мужчин в возрасте от 40 до 49 лет. Сильная корреляционная связь между сосудистым возрастом, рассчитанным по алгоритму SCORE, и СРПВкф прослеживалась во всех возрастных группах. Однако корреляция между сосудистым возрастом и ИА, цПД увеличивалась с паспортным возрастом, достигнув максимальной силы у лиц старше 65 лет.

Таким образом, в возрасте до 65 лет при МС определяющими сосудистую жесткость и раннее сосудистое старение выступают потенциально модифицируемые метаболические факторы риска (в первую очередь, ожирение и дислипидемия) и АГ. Фактор возраста (паспортного) ожидаемо

наиболее весомый вклад в формирование сосудистой жесткости вносит у пациентов старшей возрастной группы (более 60 лет), но при сохранении значимого влияния ожирения и АГ. Значит, превентивными механизмами предотвращения раннего сосудистого старения при СД 2 типа следует считать антигипертензивную и гиполипидемическую терапию, а также применение гиполипидемических препаратов, оказывающих плейотропное влияние на классические сердечно-сосудистые факторы риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление эмпаглифлозина к терапии СД 2 типа у пациентов с нецелевым уровнем HbA1c помогает его снизить,

обеспечивает эффективную ангиопротекцию, а именно улучшение показателей эластичности сосудов как основного критерия раннего сосудистого старения. Однако прием эмпаглифлозина статистически значимо не влияет на сосудистый возраст по алгоритму SCORE, так как показатели метаболизма глюкозы и наличия/отсутствия СД 2 типа не учитываются в данном алгоритме, что является одним из серьезных ограничений его использования.

Добавление эмпаглифлозина к терапии СД 2 типа также способствует коррекции основных факторов сердечно-сосудистого риска, а именно выраженности ожирения, атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности и неинфекционного малоинтенсивного воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

- Nilsson P. Early vascular aging syndrome: background and proposed definitions. *Clin. Invest.* 2011; 1(11): 1523–31. DOI: 10.4155/CLI.11.141
- Kotsis V., Stabouli S., Karafilis I., Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J. Hypertens.* 2011; 29(10): 1847–53. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834a4d9f
- Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(13): 1318–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
- Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Aboyans V., Brodmann M., Cifková R., Cosentino F. et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015; 241(2): 507–32. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007
- Nilsson P.M. Early vascular ageing — a concept in development. *Eur. Endocrinol.* 2015; 11(1): 26. DOI: 10.17925/EE.2015.11.01.26
- Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C., May M., Anderson S.G., Benjamin E.J. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(7): 636–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063
- Nilsson P.M. Vascular age: how can it be determined? What are its clinical applications? *Medicographia.* 2015; 37(4): 454–60.
- Guimaraes Cunha P., Boutouyrie P., Nilsson P.M., Laurent S. Early vascular ageing (EVA): definitions and clinical applicability. *Curr. Hypertens. Rev.* 2017; 13(1): 8–15. DOI: 10.2174/1573402113666170413094319
- Mourad J., Michault A., Le Jeune S., Lopez-Sublet M., Le Clesiau H. Evaluation of vascular age and its contributors in the general population: Pp. 19.238. *J. Hypertens.* 2010; 28: e320.
- Botto F., Obregon S., Di Leva A., Koretzky M., Forcada P., Brandani L. et al. Elevated prevalence of early vascular aging in young adults in Latin America: a call for action? OPTIMO study results. *J. Hum. Hypertens.* 2018; 32(3): 219–27.
- Scuteri A., Cunha P.G., Rosei E.A., Badariere J., Bekaert S., Cockcroft J.R. et al. Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: a cross-countries study. *Atherosclerosis.* 2014; 233(2): 654–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.041
- Kannl W., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation.* 1979; 59(1): 8–13.
- Booth G.L., Kapral M.K., Fung K., Tu J.V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006; 368(9529): 29–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68967-8
- Gottsäter M., Östling G., Persson M., Engström G., Melander O., Nilsson P.M. Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: the Malmö Diet and Cancer study. *J. Hypertens.* 2015; 33(5): 957–65. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000520
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998; 352(9131): 854–65.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr., Bigger J.T. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(24): 2545–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
- ADVANCE Collaborative Group; Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(24): 2560–72. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
- Ismail-Beigi F., Moghissi E. Glycemia management and cardiovascular risk in type 2 diabetes: an evolving perspective. *Endocr. Pract.* 2008; 14(5): 639–43. DOI: 10.4158/EP.14.5.639
- Филлипов Ю.И. Стратегии лечения сахарного диабета 2 типа: почему мы не видим «Слона в посудной лавке»? *Сахарный диабет.* 2016; 19(4): 341–9. [Filippov Yu.I. Strategii lecheniya sakharnogo diabeta 2 tipa: pochemu my ne vidim "Slona v posudnoi lavke"? *Sakharnyi diabet.* 2016; 19(4): 341–9. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM7077
- Шмяэль Л., Филлипов Ю.И., Горельшев А.С. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию. *Сахарный диабет.* 2013; 58: 91–102. [Shmyuel' L., Filippov, Yu.I., Gorelyshev, A.S. *Sakharnyi diabet 2 tipa: vremya izmenit' kontseptsiyu.* *Sakharnyi diabet.* 2013; 58: 91–102. (in Russian)]
- Neeland I.J., McGuire D.K., Chilton R., Crowe S., Lund S.S., Woerle H.J. et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2016; 13(2): 119–26. DOI: 10.1177/1479164115616901
- Xu L., Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte.* 2018. 7(2): 121–8. DOI: 10.1080/21623945.2017.1413516
- Xu L., Nagata N., Nagashimada M., Zhuge F., Ni Y., Chen G. et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBioMedicine.* 2017; 20: 137–49. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.05.028
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(22): 2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
- Chilton R., Tikkanen I., Cannon C.P., Crowe S., Woerle H.J., Broedl U.C. et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17(12): 1180–93. DOI: 10.1111/dom.12572
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2017; 20(15): 1–112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., red. *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom.* *Sakharnyi diabet.* 2017; 20(15): 1–112. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM2017158
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Оценка риска осложнений при артериальной гипертензии и сосудистый возраст: новые инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2015; 2: 18–24. [Karpov Ju.A., Sorokin E.V. *Ocenka riska oslozhnenij pri arterial'noj gipertonii i sosudistyj vozrast: novye instrumenty dlja povyshenija kachestva lechenija i uluchshenija vzaimoponimaniya vracha i bol'nogo.* *Atmosfera. Novosti kardiologii.* 2015; 2: 18–24. (in Russian)]
- Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. *Методы оценки сосудистого возраста. Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2014; 13(5): 74–82. [Drapkina O.M., Mandzhieva B.A. *Sosudistyj vozrast. Mehanizmy starenija sosudistoj stenki. Metody ocenki sosudistogo vozrasta. Kardiovask. terapija i profilaktika.* 2014; 13(5): 74–82. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-5-74-82
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANTAGE. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2015; 3: 2–10. [Karpov Ju.A., Sorokin E.V. *Vlijanie kombinirovannoj gipotenzivnoj terapii na risk serdechno-sosudistykh oslozhnenij i sosudistyj vozrast: rezul'taty mnogocentrovogo otkrytogo issledovaniya ADVANTAGE.* *Atmosfera. Novosti kardiologii.* 2015; 3: 2–10. (in Russian)] D



Взаимосвязь толщины эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани и адипокиново-цитокинового профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия висцерального ожирения

О.В. Груздева¹, Д.А. Бородкина², О.Е. Акбашева³, Ю.А. Дылева¹, Е.Г. Учасова¹, Н.К. Брель¹, А.Н. Коков¹, В.Н. Каретникова¹, В.В. Кашталап¹, О.Л. Барбараш¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

² ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

Цель исследования: изучение взаимосвязи толщины эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной (ПВЖТ) жировой ткани и адипокиново-цитокинового профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия висцерального ожирения (ВО).

Дизайн: контролируемое рандомизированное одномоментное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 84 пациента с ИБС. ВО установлено методом компьютерной томографии. По факту наличия ВО пациенты поделены на две группы. Проводилось определение показателей углеводного и липидного обмена, адипокинового и провоспалительного статусов в сыворотке крови.

Результаты. У пациентов с ВО накопление жира в эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах было более выражено, чем у больных без ВО, а концентрация лептина находилась в отрицательной корреляционной зависимости от толщины ЭЖТ левого и правого желудочка, толщины ЭЖТ и индекса свободного лептина (FLI) как в госпитальном периоде, так и через год после инфаркта миокарда. Выявлено наличие прямой связи между объемом ПВЖТ аорты брюшного отдела и уровнями лептина, свободных жирных кислот, а также FLI. При обследовании коронарных сосудов было отмечено наличие прямой зависимости между толщиной жировой ткани ствола левой коронарной артерии и содержанием фактора некроза опухоли α и между толщиной жировой ткани огибающей артерии и уровнем глюкозы. У пациентов без ВО данные зависимости не выявлены.

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать увеличение толщины ЭЖТ и ПВЖТ как самостоятельный маркер риска сердечно-сосудистых заболеваний и возможную модель для оценки эффективности медикаментозного воздействия.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань, периваскулярная жировая ткань, висцеральная жировая ткань, адипокины, маркеры воспаления.

Для цитирования: Груздева О.В., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Брель Н.К., Коков А.Н., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Взаимосвязь толщины эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани и адипокиново-цитокинового профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия висцерального ожирения // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 12–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-12-19



The Relationship Between Epicardial and Perivascular Adipose Tissue Thickness and Adipokine-Cytokine Profile in Ischemic Heart Disease Patients with and without Visceral Obesity

O.V. Gruzdeva¹, D.A. Borodkina², O.E. Akbasheva³, Yu.A. Dyleva¹, E.G. Uchasova¹, N.K. Brel¹, A.N. Kokov¹, V.N. Karetnikova¹, V.V. Kashthalap¹, O.L. Barbarash¹

¹ Research Institute for Complex Issues in Cardiovascular Disease, Kemerovo

² S.V. Belyayev Kemerovo Regional Clinical Hospital

³ Siberian State Medical University, Russian Ministry of Health, Tomsk

Study Objective: To investigate the relationship between epicardial and perivascular adipose tissue thickness and adipokine-cytokine profile in ischemic heart disease (IHD) patients with and without visceral obesity (VO).

Study Design: This was a controlled, randomized, cross-sectional study.

Materials and Methods: Eighty-four IHD patients were examined. Visceral obesity was diagnosed by computed tomography. The patients were divided into two groups, one made up of patients with VO and the other of those without it. Carbohydrate and lipid metabolism parameters, serum adipokine profile, and serum inflammatory profile were measured.

Study Results: In patients with VO, adipose tissue accumulation in the epicardial and perivascular adipocytes was more significant than in patients without VO. In patients with VO, there was a negative correlation between leptin concentrations, on the one hand, and,

Акбашева Ольга Евгеньевна — д. м. н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: akbashoe@yandex.ru

Барбараш Ольга Леонидовна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: olb61@mail.ru

(Окончание на с. 13.)

on the other, epicardial adipose tissue (EAT) thickness in the left and right ventricles, EAT thickness, and the free leptin index (FLI), both during hospitalization and one year after a myocardial infarction. The study showed that the amount of perivascular adipose tissue (PVAT) in the abdominal aorta was directly correlated with leptin and free fatty acid levels, and with the FLI. Examination of the coronary arteries revealed a direct correlation between adipose tissue thickness in the left main coronary artery and tumor necrosis factor- α (TNF- α), and between adipose tissue thickness in the left circumflex artery and glucose levels. These correlations were not observed in patients without VO.

Conclusion: The study data suggest that increased EAT and PVAT thickness may be viewed as independent risk factors for cardiovascular disease and as a potential model for assessing the effectiveness of medication therapy.

Keywords: epicardial adipose tissue, perivascular adipose tissue, visceral adipose tissue, adipokines, inflammatory markers.

For reference: Gruzdeva O.V., Borodkina D.A., Akbasheva O.E., Dyleva Yu.A., Uchasova E.G., Brel N.K., Kokov A.N., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. The Relationship Between Epicardial and Perivascular Adipose Tissue Thickness and Adipokine-Cytokine Profile in Ischemic Heart Disease Patients with and without Visceral Obesity. Doctor.Ru. 2018; 8(152): 12–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-12-19

Ожирение — быстро распространяющаяся проблема, которая становится эпидемией мирового масштаба, затрагивая как детей, так и взрослых [1, 2]. Это состояние формируется в результате аномальных или чрезмерных жировых отложений, наносящих вред здоровью [3]. Важным фактором для понимания влияния на сердечно-сосудистую систему увеличенной массы жировой ткани (ЖТ) стало признание того факта, что адипоциты являются эндокринными и паракринными детерминантами сосудистой функции. При ожирении ЖТ может стать дисфункциональной, что сопровождается эктопическими отложениями жира в других тканях, регулирующими метаболический гомеостаз [4]. Экспансия ЖТ связана с многочисленными местными последствиями, включая активацию процессов воспаления [5], фиброза [6], гипоксию [7], дисрегулируемую секрецию адипокинов [8] и нарушенную функцию митохондрий [9]. На биохимическом уровне дисфункция ЖТ включает аномальный метаболизм глюкозы и липидов, резистентность к инсулину, активацию ренин-ангиотензиновой системы, гиперкоагуляцию, воспаление и эндотелиальную дисфункцию, которые обеспечивают действие механизмов, связывающих ожирение с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Широкое внедрение лучевых методов диагностики позволило классифицировать ожирение на висцеральное (ВО) и подкожное в зависимости от локализации чрезмерных жировых отложений [10]. Множество научных и медицинских данных свидетельствуют, что именно ВО связано с повышенным риском заболеваемости и смертности от ССЗ, в т.ч. с риском инсульта, застойной сердечной недостаточности и инфаркта миокарда [11, 12]. Таким образом, несмотря на схожее строение, региональное расположение жирового депо оказывает существенное влияние на его работу и свойства.

Накопление жира в висцеральной области не является единственным метаболически активным отложением, по меньшей мере еще 6 регионарных депо характеризуются

схожими нарушениями на фоне хронического воспаления. Появляется все больше данных о влиянии ЖТ эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной (ПВЖТ) локализации на риск развития сердечно-сосудистой патологии [13, 14]. Изучение взаимосвязи толщины ЭЖТ и ПВЖТ и адипокиново-цитокинового профиля пациентов с ИБС может иметь существенное значение для прогнозирования течения ССЗ.

Цель исследования: изучение взаимосвязи толщины ЭЖТ и ПВЖТ и адипокиново-цитокинового профиля у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ВО.

Дизайн: контролируемое рандомизированное одномоментное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», руководитель — чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. О.Л. Барбараш, в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось подписанное им информированное согласие на участие в нем.

В период с 2016 по 2017 г. в исследование включены 84 пациента (65 мужчин и 19 женщин) с ИБС в возрасте 58,7 (52,2; 63,5) года, с ИМТ, равным 27,3 (17,1; 39,1) кг/м². Клинико-anamnestическая характеристика участников представлена в *таблице 1*. Больные получали стандартную антиангинальную и антиагрегационную терапию. Критерий включения: подписанное информированное согласие на комплексное обследование и лечение. Критерии исключения: возраст моложе 50 и старше 80 лет, наличие в анамнезе СД, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) более 6,0%, тяжелая

Бородкина Дарья Андреевна — к. м. н., врач-эндокринолог областного центра диабетологии ГАУЗ КО «КОКБ им. С.В. Беляева». 650066, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, д. 22. E-mail: alpheia@mail.ru

Брель Наталья Кирилловна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: brel.n.k@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией исследования гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Дылева Юлия Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории исследования гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: dyleva87@yandex.ru

Каретникова Виктория Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: karevn@kemtcardio.ru

Кашталп Василий Васильевич — д. м. н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: kashvv@kemtcardio.ru

Ковов Александр Николаевич — к. м. н., заведующий лабораторией рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: kokoan@kemtcardio.ru

Учасова Евгения Геннадьевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории исследования гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: evg.uchasova@yandex.ru

(Окончание. Начало см. на с. 12.)

сопутствующая патология: онкологические, инфекционные, психические заболевания, ХОБЛ, болезни соединительной ткани, почечная и гепатоцеллюлярная недостаточность.

Таблица 1

Основные клинико-anamnestические характеристики обследованных больных (n = 84)

Параметры	Абс.	%
<i>Отягощенная наследственность</i>		
По сердечно-сосудистой патологии	52	61,9
По сахарному диабету 2 типа	17	20,2
<i>Данные анамнеза</i>		
Курение	45	53,6
Артериальная гипертензия	83	98,8
Дислипидемия	63	75,0
Клиническая картина стенокардии	67	79,8
Инфаркт миокарда	17	20,2
Мерцательная аритмия	3	3,6
Инсульт	7	8,3
Чрескожное коронарное вмешательство	17	20,2
Аортокоронарное шунтирование	2	2,4
<i>Стадии хронической сердечной недостаточности</i>		
I	23	27,4
IIА-Б	10	11,9
III	0	0
<i>Характеристика распространенности атеросклеротического поражения</i>		
Атеросклероз одной коронарной артерии	16	19,1
Атеросклероз двух коронарных артерий	18	21,4
Атеросклероз трех коронарных артерий	50	59,5
Изолированное поражение коронарных артерий	21	25,0
Поражение нескольких бассейнов со стенозами менее 30%	34	40,5
Поражение нескольких бассейнов со стенозами от 30% до 50%	20	23,8
Поражение нескольких бассейнов со стенозами более 50%	9	10,7
<i>Сопутствующая патология</i>		
Хронический бронхит, ремиссия	9	10,7
Бронхиальная астма	2	2,4
Подагра	2	2,4
Язвенная болезнь в стадии ремиссии	6	7,1
Хронический холецистит, ремиссия	14	16,7
Хронический пиелонефрит, ремиссия	18	21,4
Варикозная болезнь нижних конечностей	19	22,6
<i>Получаемая терапия</i>		
β-адреноблокаторы	84	100,0
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	74	88,1
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	83	98,8
Диуретики	37	44,0
Нитраты	17	20,2
Ацетилсалициловая кислота	84	100,0
Клопидогрел	17	20,2
Статины	63	75,0

У пациентов верифицировали наличие ВО путем измерения площади висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и подкожной жировой ткани (ПЖТ) с помощью МСКТ на компьютерном томографе Siemens Somatom 64 (Siemens, Германия). Критериями ВО являются площадь ВЖТ более 130 см² и коэффициент отношения площади ВЖТ к площади ПЖТ, более или равный 0,4 [9].

Толщину ЭЖТ определяли с помощью МРТ на МР-томографе Exelart Atlas 1.5 (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Измерение толщины ЭЖТ осуществлялось на изображениях, ориентированных по короткой оси сердца. По передней стенке правого желудочка измерялась толщина ЭЖТ в трех точках, далее вычислялось среднее значение (рис. 1). Кроме того, по аналогичной методике измеряли толщину ЭЖТ по задней стенке ЛЖ с последующим вычислением среднего значения (рис. 2).

Определение объема и толщины ПВЖТ различной локализации выполнено методом МСКТ на 64-срезовом томографе Siemens Somatom 64 (Siemens, Германия) со следующими параметрами: толщина среза — 1 мм, матрица изображения — 512 × 512, напряжение на трубке — 120 кВ, сила тока — 100 мА, исследование выполнено с болюсным контрастированием, с последующей количественной оценкой. Объем парааортальной ЖТ на уровне грудной аорты оценивали на уровне бифуркации ствола легочной артерии на 70 ± 1 мм в каудальном направлении; объем брюшного отдела аорты — на уровне L_{II}-L_V позвонков на протяжении 70 ± 1 мм от бифуркации брюшной аорты в краниальном направлении. Кроме того, проводилась оценка толщины паракоронарных сосудов на постконтрастных изображениях на уровне ствола левой коронарной артерии, а также на уровне проксималь-

Рис. 1. Количественная оценка толщины эпикардиальной жировой ткани по передней стенке правого желудочка, а также толщины эпикардиальной жировой ткани по задней стенке левого желудочка. Измерение площади эпикардиальной жировой ткани на уровне венечной борозды. Здесь и далее в статье фото авторов

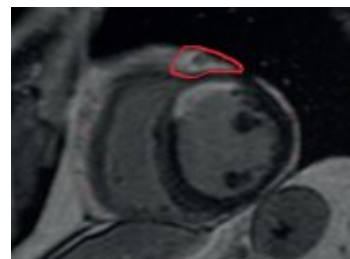
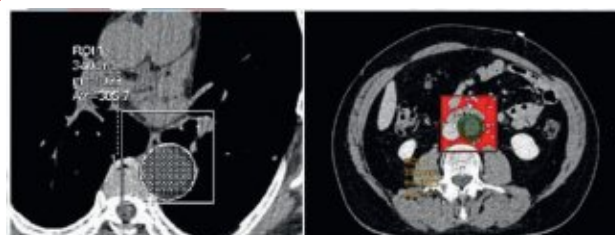


Рис. 2. Количественная оценка объема парааортальной жировой ткани на уровне грудного и брюшного отдела аорты (аксиальное изображение)



ного и среднего сегментов передней нисходящей, огибающей и правой коронарной артерий (рис. 3).

Концентрации общего холестерина, триацилглицеролов (ТАГ), липопротеинов очень низкой и высокой плотности (ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП), Апо-А1 и Апо-В, свободных жирных кислот (СЖК), глюкозы и HbA_{1c} измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Уровни инсулина и С-пептида в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Monobind Insulin ELISA (США). Чувствительность тканей к инсулину оценивали с помощью индекса чувствительности к инсулину Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) как отношение концентраций инсулина и глюкозы натощак по формуле:

$$[\text{инсулин} \times \text{глюкоза}] / 22,5.$$

Инсулинорезистентность (ИР) фиксировали при значениях индекса HOMA-IR > 2,77.

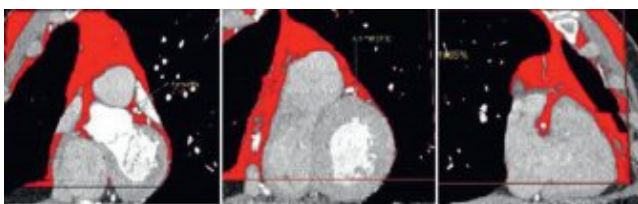
Содержание лептина, его растворимого рецептора (SOB-R), адипонектина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы BioVendor (США) и eBioscience (Австрия). Концентрации цитокинов — ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α — измеряли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) диагностическими наборами фирмы Monobind (США). Чувствительность тканей к лептину оценивали по индексу свободного лептина (FLI) — отношению концентрации лептина (нг/мл) к концентрации растворимого рецептора к лептину (нг/мл). Лептинорезистентность фиксировали при FLI > 25 по показателям сыворотки крови.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Для оценки вида распределения использовали тест Колмогорова — Смирнова. Для сравнения независимых групп с распределением признаков, отличных от нормального, применяли U-критерий Манна — Уитни. Для исследования зависимостей между переменными использовались коэффициент ранговой корреляции Спирмена, а также линейный регрессионный анализ. Результаты представлены в виде медианы (Me) и значений 25-го и 75-го квартилей (Me: Q1; Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По факту наличия ВО пациенты были поделены на две группы. В 1-ю группу вошли 54 пациента с ВО, во 2-ю группу — 30 человек без ВО (табл. 2). Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, наличию факторов риска ССЗ,

Рис. 3. Количественная оценка паракоронарной жировой ткани на уровне проксимального сегмента передней нисходящей артерии, средней трети передней нисходящей артерии и проксимального сегмента правой коронарной артерии



Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия висцерального ожирения

Показатели	Пациенты с висцеральным ожирением, n = 54	Пациенты без висцерального ожирения, n = 30	P
Возраст, годы	58,5 (53,0; 63,0)	56,0 (51,5; 63,5)	0,710
Мужской пол, n (%)	45 (83,3)	20 (66,7)	0,613
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7 (17,1; 39,1)	25,9 (18,3; 38,4)	0,005
<i>Характеристика распределения жировой ткани по данным МСКТ</i>			
Общая площадь абдоминального жира, см ²	541 (381; 725)	357 (253; 623)	0,00
Площадь висцерального жира (ВЖТ), см ²	197 (145; 301)	108 (64; 124)	0,00
Площадь подкожного жира (ПЖТ), см ²	316 (201; 501)	253 (159; 498)	0,00
ВЖТ/ПЖТ	0,62 (0,60; 0,72)	0,43 (0,24; 0,50)	0,00
<i>Отягощенная наследственность, n (%)</i>			
По сердечно-сосудистой патологии	36 (66,7)	16 (53,3)	0,36
По сахарному диабету 2 типа	12 (22,2)	5 (16,7)	0,13
<i>Факторы риска, n (%)</i>			
Курение	33 (61,1)	12 (40,0)	0,109
Артериальная гипертензия	54 (100,0)	29 (96,7)	0,207
Дислипидемия	43 (79,6)	20 (66,7)	0,25
Клиническая картина стенокардии	45 (83,3)	22 (73,3)	0,23
Инфаркт миокарда в анамнезе	11 (20,4)	6 (20,0)	0,21
Мерцательная аритмия	2 (3,7)	1 (3,3)	0,169
Инсульт в анамнезе	5 (9,3)	2 (6,7)	
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	11 (20,4)	6 (20,0)	0,12
Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе	2 (3,7)	0	—
<i>Стадии хронической сердечной недостаточности, n (%)</i>			
I	14 (25,9)	9 (30,0)	0,17
IIA–Б	6 (11,1)	4 (13,3)	0,13
III	0	0	—

таких как АГ, курение, стенокардия, дислипидемия, застойная ХСН и инфаркт миокарда в анамнезе ($p > 0,05$).

По данным МРТ и МСКТ, у пациентов с ВО накопление жира в эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах было более выражено по сравнению с больными без ВО. При ВО толщина эпикардиального депо ЛЖ (ЭЖТл) была в 1,75 раза, а правого (ЭЖТп) — в 1,43 раза больше, чем у больных без ВО (рис. 4). Схожая картина наблюдалась при визуализации ПВЖТ брюшного отдела аорты, так, объем жирового депо у пациентов с ВО в 1,3 раза превышал объем ПВЖТ у лиц без ВО (рис. 5). В то же время разница в объеме парааортальной ЖТ грудного отдела аорты практически отсутствовала.

У больных с ВО ПВЖТ ствола левой коронарной артерии на всем протяжении была на 10% толще, чем у участников без ВО, а ПВЖТ средней трети огибающей артерии — на 28% толще. У пациентов без ВО жировые отложения вокруг правой коронарной артерии и нижней трети огибающей артерии были больше на 6,7% и 11,4% соответственно по сравнению с таковыми у больных с ВО.

В группе ВО установлено наличие прямой корреляционной связи между величиной площади ВЖТ и ЭЖТл ($r = 0,26$, $p = 0,02$), ЭЖТп ($r = 0,26$, $p = 0,01$) и объемом ПВЖТ грудного ($r = 0,51$, $p = 0,00$) и брюшного ($r = 0,62$, $p = 0,00$) отдела аорты. Объем жировых отложений паракоронарных артерий не зависел от величины ВЖТ и объема ПВЖТ аорты. Однако для ПВЖТ левой передней нисходящей артерии прослеживалась прямая связь с величиной ЭЖТл ($r = 0,64$, $p = 0,00$), для ПВЖТ правой коронарной артерии — с ЭЖТп ($r = 0,26$, $p = 0,02$).

Обнаружено, что в сыворотке крови больных ИБС на фоне ВО статистически значимо возросли концентрации атерогенных показателей липидного обмена (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, Апо-В, ТАГ, Апо-В/Апо-А, ИА, СЖК) и снижалось содержание антиатерогенных фракций ХС-ЛПВП и Апо-А1 по сравнению с таковыми у пациентов без ВО (табл. 3). При ВО были более выражены изменения углеводного обмена, в частности имела место ИР и индекс НОМА-IR был увеличен в 1,5 раза по сравнению с показателем участников без ВО (табл. 4). Кроме того, для пациентов с ВО характерны гиперинсулинемия, возрастание концентрации С-пептида. Концентрации глюкозы и HbA_{1c} в группах существенно не различались ($p > 0,05$).

Наличие атерогенной дислипидемии и ИР сопровождалось формированием распространенного атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с ИБС и ВО.

Рис. 5. Объем периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) в исследуемых группах

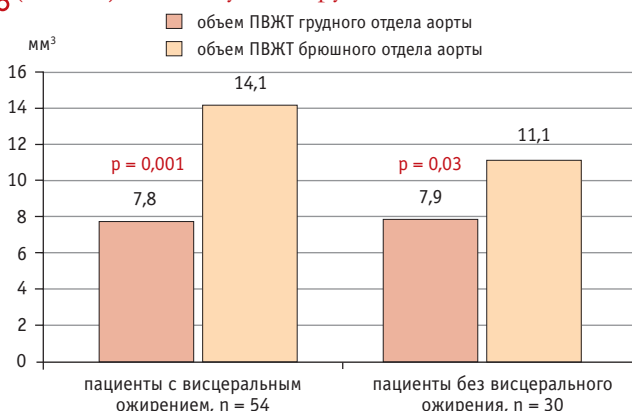


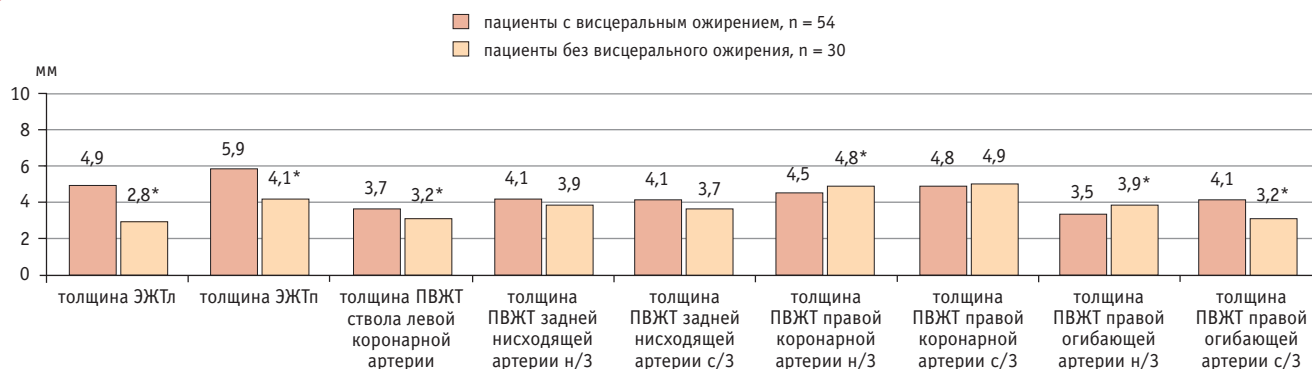
Таблица 3

Показатели липидного обмена больных в зависимости от наличия висцерального ожирения, Ме (25%; 75%)

Параметры	Пациенты с висцеральным ожирением, n = 54	Пациенты без висцерального ожирения, n = 30	P
Общий холестерол, ммоль/л	4,4 (4,3; 5,0)	4,0 (3,7; 4,4)	0,04
Липопротеины очень низкой плотности, ммоль/л	0,95 (0,65; 1,26)	0,65 (0,49 ;0,92)	0,02
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,59 (1,61; 3,35)	2,05 (1,64; 2,4)	0,06
Апо-В, г/л	1,37 (1,1; 1,89)	1,15 (0,92; 1,62)	0,03
Апо-А1, г/л	1,16 (0,99; 1,36)	1,22 (1,1; 1,47)	0,02
Апо-В/Апо-А1	1,18 (1,1; 1,38)	0,94 (0,8; 1,05)	0,04
Триацилглицеролы, ммоль/л	1,98 (1,43; 2,69)	1,59 (1,21; 1,9)	0,01
Свободные жирные кислоты, ммоль/л	0,73 (0,59; 1,11)	0,45 (0,35; 0,61)	0,01

Рис. 4. Количественная оценка эпикардиальной жировой ткани и периваскулярной жировой ткани в исследуемых группах.

Примечание: н/3 — нижняя треть, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, с/3 — средняя треть, ЭЖТл — эпикардиальное депо левого желудочка, ЭЖТп — эпикардиальное депо правого желудочка



По результатам проведенного ангиографического исследования и цветового дуплексного сканирования, изолированное поражение коронарных артерий зарегистрировано у 18,5% (n = 10) пациентов с ВО и 33,3% (n = 11) без ВО (p = 0,04). Поражение нескольких бассейнов со стенозом менее 30% обнаружено у 44,4% (n = 24) пациентов с ВО и 30,0% (n = 10) без ВО (p = 0,04), от 30% до 50% — у 27,8% (n = 15) и 16,7% (n = 5) соответственно (p = 0,04). Поражение более 50% регистрировалось у 9,3% (n = 5) пациентов с ВО и 13,3% (n = 4) пациентов без ВО (p = 0,26). Кроме того, при ВО преобладало поражение трех и более коронарных сосудов, которое встречалось у 66,7% (n = 36) пациентов с ВО против 46,7% (n = 14) без ВО (p = 0,03).

При выполнении исследования предполагалось, что адипокины и цитокины, синтезируемые в кровь адипоцитами локальных жировых депо на фоне ВО, обладают не только местными, но и системными эффектами и являются факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии. В результате оценки параметров адипокинового баланса в сыворотке крови больных с ИБС (табл. 5) выявлено, что при ВО уровень лептина был в 1,67 раза выше, а концентрация S0B-R — на 32,5% ниже по сравнению с таковыми в группе без ВО. Факт наличия лептинорезистентности подтверждался FLI, который при ВО был в 2,5 раза выше, чем у пациентов без ВО. Концентрация адипонектина в сыворотке крови больных с ВО, напротив, была на 27,7% ниже, чем у пациентов без ВО. При оценке воспалительного статуса установлено, что концентрации ФНО- α и ИЛ-1 β в сыворотке крови у лиц с ВО превышали соответствующие значения у лиц без ВО в 1,5 и 2,0 раза, в то же время уровень провоспалительного ИЛ-10 был в 2,2 раза ниже у пациентов с ВО по сравнению с больными без ВО.

Данные корреляционного анализа подтвердили наличие взаимосвязи между толщиной ЭЖТ и сывороточными концентрациями адипокинов. Так, у пациентов с ВО концентрация лептина находилась в отрицательной зависимости от толщины ЭЖТ левого и правого желудочков (r = -0,28; p = 0,02 и r = -0,33; p = 0,02). Отрицательная зависимость с толщиной ЭЖТ установлена и для FLI (r = -0,28; p = 0,03). В то же время площадь ВЖТ находилась в прямой зависимости от концентрации лептина (у пациентов с ВО r = 0,48, p = 0,02 и у пациентов без ВО r = 0,33, p = 0,02). Аналогичная зависимость найдена и для FLI (при ВО r = 0,28, p = 0,03 и без ВО r = 0,22, p = 0,04).

Таблица 4

Показатели углеводного обмена больных в зависимости от наличия висцерального ожирения, Me (25%; 75%)

Параметры	Пациенты с висцеральным ожирением, n = 54	Пациенты без висцерального ожирения, n = 30	P
НОМА-IR	3,1 (1,96; 4,2)	2,1 (1,72; 2,9)	0,02
Инсулин, мкМЕд/мл	12,67 (9,64; 15,7)	9,62 (7,6; 12,2)	0,02
С-пептид, нг/мл	2,29 (1,72; 3,98)	1,97 (1,47; 2,34)	0,02
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (4,6; 6,0)	5,05 (4,9; 5,4)	0,72
Гликированный гемоглобин, %	5,6 (5,2; 5,7)	5,3 (4,9; 5,4)	0,76

Уровень адипонектина находился в обратной зависимости от величины ВЖТ (при ВО r = -0,43, p = 0,00; без ВО r = -0,18, p = 0,03). Общей закономерностью для участников с ВО и без него явилась положительная корреляция концентрации ФНО- α , а также ИЛ-1 β с площадью ВЖТ (при ВО r = 0,24, p = 0,05; r = 0,46, p = 0,04; без ВО r = 0,33, p = 0,01; r = 0,34, p = 0,02). Полученные результаты указывают на отсутствие тождественности метаболических процессов в ЭЖТ и ВЖТ, несмотря на прямую корреляционную зависимость толщины ЭЖТ от количества ВЖТ.

Следует отметить, что ПВЖТ брюшного отдела аорты близка по свойствам к ВЖТ. Анализ возможной связи между периваскулярными адипоцитами и показателями адипокинового обмена продемонстрировал наличие прямой связи между объемом ПВЖТ аорты брюшного отдела и уровнем лептина (r = 0,44; p = 0,01), а также FLI (r = 0,56; p = 0,03). Была обнаружена связь и с показателями липидного обмена, а именно с СЖК (r = 0,48; p = 0,02). Выявлена прямая связь между толщиной ЖТ ствола левой коронарной артерии и содержанием ФНО- α (r = 0,88; p = 0,01), ЖТ огибающей артерии (r = 0,88; p = 0,01) и уровнем глюкозы (r = 0,49; p = 0,03). У пациентов без ВО такие связи не установлены.

С помощью логистического регрессионного анализа выявлено, что из всех изучаемых переменных наиболее тесной связью с увеличением толщины ЭЖТ обладали ВО (ОШ = 1,9; 95%-ный ДИ: 1,6–2,8), гипертрофия ЛЖ (ОШ = 1,3; 95%-ный ДИ: 1,1–1,8), индекс НОМА-IR (ОШ = 0,8; 95%-ный ДИ: 0,6–1,1), содержание СЖК (ОШ = 1,2; 95%-ный ДИ: 1,1–1,8). Наиболее значимыми факторами увеличения объема ПВЖТ коронарных сосудов были уровни ФНО- α (ОШ = 1,5; 95%-ный ДИ: 1,1–1,9), адипонектина (ОШ = 0,9; 95%-ный ДИ: 0,6–1,1), лептина (ОШ = 1,2; 95%-ный ДИ: 1,1–1,3). В ходе проведенного анализа не обнаружено связи между величиной ВЖТ и толщиной ПВЖТ коронарных сосудов.

Таблица 5

Содержание адипокинов и цитокинов в сыворотке крови больных в зависимости от наличия висцерального ожирения, Me (25%; 75%)

Параметры	Пациенты с висцеральным ожирением, n = 54	Пациенты без висцерального ожирения, n = 30	P
Лептин, нг/мл	14,6 (11,2; 18,9)	8,7 (6,4; 9,9)	0,02
Растворимый рецептор лептина, нг/мл	18,1 (16,8; 24,7)	26,8 (20,4; 34,7)	0,02
Индекс свободного лептина	0,81 (0,67; 0,96)	0,32 (0,29; 0,36)	0,01
Адипонектин, мг/мл	8,1 (6,3; 10,8)	11,2 (8,7; 14,2)	0,01
ФНО- α , пкг/мл	1,5 (1,0; 2,3)	1,0 (0,8; 2,1)	0,03
ИЛ-1 β , пкг/мл	4,9 (2,7; 6,6)	2,4 (1,1; 5,4)	0,01
ИЛ-10, пкг/мл	3,7 (1,1; 4,8)	8,3 (6,8; 9,7)	0,01
ИЛ-1 β /ИЛ-10	1,32 (1,1; 2,4)	0,28 (0,16; 0,56)	0,01

По данным литературы, ЭЖТ представляет собой вид висцеральной ЖТ, локализованной в непосредственной близости к миокарду и вокруг коронарных артерий [15]. ВЖТ и ЭЖТ имеют одинаковое эмбриологическое происхождение, и увеличение размера обоих жировых депо связано с кальцификацией коронарных артерий [16, 17] и развитием ИБС [18]. Некоторые авторы считают, что рост толщины ЭЖТ свидетельствует о наличии ВО и служит прогностическим маркером ИБС и ее осложнений [19]. Полученные нами результаты показали, что толщина ЭЖТ находится в прямой зависимости от величины ВЖТ, что не противоречит результатам предыдущих исследований [20, 21]. Показано и наличие прямой связи между увеличением толщины ЭЖТ и гипертрофией ЛЖ, а также ИР. Схожими свойствами обладает и ВЖТ [16, 22].

Несмотря на наличие этой связи, эпикардиальные адипоциты имеют уникальные свойства, которые отличают их от жировых клеток других депо. ЭЖТ у здоровых лиц представлена преимущественно бурой ЖТ, тогда как ВЖТ — белой [17]. Клетки белой и бурой ЖТ значительно отличаются друг от друга: клетка белой ЖТ имеет внутри себя один большой жировой пузырек. Он занимает практически всю клетку и оттесняет на периферию ее ядро, которое становится сплюснутым. В адипоцитах бурой ЖТ имеется несколько небольших жировых капель и множество митохондрий, содержащих железо (в цитохромах) и обуславливающих бурый цвет ткани. В физиологических условиях адипоциты ЭЖТ выполняют ряд важных для миокарда функций: метаболическую (абсорбируют избыток СЖК и выступают в качестве источника энергии в условиях ишемии), термогенную (защищают миокард от перегрева), механическую, а также синтезируют адипонектин и адреномедуллин, обладающие кардиопротективными свойствами [18]. Однако на фоне ожирения и прогрессирования коронарного атеросклероза фенотип бурых адипоцитов ЭЖТ трансформируется в фенотип белых благодаря активации ИЛ-6 сигнального пути JAK-STAT3 [23]. Для белых адипоцитов ВЖТ на фоне ожирения характерны интенсивный липолиз с образованием СЖК, а также усиление продукции провоспалительных факторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и лептина, которые поступают в кровоток, вызывая необратимые изменения в организме — дислипидемию и ИР. Так, для больных ИБС на фоне ВО было характерно наличие ИР и гиперинсулинемии (которых не было у пациентов без ВО), а также атерогенной дислипидемии с повышением концентраций СЖК, ТГ и ХС-ЛПОНП. Также у пациентов с ИБС на фоне ВО регистрировались гиперлептинемия, лептинорезистентность и снижение концентрации адипонектина.

Однако метаболические процессы, сопровождающие гипертрофию и изменение фенотипа адипоцитов ЭЖТ, отличаются от таковых в висцеральных адипоцитах. Так, нами продемонстрировано, что увеличение ВЖТ сопряжено с гиперпродукцией лептина на фоне адипозопатии с развитием лептинорезистентности. В то же время величина ЭЖТ находилась в прямой зависимости от концентрации лептина и FLI (один из основных маркеров лептинорезистентности).

ЛИТЕРАТУРА

- Ogden C.L., Carroll M.D., Lawman H.G., Fryar C.D., Kruszon-Moran D., Kit B.K. et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988–1994 through 2013–2014. *JAMA*. 2016; 315(21): 2292–9. DOI: 10.1001/jama.2016.6361
- Lim Y.M., Song S., Song W.O. Prevalence and determinants of overweight and obesity in children and adolescents from migrant and seasonal farmworker families in the United States—a systematic

ПВЖТ расположена вокруг сосудов различного калибра, не имеет барьеров, отделяющих ее от адвентиции сосуда [24], в связи с чем синтезируемые цитокины и хемокины могут воздействовать непосредственно на сосудистую стенку, потенцируя спазм сосудов, эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию гладкомышечных клеток, миграцию лейкоцитов в интиму и фиброз [25]. Большой объем данных свидетельствует о региональных, фенотипических и функциональных различиях между депо ПВЖТ различной локализации [26]. Полученные нами результаты подтвердили это предположение. Нами не обнаружена связь между величиной ВЖТ и толщиной ПВЖТ коронарных артерий, в то время как для толщины ЭЖТ такая связь регистрировалась и носила прямой характер. Интересно, что ПВЖТ коронарных сосудов немного аномальна, поскольку схожа по фенотипу с белой ЖТ, но включает адипоциты разного размера и дифференцированного состояния подобно бурой ЖТ [27]. ЭЖТ и ПВЖТ коронарных артерий различаются фенотипически, но наличие общей сети микроциркуляции и непосредственная анатомическая близость позволяют этим тканям взаимодействовать и влиять друг на друга. Так, толщина периваскулярного депо левой коронарной артерии зависела только от толщины ЭЖТ (с которой непосредственно контактирует), а сосудов правой половины сердца — от толщины ЭЖТп. Оценка объема парааортальной ЖТ показала отсутствие разницы в грудном отделе в зависимости от наличия ВО. Возможно, это связано с тем, что грудной отдел аорты окружен бурыми адипоцитами, количество и объем которых не меняются в течение жизни и не зависят от развития ожирения. В то же время объем брюшного отдела, представленный белой ЖТ, находился в прямой зависимости от ВЖТ и был больше у пациентов с ВО.

Гетерогенность ПВЖТ того или иного сосуда может иметь значение для реализации ее протективной или проатерогенной функции. В ходе нашего исследования было показано, что метаболический потенциал ПВЖТ брюшного отдела аорты схож с таковым ВЖТ, о чем свидетельствует наличие корреляционных связей с концентрациями СЖК, лептина и FLI, в то время как для грудного отдела такие связи не обнаружены. Помимо наличия традиционных корреляций для висцеральных депо с уровнями ФНО- α и лептина, толщина ПВЖТ ствола левой коронарной артерии зависела от концентрации адипонектина. Ранее подобные связи демонстрировала только подкожная жировая ткань, тогда как для других висцеральных депо такие связи не характерны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученная информация позволяет рассматривать увеличение эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной (ПВЖТ) жировой ткани как самостоятельный маркер риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и возможную модель для оценки эффективности медикаментозного воздействия. Изучение молекулярных основ функционирования ПВЖТ и ЭЖТ может позволить наиболее полно расшифровать этиопатогенетические механизмы ССЗ и разработать эффективную стратегию их профилактики и контроля.

review and qualitative assessment. *Nutrients*. 2017; 9(3). PII: E188. DOI: 10.3390/nu9030188

- Caton P.W., Evans E.A., Philpott M.P., Hannen R.F. Can the skin make you fat? A role for the skin in regulating adipose tissue function and whole-body glucose and lipid homeostasis. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017; 37: 59–64. DOI: 10.1016/j.coph.2017.08.011
- Takaoka M., Suzuki H., Shioda S., Sekikawa K., Saito Y., Nagai R., et al. Endovascular injury induces rapid phenotypic changes in

- perivascular adipose tissue. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30(8): 1576–82. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207175
5. Apovian C.M., Bigornia S., Mott M., Meyers M.R., Ulloor J., Gagau M. et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28(9): 1654–59. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.170316
 6. Henegar C., Tordjman J., Achard V., Lacasa D., Cremer I., Guerre-Millo M. et al. Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity. *Genome Biol.* 2008; 9(1): R14. DOI: 10.1186/gb-2008-9-1-r14
 7. Jiang C., Qu A., Matsubara T., Chanturiya T., Jou W., Gavrilova O. et al. Disruption of hypoxia-inducible factor 1 in adipocytes improves insulin sensitivity and decreases adiposity in high-fat diet-fed mice. *Diabetes.* 2011; 60(10): 2484–95. DOI: 10.2337/db11-0174
 8. Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C., Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(3): 1023–33. DOI: 10.1210/jc.2006-1055
 9. Heinonen S., Buzkova J., Muniandy M., Kaksonen R., Ollikainen M., Ismail K. et al. Impaired mitochondrial biogenesis in adipose tissue in acquired obesity. *Diabetes.* 2017; 64(9): 3135–45. DOI: 10.2337/db14-1937
 10. Okauchi Y., Nishizawa H., Funahashi T., Ogawa T., Noguchi M., Ryo M. et al. Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care.* 2007; 30(9): 2392–4. DOI: 10.2337/dc07-0218
 11. Arnlöv J., Ingelsson E., Sundström J., Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation.* 2010; 121(2): 230–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887521
 12. Williams E.P., Mesidor M., Winters K., Dubbert P.M., Wyatt S.B. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Curr. Obes. Rep.* 2015; 4(3): 363–70. DOI: 10.1007/s13679-015-0169-4
 13. Gaborit B., Venticlef N., Ancel P., Pelloux V., Gariboldi V., Leprince P. et al. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or peri-coronary location. *Cardiovasc. Res.* 2015; 108(1): 62–73. DOI: 10.1093/cvr/cvv208
 14. Chang L., Milton H., Eitzman D.T., Chen Y.E. Paradoxical roles of perivascular adipose tissue in atherosclerosis and hypertension. *Circ. J.* 2013; 77(1): 11–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-1393
 15. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Елыкомов В.А., Гриценко О.В., Дашкова А.А., Трубина Е.В. и др. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12(3): 4–9. [Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Elykomov V.A., Gritsenko O.V., Dashkova A.A., Trubina E.V. i dr. Faktory riska restenoza posle koronarnogo stentirovaniya u patsientov s ozhireniem. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2013; 12(3): 4–9. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-4-9
 16. Zhang K., Guo W., Yang Y., Wu J. JAK2/STAT3 pathway is involved in the early stage of adipogenesis through regulating C/EBPbeta transcription. *J. Cell Biochem.* 2011; 112(2): 488–97. DOI: 10.1002/jcb.22936
 17. Löhn M., Dubrovskaya G., Lauterbach B., Luft F.C., Gollasch M., Sharma A.M. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB Journal.* 2002; 16(9): 1057–63. DOI: 10.1096/fj.02-0024com
 18. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71(20): 2360–72. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.509
 19. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Учасова Е.Г. и др. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017; 163(5): 560–3. [Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dyleva Yu.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Uchasova E.G. i dr. Adipokinovyi i tsitokinovyi profili epikardial'noi i podkozhnoi zhirovoi tkani u patsientov s ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2017; 163(5): 560–3. (in Russian)]
 20. Gaborit B., Sengenès C., Ancel P., Jacquier A., Dutour A. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? *Compr. Physiol.* 2017; 7(3): 1051–82. DOI: 10.1002/cphy.c160034
 21. Santini F., Marzullo P., Rotondi M., Ceccarini G., Pagano L., Ippolito S. et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171(4): R137–52. DOI: 10.1530/EJE-14-0067
 22. Iacobellis G., Bianco A.C. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011; 22(11): 450–7. DOI: 10.1016/j.tem.2011.07.003
 23. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Borodkina D., Akbasheva O., Belik E. et al. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipo-fibrokinе indicator profiles post-myocardial infarction. *Cardiovascular diabetology.* 2018; 17(1): 40.
 24. McKenney-Drake M.L., Rodenbeck S.D., Bruning R.S., Kole A., Yancey K.W., Alloosh M., et al. Epicardial adipose tissue removal potentiates outward remodeling and arrests coronary atherogenesis. *Ann. Thorac. Surg.* 2017; 103(5): 1622–30. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.11.034
 25. Gil-Ortega M., Somoza B., Huang Y., Gollasch M., Fernández-Alfonso M. S. Regional differences in perivascular adipose tissue impacting vascular homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab.* 2015; 26(7): 367–75. DOI: 10.1016/j.tem.2015.04.003
 26. Nosalski R., Guzik T. J. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174(20): 3496–513. DOI: 10.1111/bph.13705
 27. Iacobellis G., Di Gioia C., Petramala L., Chiappetta C., Serra V., Zin-namosca L. et al. Brown fat expresses adiponectin in humans. *Int. J. Endocrinol.* 2013; 2013: 126751. DOI: 10.1155/2013/126751



Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга

М.А. Бояринова¹, О.П. Ротарь¹, А.А. Костарева^{1, 2}, Н.В. Хромова¹, Е.Ю. Васильева¹, В.Н. Солнцев¹,
Е.И. Баранова^{1, 3}, А.О. Конради^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики»

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Цель исследования: оценить связь T/A аллелей rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в российской популяционной выборке.

Дизайн: поперечное эпидемиологическое исследование.

Материалы и методы. В рамках российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ была сформирована случайная выборка из 1600 жителей Санкт-Петербурга, стратифицированных по полу и возрасту (взрослое население обоих полов 25–65 лет). Участникам выполнены антропометрия, измерение артериального давления, анализы крови натощак: глюкоза, инсулин (с расчетом индекса инсулинорезистентности), липидный состав крови, С-реактивный белок. У лиц с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) использовались критерии метаболически здорового ожирения (МЗО) по Wildman (2008). Определение полиморфизма гена *FTO* выполнялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью аллель-специфичных праймеров (rs9939609).

Результаты. При анализе распространенности генотипов получены данные 1579 человек, среди них — 422 пациентов с ожирением. Различия по распределению генотипов rs9939609 гена *FTO* между пациентами с ожирением ($n = 422$) и общей выборкой ($n = 1579$) статистически незначимо. Распределение генотипов среди больных с ожирением значимо ($p = 0,03$) различалось в зависимости от метаболического здоровья. У лиц с МЗО-фенотипом чаще встречался генотип ТТ. Распространенность аллелей А и Т существенно не различалась ($p = 0,24$) у пациентов с разными фенотипами ожирения. Отношение шансов для генотипа ТТ против аллеля А равно 1,85; 95%-ный доверительный интервал: 1,13; 3,04 ($p = 0,01$), с поправкой на пол и возраст.

Заключение. У метаболически здоровых людей с ожирением чаще встречается генотип ТТ rs9939609 гена *FTO*. Вероятность метаболического здоровья увеличивалась при наличии генотипа ТТ и уменьшалась при наличии аллеля А rs9939609.

Ключевые слова: ожирение, метаболическое здоровье, rs9939609 полиморфизм гена *FTO*.

Для цитирования: Бояринова М.А., Ротарь О.П., Костарева А.А., Хромова Н.В., Васильева Е.Ю., Солнцев В.Н., Баранова Е.И., Конради А.О. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 20–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24



Association between the *FTO* Gene rs9939609 Polymorphism and Metabolic Health in Obese Patients Living in St. Petersburg

М.А. Boyarinova¹, О.П. Rotar¹, А.А. Kostareva^{1, 2}, Н.В. Khromova¹, Е.Ю. Vasilieva¹, В.Н. Solntsev¹,
Е.И. Baranova^{1, 3}, А.О. Konradi^{1, 2}

¹ V.A. Almazov National Medical Research Center, Russian Ministry of Health, St. Petersburg

² St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics, and Optics

³ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health

Study Objective: To assess the association between the rs9939609 (T/A) polymorphism in the *FTO* gene and metabolic health in obese patients in a Russian population-based sample.

Study Design: This was a cross-sectional epidemiological study.

Materials and Methods: As part of the ESSE-RF (Epidemiology of Cardiovascular Disease in the Regions of the Russian Federation) study, 1,600 subjects living in St. Petersburg were randomly selected and stratified by gender and age. These were adults of both genders, aged 25 to 65. All participants underwent anthropometry, blood pressure measurement, and fasting blood tests (glucose, insulin and homeostasis model assessment-estimated insulin resistance index, blood lipid profile, and C-reactive protein). In a subgroup of obese subjects (body mass index of ≥ 30 kg/m²), Wildman criteria (2008) for metabolically healthy obesity (MHO) were applied. Screening for *FTO* gene polymorphism was performed by real-time polymerase chain reaction, using allele-specific primers (rs9939609).

Баранова Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: baranova_ei@almazovcentre.ru

Бояринова Мария Анатольевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: boyarinova@almazovcentre.ru

(Окончание на с. 21.)

Study Results: Analysis of genotype frequency was performed on data from 1,579 subjects, including 422 obese people. The difference in the distribution of the *FTO* rs9939609 genotypes between the subgroup of obese patients (n=422) and the total sample (n=1,579) was statistically insignificant. In the obese patients, there was a significant difference (p=0.03) in genotype distribution between subgroups of subjects whose metabolic health status differed. People with the MHO phenotype more often had the TT genotype. The frequency of the A and T alleles did not differ significantly (p=0.24) between subjects with different obesity phenotypes. The gender- and age-adjusted ratio for TT carriers vs. A allele carriers was 1.85 (95% confidence interval: 1.13; 3.04; p=0.01).

Conclusion: The frequency of the TT (rs9939609) variant in the *FTO* gene was higher in metabolically healthy obese individuals. The probability of metabolic health was higher for TT rs9939609 carriers and lower for A allele rs9939609 carriers.

Keywords: obesity, metabolic health, *FTO* gene rs9939609 polymorphism.

For reference: Boyarinova M.A., Rotar O.P., Kostareva A.A., Khromova N.V., Vasilieva E.Yu., Solntsev V.N., Baranova E.I., Konradi A.O. Association between the *FTO* Gene rs9939609 Polymorphism and Metabolic Health in Obese Patients Living in St. Petersburg. Doctor.Ru. 2018; 8(152): 20–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24

Ожирение до сих пор остается одной из наиболее важных проблем здравоохранения, приобретая все большие масштабы. В мире более 1,9 млрд взрослого населения имеют избыточную массу тела, а из них более 650 млн — ожирение [1]. Избыточная масса тела и ожирение тесно связаны с возникновением и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа, а также повышают риск сердечно-сосудистой смерти у лиц трудоспособного возраста.

Ожирение в большинстве случаев представляет собой результат одновременного влияния факторов внешней среды, генетической предрасположенности и поведенческих факторов риска. В настоящее время предполагается, что не все люди с ожирением имеют высокий риск сердечно-сосудистых и метаболических осложнений; такие пациенты рассматриваются как имеющие метаболически здоровое ожирение (МЗО). При МЗО сохранены чувствительность к инсулину, нормальные углеводный, липидный профиль и уровни маркеров воспаления, нормальное АД [2].

В 2017 г. были опубликованы новые национальные клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, где также обозначен сдвиг от концепции ожирения к концепции метаболического здоровья [3]. Особый интерес представляет изучение генетических детерминант сохранения метаболического здоровья у пациентов с ожирением.

В 2007 г. Т.М. Frayling и соавт. впервые продемонстрировали ассоциацию rs9939609 полиморфизма гена *FTO* (fat mass and obesity associated) с избыточной массой жировой ткани, а именно ассоциацию носительства аллеля А с увеличением ИМТ. Носители генотипа АА имели повышенный риск избыточной массы тела или ожирения по сравнению с носителями генотипа ТТ [4]. Эта закономерность выявляется как у детей, так и у взрослых: 16% взрослых, гомозигот-

ных по аллелю А, весили примерно на 3 кг больше и имели 1,67-кратное увеличение вероятности наличия ожирения по сравнению с теми, кто не наследовал аллель А. Данная ассоциация наблюдалась у обследуемых (n = 38 759) начиная с семилетнего возраста [4]. Однако в настоящее время недостаточно данных о связи аллелей гена *FTO* с наличием или отсутствием метаболического здоровья у больных с уже имеющимся ожирением.

Целью нашего исследования являлась оценка связи Т/А аллелей rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в российской популяционной выборке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2012–2013 гг. в 13 регионах России, различных по климато-географическим, экономическим и демографическим характеристикам, выполнена поперечная часть проспективного национального исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) [5]. В рамках данного исследования в г. Санкт-Петербурге была сформирована стратифицированная, многоступенчатая, сбалансированная по полу и возрасту случайная выборка из 1600 жителей (взрослое население обоих полов 25–65 лет). Все они подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Всем участникам была выполнена антропометрия в соответствии со стандартной процедурой: без обуви и верхней одежды измерены рост (однократно с точностью до 0,5 см в положении стоя, использован ростомер медицинский РП) и масса тела (однократно с точностью до 100 г, весы медицинские ВЭМ-150 ЗАО «МАССА-К», Россия) с расчетом ИМТ по формуле Кетле: масса тела (кг) / (рост)² (м).

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: vasil'eva_eyu@almazovcentre.ru

Конради Александра Олеговна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; директор Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Университет ИТМО». 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru

Костарева Анна Александровна — к. м. н., директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; научный сотрудник лаборатории геномики и биоинформатики Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Университет ИТМО». 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru

Ротарь Оксана Петровна — д. м. н., заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: rotar.oxana@gmail.com

Солнцев Владислав Николаевич — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории математического моделирования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: vs5962@gmail.com

Хромова Наталья Вячеславовна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: khromova_nv@almazovcentre.ru

(Окончание. Начало см. на с. 20.)

Измерены также окружность талии (в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии) и бедер.

Натощак произведен забор крови с определением липидного спектра, уровня глюкозы, СРБ (Abbott Architect c8000, США), инсулина (cobas e411, Roch, Швейцария).

Ожирение диагностировалось при ИМТ ≥ 30 кг/м². Индекс инсулинорезистентности (ИИР) рассчитывался по формуле:

$$\text{глюкоза крови натощак} \times \text{инсулин} \times 0,138$$

(коэффициент, используемый для перевода ммоль/л в мкЕд/мл) / 22,5 HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [6].

M30-фенотип определялся согласно критериям Wildman [7]. Для диагностики инсулинорезистентности и системного воспаления, по критериям Wildman, измеряли 90-й перцентиль ИИР и уровень СРБ в выбранной популяции: для нашей выборки (n = 1600) пороговыми значениями являлись уровень СРБ = 4,6 мг/л и ИИР = 4,8 (табл. 1). Пациенты с ожирением, не удовлетворявшие перечисленным в таблице 1 критериям, рассматривались как метаболически нездоровые (МНЗ0).

Полиморфизм гена *FTO* определяли методом ПЦР в режиме реального времени с помощью аллель-специфичных праймеров (rs9939609) фирмы Applied Biosystems на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System.

Статистический анализ данных проводился с использованием статического пакета SPSS Statistics 17.0. При анализе данных применяли следующие статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартное отклонение при нормальном распределении и медиана, квартили при распределении, отличном от нормального), построение таблиц сопряженности. Сравнение подгрупп по количественным показателям проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для оценки ОШ использовали метод бинарной логистической регрессии на основе подхода максимального правдоподобия с вычис-

лением 95%-ного ДИ. Для проверки равновесия Харди — Вайнберга применялся online-калькулятор [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании были включены 1600 жителей г. Санкт-Петербурга. Из-за трудностей сохранения баланса по полу и возрасту при формировании выборки среди обследованных преобладали женщины (n = 1027, 64,2%), однако средний возраст женщин и мужчин различался незначительно и составил для женщин 48,1 года, для мужчин — 45,1 года. Средний ИМТ — 33,9 \pm 3,6 кг/м², 430 (26,9%) человек имели ожирение, гендерных различий не было: 144 (25,1%) мужчины и 286 (27,9%) женщин.

При анализе распространенности генотипов получены данные 1579 человек (21 биообразец не был взят по технической причине), среди них — 422 пациентов с ожирением. Распределение генотипов среди лиц с ожирением (по ИМТ) в сравнении с таковым в выборке в целом представлено в таблице 2.

Различие по распределению генотипов между пациентами с ожирением и популяционной выборкой статистически незначимо (p = 0,21). Отличие от равновесия Харди — Вейнберга как для лиц с ожирением, так и для всей выборки также незначимо (p = 0,53 и p = 0,11 соответственно).

При оценке возраста, антропометрических характеристик групп участников с ожирением с различными генотипами, а также показателей липидного спектра не получены статистически значимые различия между по оцениваемым показателям. Группы отличались только по уровню глюкозы: у лиц с генотипом АТ он был значимо выше, чем у участников двух других групп (табл. 3).

При оценке распространенности фенотипов М30 и МНЗ0 для анализа оказались пригодными данные 389 участников. Согласно исследованию ЭССЕ-РФ, распространенность фенотипа М30 в выборке жителей г. Санкт-Петербурга составила 22% (n = 86) (по вышеописанным критериям Wildman [9]); в результате текущего анализа получен сопоставимый показатель — 21,6% (n = 84).

Распределение генотипов среди пациентов с ожирением значимо (p = 0,03) различалось в зависимости от метаболического здоровья. У лиц с М30-фенотипом чаще встречался генотип ТТ. Результаты представлены в таблице 4. Распространенность аллелей А и Т существенно не различалась (p = 0,24) в зависимости от фенотипа ожирения (см. табл. 4), однако можно отметить тенденцию к преобладанию аллеля А у больных с фенотипом МНЗ0.

ОШ для генотипа ТТ против аллеля А, вычисленное из таблицы 4, равно 1,85; 95%-ный ДИ: 1,13; 3,04 (p = 0,01).

Производить оценку возраста, антропометрических характеристик (окружности талии и бедер, ИМТ, массы тела) групп участников с М30-фенотипом с различными генотипа-

Таблица 1

Критерии метаболического нездоровья у пациентов с ожирением (Wildman R., 2008)

Показатели	Критерии
Артериальное давление (АД)	Систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст., или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст., или антигипертензивная терапия
Триглицериды	$\geq 1,7$ ммоль/л
Липопротеины высокой плотности	$< 1,04$ ммоль/л у мужчин и $1,30$ ммоль/л у женщин или терапия статинами
Глюкоза	$\geq 5,55$ ммоль/л или сахароснижающая терапия
Индекс инсулинорезистентности	> 90 -го перцентиля
С-реактивный белок	> 90 -го перцентиля
Критерий метаболически здорового ожирения	< 2 критериев метаболического нездоровья

Таблица 2

Распределение генотипов rs9939609 полиморфизма гена *FTO* среди пациентов с ожирением и в общей выборке, n (%)

Популяции	АА	АТ	ТТ
Лица с ожирением (n = 422)	83 (19,7)	201 (47,6)	138 (32,7)
Общая выборка (n = 1579)	291 (18,4)	810 (51,3)	478 (30,3)

Антропометрические и метаболические характеристики пациентов с ожирением в зависимости от генотипа T/A rs9939609 полиморфизма гена FTO (среднее ± стандартное отклонение)

Показатели	ТТ (n = 138)	АТ (n = 201)	АА (n = 83)
Возраст, годы	51,7 ± 9,4	51,3 ± 9,9	51,1 ± 9,5
Масса тела, кг	94,9 ± 13,5	95,7 ± 14,1	96,9 ± 13,2
Окружность талии, см	103,4 ± 10,6	105,1 ± 10,9	105,4 ± 11,6
Окружность бедер, см	113,8 ± 9,1	114,5 ± 10,5	113,9 ± 9,1
Окружность талии/окружность бедер	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1
Индекс массы тела, кг/м ²	33,5 ± 3,5	34,0 ± 3,7	34,2 ± 3,6
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	136,7 ± 19,0	139,5 ± 21,1	139,6 ± 19,1
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	84,1 ± 11,6	86,0 ± 12,3	87,4 ± 11,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 ± 1,1	5,6 ± 1,2	5,7 ± 1,2
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,6 ± 1,0	3,6 ± 1,0	3,6 ± 0,9
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,7 ± 0,9	1,7 ± 0,9	1,8 ± 1,1
Глюкоза, ммоль/л	5,4 ± 1,0	5,9 ± 1,7*	5,6 ± 1,2

* Отличие от пациентов с генотипами ТТ и АА статистически значимо ($p = 0,02$).

Распределение аллелей и генотипов rs9939609 полиморфизма гена FTO среди пациентов с ожирением в зависимости от фенотипа, n (%)

Фенотипы ожирения	АА	АТ	ТТ	Аллель А	Аллель Т
Метаболически здоровое (n = 84)	17 (20,2)	31 (36,9)	36 (42,9)*	33 (39,3)	51 (60,7)
Метаболически нездоровое (n = 305)	58 (19,0)	159 (52,1)	88 (28,9)	137 (44,9)	168 (55,1)

* Отличие от лиц с метаболически здоровым ожирением с генотипами АА и АТ статистически значимо ($p = 0,03$).

ми представлялось нецелесообразным в связи с небольшим размером каждой группы.

Между пациентами с фенотипом МНЗО с различными генотипами не было статистически значимых различий по оцениваемым антропометрическим показателям и показателям метаболического профиля. Ограничением данного анализа также являются сравнительно небольшие размеры групп с различными генотипами.

При проведении логистического регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст ОШ для пациентов с ожирением и генотипом ТТ против аллеля А оказалась практически тем же: ОШ = 1,87; 95%-ный ДИ: 1,13; 3,09 ($p = 0,02$). Это связано с достаточно хорошей сбалансированностью выборки по полу и возрасту и отсутствием их влияния.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген FTO экспрессируется в большей степени в головном мозге, в частности в гипоталамусе, и ответственен за поддержание энергетического гомеостаза и за пищевое поведение. Одним из наиболее изученных однонуклеотидных полиморфизмов гена FTO является rs9939609. К настоящему времени неоднократно в различных исследованиях на разных популяциях подтверждалась связь данного варианта гена FTO с количеством жировой массы и риском развития ожирения. Частота встречаемости аллеля А в европейской популяции составляет около 39%, и его наличие ассоциировано с увеличением ИМТ, а также окружности талии и бедер как у детей, так и у взрослых [4].

На выборке 1020 человек в возрасте 25–64 лет было продемонстрировано, что лица, гомозиготные по аллелю А (носители генотипа АА), имеют самые высокие средние значения ИМТ и окружности талии, а носители аллеля Т — более низкую частоту метаболического синдрома по сравнению с носителями генотипа АА (33,8% против 42,5%, $p = 0,02$). Распространенность генотипа ТТ в европейской популяции, по данным этого исследования, составила около 37% [10], что несколько меньше, чем в нашей выборке жителей г. Санкт-Петербурга.

По результатам крупного метаанализа 12 исследований с участием 14 835 человек подтверждена значимая ассоциация rs9939609 полиморфизма гена FTO с повышением риска развития ожирения у детей и подростков в случае носительства генотипа АА [11]. В целом данная ассоциация носит универсальный характер, она наблюдалась в различных исследованиях и на различных популяциях: европейской, азиатской (метаанализ данных 96 551 жителей Азии), среди жителей Ближнего Востока [12–14].

В исследовании Э.С. Насибулиной и соавт. 2012 г. на примере российской выборки жителей Казани и Москвы продемонстрировано, что частота встречаемости аллеля А в группе людей с избыточной массой тела либо ожирением по ИМТ ($n = 107$) составила 45,3%, что значительно выше, чем в контрольной выборке лиц с нормальным ИМТ ($n = 453$) — 33,4% ($p = 0,0015$). Было получено следующее распределение генотипов в группе лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м²: ТТ — 32,7%, ТА — 43,9%, АА — 23,4%. Оно значительно отличалось от распределения

генотипов в контрольной выборке (среди лиц с нормальным ИМТ): ТТ — 44,6%, ТА — 43,9% и АА — 11,5%. Наличие генотипа АА гена *FTO* ассоциировалось с повышением риска развития ожирения в 2,4 раза [15].

Среди 94 обследованных с ИМТ > 25 кг/м², проживающих в Московском регионе, 83% являлись носителями мутантного аллеля, а у 43% содержался мутантный аллель в гомозиготном состоянии. Носители мутантного аллеля rs9939609 гена *FTO* отличались более высокими значениями абсолютной и относительной величины жировой массы, а также содержания триглицеридов в сыворотке крови [16].

В предыдущей нашей работе 2013 г. распространенность генотипов гена *FTO* в изучаемых российских городах (Калининград, Курск, Санкт-Петербург, n = 425) составила: ТТ — 36,1%, АТ — 46,4%, АА — 17,5%. В ходе исследования была выявлена взаимосвязь между генотипом АА гена *FTO* и массой тела: у обследуемых мужчин и женщин с генотипом АА масса тела была значимо больше по сравнению с таковой имеющих генотипы АТ и ТТ. Показано также, что носительство аллеля А гена *FTO* может быть связано с присутствием сразу нескольких компонентов метаболического синдрома [17].

В исследованиях различных авторов встречаются предположения относительно ассоциации аллеля А с метаболичес-

кими нарушениями: возможно, данная ассоциация возникает опосредовано через развитие избыточной массы тела и ожирения у таких больных, однако данные исследователей противоречивы и окончательно не подтверждены [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью нашего исследования стало выявление ассоциации полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с метаболическими нарушениями у пациентов с уже имеющимся ожирением в популяционной выборке. Согласно полученным нами данным, наличие аллеля А снижало вероятность метаболического здоровья у пациентов с ожирением. Наличие генотипа ТТ гена *FTO* при ожирении, вероятно, ассоциировано с формированием фенотипа метаболически здорового ожирения, что также может подтверждать предположение о протективном эффекте генотипа ТТ.

Исследование выполнено при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 14.W02.18.5508-НШ от 17.01.2018).

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet. 311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> (дата обращения — 15.07.2018).
2. Bluher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21(1): 38–43. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283346ccc
3. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (дата обращения — 15.07.2018). [Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i assotsirovannykh s nim zabolevaniy (natsionalnye klinicheskie rekomendatsii). http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (data obrashcheniya — 15.07.2018). (in Russian)]
4. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M. et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007; 316(5826): 889–94. DOI: 10.1126/science.1141634
5. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Обоснование дизайна исследования. Профилактическая медицина. 2013; 6: 25–34. [Nauchno-organizatsionnyi komitet proekta ESSE-RF. Obosnovanie dizaina issledovaniya. Profilakticheskaya meditsina. 2013; 6: 25–34. (in Russian)]
6. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28(7): 412–29.
7. Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K., McGinn A.P., Rajpathak S., Wylie-Rosett J. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch. Intern. Med.* 2008; 168(15): 1617–24. DOI: 10.1001/archinte.168.15.1617
8. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169(4): 505–14. DOI: 10.1093/aje/kwn359
9. Бояринова М.А., Орлов А.В., Ротарь О.П., Алиева А.С., Мозучая Е.В., Васильева Е.Ю. и др. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Кардиология.* 2016; 56(8): 40–5. [Boyarinova M.A., Orlov A.V., Rotar O.P., Alieva A.S., Mozuchaya E.V., Vasil'eva E.Yu. i dr. Adipokiny i metabolicheski zdravoe ozhirenie u zhitelei Sankt-Peterburga (v ramkakh epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF). *Kardiologiya.* 2016; 56(8): 40–5. (in Russian)]
10. Petkeviciene J., Smalinskiene A., Klumbiene J., Petkevicius V., Kriaucioniene V., Lesauskaite V. Physical activity, but not dietary intake, attenuates the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on obesity and metabolic syndrome in Lithuanian adult population. *Public Health.* 2016; 135: 23–9. DOI: 10.1016/j.puhe.2016.02.009
11. Quan L.L., Wang H., Tian Y., Mu X., Zhang Y., Tao K. Association of fat-mass and obesity-associated gene *FTO* rs9939609 polymorphism with the risk of obesity among children and adolescents: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015; 19(4): 614–23.
12. Li H., Kilpeläinen T.O., Liu C., Zhu J., Liu Y., Hu C. et al. Association of genetic variation in *FTO* with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. *Diabetologia.* 2012; 55(4): 981–95. DOI: 10.1007/s00125-011-2370-7
13. Hsiao T.J., Lin E. Association of a common rs9939609 variant in the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population: a replication study. *J. Genet.* 2016; 95(3): 595–601.
14. Khella M.S., Hamdy N.M., Amin A.I., E-Mesallamy H.O. The (*FTO*) gene polymorphism is associated with metabolic syndrome risk in Egyptian females: a case-control study. *BMC Med. Genetics.* 2017. 18: 101. DOI: 10.1186/s12881-017-0461-0
15. Насибулина Э.С., Шагимарданова Р.Р., Борисова А.В., Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма гена *FTO* с избыточной массой тела в российской популяции. *Казанский мед. журн.* 2012; 5: 823–6. [Nasibulina E.S., Shagimardanova R.R., Borisova A.V., Akhmetov I.I. Assotsiatsiya polimorfizma gena *FTO* s izbytochnoi massoi tela v rossiiskoi populyatsii. *Kazanskii med. zhurn.* 2012; 5: 823–6. (in Russian)]
16. Батурина А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Изучение полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Вопр. питания.* 2011; 80(3): 13–15. [Baturin A.K., Pogozheva A.V., Sorokina E.Yu., Makurina O.N., Tutel'yan V.A. Izuchenie polimorfizma rs9939609 gena *FTO* u lits s izbytochnoy massoy tela i ozhireniyem. *Vopr. pitaniya.* 2011; 80(3): 13–15. (in Russian)]
17. Хромова Н.В., Ротарь О.П., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Алексеева Н.П., Костарева А.А. и др. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим синдромом и его компонентами в российской популяции. *Артериальная гипертензия.* 2013; 19(4): 311–19. [Khmrova N.V., Rotar O.P., Erina A.M., Shavshin D.A., Alekseeva N.P., Kostareva A.A. i dr. Vzaimosvyaz' rs9939609 polimorfizma gena *FTO* s metabolicheskim sindromom i ego komponentami v rossiiskoi populyatsii. *Arterial'naya gipertenziya.* 2013; 19(4): 311–19. (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2013-19-4-311-319
18. Корельская Н.А., Березина А.В., Баженова Е.А., Беляева О.Д., Баранова Е.И., Беркович О.А. Ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, и его роль в формировании компонентов метаболического синдрома. *Вестн. РАЕН (Санкт-Петербург).* 2014; 18(2): 109–18. [Korel'skaya N.A., Berezina A.V., Bazhenova E.A., Belyaeva O.D., Baranova E.I., Berkovich O.A. Gen, assotsirovannyi s zhirovoi massoi i ozhireniem, i ego rol' v formirovaniy komponentov metabolicheskogo sindroma. *Vestn. RAEN (Sankt-Peterburg).* 2014; 18(2): 109–18. (in Russian)] **D**

Поражения желудочно-кишечного тракта при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и возможности их коррекции

Н.Ю. Боровкова¹, М.В. Буянова¹, Т.Е. Бакка², Н.Н. Боровков¹, Е.Ю. Иванченко¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко» Минздрава России

Число пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) неуклонно растет во всем мире. Всем им необходим постоянный прием антиагреггантных препаратов, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты (АСК). Вместе с тем увеличивается количество пациентов с повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема АСК. Поэтому в настоящее время идет активный поиск возможностей защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от действия АСК. Кишечно-растворимая оболочка АСК снижает опасность повреждения слизистой, но полностью не защищает ее. Ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы тоже в должной мере не способствуют заживлению возникающих дефектов слизистой ЖКТ. Синтетический аналог простагландина E1 мизопропрост сложен в применении и имеет ряд нежелательных эффектов. Широкому применению его также препятствует высокая цена. В 2016 г. на российском рынке появился препарат Ребамипид — стимулятор выработки эндогенных простагландинов, показавший хороший результат в исследованиях при лечении повреждений слизистой оболочки ЖКТ любой этиологии. Поэтому использование его для профилактики и лечения эрозивно-язвенного поражения ЖКТ при длительном приеме АСК у больных ИБС является перспективным.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ацетилсалициловая кислота, аспирин-индуцированная гастроэнтеропатия, Ребамипид.

Для цитирования: Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Бакка Т.Е., Боровков Н.Н., Иванченко Е.Ю. Поражения желудочно-кишечного тракта при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у больных со стабильной ишемической болезнью сердца и возможности их коррекции // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 25–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-25-29

Gastrointestinal Disorders Associated with Long-term Use of Acetylsalicylic Acid in Patients with Stable Ischemic Heart Disease: Characteristics and Treatment Options

N.Yu. Borovkova¹, M.V. Buyanova¹, T.E. Bakka², N.N. Borovkov¹, E.Yu. Ivanchenko¹

¹ Volga Medical Research University, Russian Ministry of Health, Nizhny Novgorod

² N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Russian Ministry of Health

The number of patients with ischemic heart disease (IHD) is steadily increasing worldwide. They all need long-term therapy with antiplatelet agents, primarily acetylsalicylic acid (ASA). Simultaneously there has been an increase in the number of patients taking ASA who experience gastrointestinal mucosal damage. Intense efforts are therefore being made to find ways to protect the gastric and duodenal mucosa from the effects of ASA. Enteric-coated ASA formulations reduce the risk of mucosal damage but do not eliminate it completely. Proton-pump inhibitors (PPI) and H₂-receptor antagonists likewise fail to ensure complete healing of defects in the gastrointestinal mucosa. Misoprostol, a synthetic analogue of prostaglandin E1 (PGE1), is difficult to use and has a number of undesirable side effects. Moreover, it is expensive, which also hinders its wide use. In 2016 Rebamipide, an agent stimulating the production of endogenous prostaglandins, was launched in the Russian market. Trials have demonstrated its good efficacy in treating gastrointestinal mucosal defects of various origin. Thus, it is a promising option for the prevention and treatment of erosive and ulcerative lesions in the gastrointestinal tract, associated with long-term ASA use by IHD patients.

Keywords: ischemic heart disease, acetylsalicylic acid, aspirin-induced gastroenteropathy, Rebamipide.

For reference: Borovkova N.Yu., Buyanova M.V., Bakka T.E., Borovkov N.N., Ivanchenko E.Yu. Gastrointestinal Disorders Associated with Long-term Use of Acetylsalicylic Acid in Patients with Stable Ischemic Heart Disease: Characteristics and Treatment Options. Doctor.Ru. 2018; 8(152): 25–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-25-29

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной смертности во всем мире. Они обуславливают до 31,5% всех смертей населения планеты [1, 2]. В Российской Федерации ССЗ становятся причиной до 50% летальных исходов [3]. Наиболее распрост-

раненной формой ССЗ является ишемическая ИБС, которая регистрируется у 40% населения во всех развитых странах [4].

Для профилактики ИБС необходим постоянный прием антиагреггантных препаратов, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты (АСК). С 1971 г. АСК используется

Бакка Татьяна Евгеньевна — заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская ОКБ им. Н.А. Семашко» Минздрава России. 603126, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: medic.89@list.ru

Боровков Николай Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. В.Г. Возралика ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: borovkov-nn@mail.ru

Боровкова Наталья Юрьевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Возралика ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: borovkov-nn@mail.ru

(Окончание на с. 26.)



как дезагрегант для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов со всеми вариантами ИБС [5]. Это наиболее изученный антиагрегант, который является «золотым стандартом» профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Данный факт доказан в исследованиях, таких как VA, RISC, ISIS-2. Показано, что применение АСК в остром периоде инфаркта миокарда снижает сердечно-сосудистую смертность до 23%, а назначение АСК при стабильных формах ИБС, в свою очередь, уменьшает риск инфаркта миокарда и внезапной смерти до 34% [2, 6]. Поэтому для практического врача обозначена важность применения АСК при лечении больных ИБС [7, 8].

На протяжении последних ста лет АСК остается одним из самых применяемых препаратов во всем мире [9]. Ее антитромбоцитарный эффект обусловлен необратимым ингибированием циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1), что приводит к уменьшению образования тромбоксана А₂, который является проагрегантом и мощным вазоконстриктором. Блокада ЦОГ-1 тромбоцитов необратима. Только синтез новых тромбоцитов может восстановить агрегационную активность крови. Установлено, что АСК стимулирует фибринолиз и блокирует синтез фибрина, а также стабилизирует атеросклеротическую бляшку посредством подавления воспалительных процессов, способствующих ее разрыву [10, 11].

Применение АСК зачастую влечет за собой ряд осложнений. В первую очередь это касается поражения слизистой оболочки ЖКТ почти на всем его протяжении, от пищевода до прямой кишки. Чаще всего страдают верхние отделы: желудок и двенадцатиперстная кишка (ДПК) [12]. У пациентов, длительно принимающих АСК, частота развития эрозивного эзофагита может достигать 22%, язв пищевода — 0,9%, эрозий желудка и/или ДПК — 63,1%, язв желудка и/или ДПК — 40%. При этом риск гастроудоденальных кровотечений достигает 8% [12, 13]. Патогенез данных осложнений обусловлен блокадой ЦОГ-1 — фермента, участвующего в синтезе простагландинов.

Простагландины — это группа липидных физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путем из некоторых незаменимых жирных кислот. Они повышают активность защитных механизмов слизистой оболочки ЖКТ посредством снижения секреции соляной кислоты, повышения секреции слизи и бикарбонатных анионов, усиления кровотока в слизистой оболочке и клеточной пролиферации поверхностных клеток слизистой ЖКТ [14].

При назначении антитромбоцитарной терапии АСК больным ИБС перед врачами-клиницистами встает вопрос о возможном риске желудочно-кишечных осложнений и кровотечений. Сопутствующим фактором риска желудочно-кишечных кровотечений при терапии АСК является одновременный прием непрямых антикоагулянтов, кортикостероидов, антитромбоцитарных препаратов. Факторами риска также становятся пожилой возраст, наличие в анамнезе язвенной болезни желудка и/или ДПК, инфекции *Helicobacter pylori* до начала антитромбоцитарной терапии, тяжелых сопутствующих заболеваний, высокие дозы АСК [15].

Очевидно, изложенное побуждает проводить профилактику АСК-индуцированных поражений и кровотечений ЖКТ [16]. Поиск путей снижения риска повреждения ЖКТ

при лечении пациентов АСК ведется давно. Существует мнение о дозозависимости ulcerогенного эффекта АСК. Данная гипотеза подтверждена рядом исследований [17]. Авторы доказали, что риск кровотечений уменьшается по мере снижения дозировки АСК. При этом наблюдается двукратное снижение риска кровотечений, перфораций и других серьезных осложнений при уменьшении суточной дозы АСК менее 150 мг в сутки [18]. При проведении длительной антитромбоцитарной терапии наиболее предпочтительны минимально эффективные дозы АСК (75–81 мг) [19].

На данный момент широко используются лекарственные формы АСК в кишечнорастворимой оболочке. Они считаются более безопасными, так как, минуя желудок, растворяются и всасываются в щелочной среде тонкого кишечника [20]. Их безопасность и переносимость подтверждены многоцентровым исследованием в Германии, в котором сравнивались побочные эффекты АСК у 1156 больных, принимавших кишечнорастворимые формы, и у 1570 пациентов, принимавших обычные формы АСК. Оказалось, что кишечнорастворимые формы АСК при длительном приеме лучше переносились пациентами. Было меньше жалоб на диспепсию, изжогу, чувство переполнения и боли в желудке [21]. Однако влияние кишечнорастворимых форм на развитие таких тяжелых осложнений, как эрозивно-язвенные кровотечения и возможность перфораций, не доказано. Крупные сравнительные рандомизированные исследования кишечнорастворимых, буферных и обычных форм АСК до сих пор не проводились.

Опубликованные исследования типа «случай — контроль» показали, что частота развития осложнений примерно одинакова при терапии различными формами АСК. Так, W. Kubler, H. Darius (2015) проанализировали 2105 случаев острого кровотечения и перфораций за пять лет у пациентов, поступающих в мадридские клиники, в том числе принимающих защищенные формы АСК, и сравнили их с 11 500 контрольных случаев при приеме обычной формы АСК. В первой группе 287 (13,6%) человек длительно принимали АСК в кишечнорастворимой оболочке, во второй группе — 837 (7,3%) человек получали простые формы АСК. Оказалось, что при длительной терапии кишечнорастворимыми формами АСК тяжелые осложнения в ЖКТ в данном исследовании наблюдались даже чаще, чем при терапии обычной АСК [22]. Таким образом, становится очевидным, что применение кишечнорастворимых форм АСК не решает полностью проблему ее побочных действий. Это во многом может быть также связано с системными эффектами АСК, такими как индукция апоптоза клеток, повышение окислительного стресса, снижение синтеза простагландинов, защищающих слизистую ЖКТ [23].

Для профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ в клинических рекомендациях 2014 г. Гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка, вызванных приемом НПВП, предлагались Н₂-блокаторы. При этом отмечено, что Н₂-блокаторы и мизопростол менее эффективны, чем ингибиторы протонной помпы (ИПП) [24]. Замечено, что данные средства оказались действенными при язвенном эзофагите, способствуя также заживлению язв ДПК [25].

Буянова Марина Вадимовна — аспирант кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: buyanova.250@gmail.com

Иванченко Елена Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: ivanchenkonino15@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 25.)

В лечении АСК-индуцированных язв желудка они не проявили своей эффективности. Более того, было показано, что H_2 -блокаторы могут уменьшать симптоматику язвенного процесса, тем самым способствуя прогрессированию данного вида поражений, и увеличивать риск кровотечений [26]. С учетом вышеизложенного необходимы дальнейшие исследования для уточнения эффективности H_2 -блокаторов в лечении АСК-индуцированных поражений ЖКТ.

Такие препараты, как ИПП, на сегодняшний день занимают лидирующие позиции в лечении любых эрозивных и язвенных поражений ЖКТ, включающих АСК-индуцированные гастроэнтеропатии и другие гастропатии, вызванные НПВП [27]. Эффективность ИПП доказана многими крупными исследованиями. В рандомизированном исследовании ASRONAUT было обнаружено преимущество ИПП перед H_2 -блокаторами [28]. В это исследование включены 535 пациентов с язвами и эрозиями верхних отделов ЖКТ, находящиеся на постоянной терапии НПВП. Через 8 недель заживление поражений ЖКТ на фоне приема ИПП наблюдалось в 87% случаев против 67% при использовании H_2 -блокаторов [29].

Доказано, что ИПП являются довольно эффективными препаратами в лечении поражений желудка, вызванных приемом АСК. Но в то же время их действие при поражениях тонкого кишечника практически не изучено. В некоторых экспериментальных работах был обнаружен превентивный эффект ИПП вместе с приемом АСК или НПВП в отношении повреждения слизистой оболочки тонкого кишечника [30, 31]. Но другие клинические исследования не подтвердили их эффективность [32]. Более того, показано, что совместный прием ИПП с НПВП или АСК может привести к более тяжелым поражениям тонкой кишки [33].

Это связано с неблагоприятным влиянием такой комбинации на кишечную микрофлору [34]. В то же время со снижением выработки соляной кислоты происходит компенсаторное усиление выделения гастрина. По мнению некоторых авторов, подобный эффект может приводить к перестройке эпителия слизистой оболочки ЖКТ с развитием атрофического гастрита, а также повышать риск образования злокачественных опухолей [35].

В настоящее время хорошо себя зарекомендовали такие препараты, как синтетические аналоги простагландина E1 (ПГЕ1), например мизопропол [36]. Целью его создания были профилактика и лечение НПВП-гастропатий [36, 37]. Считается, что он особенно эффективен при гипоацидных состояниях, когда применение H_2 -блокаторов и ИПП не рационально. Возможность использования аналогов ПГЕ1 наряду с ИПП была подтверждена в метаанализе 33 рандомизированных исследований, опубликованном в Cochrane Library в 2000 г. [38]. Исследования показали, что данные препараты ничем не уступают ИПП в профилактике и лечении НПВП-гастропатий. Однако в реальной клинической практике, к сожалению, они используются редко. Это связано с их высокой стоимостью, неудобством применения (необходимость приема 4 раза в день), а также большим количеством побочных эффектов, приводящих к отмене препаратов [39, 40].

В 2016 году на отечественном фармацевтическом рынке появился новый препарат — ребамипид (Ребагит), производства PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика, он пока не имеет аналогов в России. Это эффективный гастро- и энтеропротектор. Первые сообщения о ребамипиде появились еще в начале 1980-х гг. Большинство экспериментальных работ проводилось японскими учеными. В опытах на крысах

ребамипид показал превосходное заживление язвенных дефектов ЖКТ различного генеза. Одновременно он предотвращает развитие подобной патологии, при этом не ингибируя выработку соляной кислоты [36].

В 2013 г. S. Zhang и соавт. представили анализ, в котором ребамипид оказался более эффективным, чем плацебо, не уступая ИПП. Одновременно он продемонстрировал снижение риска развития эрозивно-язвенных изменений ЖКТ по сравнению с плацебо [41]. Существуют работы, где ребамипид сравнивался с мизопростолом. Интересны данные рандомизированного клинического исследования STORM, в котором проведено сравнение профилактического эффекта мизопростала и ребамипида у 332 пациентов, регулярно принимающих НПВП. Результаты профилактики оценили после 12-недельного приема препаратов при помощи эзофагогастродуоденоскопии, которую проводили до и после него. В результате препараты оказались аналогичными по эффективности. Частота развития язв желудка и ДПК при использовании мизопростала составила 4%, а при приеме ребамипида не превышала 3,9% [42]. В четырехнедельном исследовании сравнивалось терапевтическое действие ребамипида и плацебо у пациентов с НПВП-энтеропатией. Больным выполнялась видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) до и после лечения. В результате в основной группе уменьшилось количество язв и эрозий тонкого кишечника, в то время как в группе контроля оно возросло [36].

К положительным эффектам ребамипида относят стимуляцию выработки эндогенного ПГЕ2 и повышение секреции слизи в слизистой ЖКТ, улучшение кровотока в стенке ЖКТ. Препарат оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие, защищает слизистую от бактерий, в том числе от *H. pylori* [43].

Ребамипид уменьшает воспалительную реакцию, связанную с действием ФНО- α , уменьшает активацию ядерного фактора каппа-В, тем самым стабилизируя клеточную линию макрофагов и снижая выработку воспалительных интерлейкинов [44].

Несколько недавних исследований показали высокую эффективность ребамипида для первичной профилактики повреждений слизистой желудка и кишечника, вызванных приемом низких доз АСК [45]. ВКЭ показала, что количество повреждений слизистой оболочки желудка и тонкой кишки в группе ребамипида значительно меньше, чем в группе плацебо [46].

В крупном рандомизированном исследовании с участием пациентов, получающих 100 мг АСК в кишечнорастворимой оболочке, при помощи ВКЭ были обнаружены разные повреждения в тонкой кишке (язвы, эрозии). Далее пациентам назначали ребамипид либо плацебо. Через 8 недель лечения в группе пациентов, получающих ребамипид, значительно уменьшилось количество повреждений слизистой тонкого кишечника по сравнению с группой плацебо [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно констатировать, что ребамипид — современный гастро- и энтеропротектор, не уступающий по эффективности ингибиторам протонной помпы и мизопростолу, с небольшим количеством побочных эффектов. Его защитные свойства распространяются на все отделы ЖКТ. Препарат показал свою высокую эффективность при длительном лечении НПВП и ацетилсалициловой кислотой (АСК). Можно предполагать, что препарат найдет широкое применение не только при лечении гастроэнтерологических пациентов, но и больных со стабильной ИБС, которым требуется длительный, практически пожизненный прием АСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385(9963): 117–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)32152-9
2. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart. J.* 2016; 37(42): 3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
3. Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат. М.; 2015. 263 с. [Demograficheskij ezhegodnik Rossii. 2015: Stat. sb. Rosstat. M., 2015. 263 s. (in Russian)]
4. Информационный бюллетень ВОЗ № 310, 2014. [Informacionnij byulleten' VOZ № 310, 2014. (in Russian)]
5. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Безопасность разных форм ацетилсалициловой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum*. 2014; 05: 79–84. [Bokarev I.N., Popova L.V. Bezopasnost' raznyh form acetilsalicilovoj kisloty v profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Consilium Medicum*. 2014; 05: 79-84. (in Russian)]
6. Орлова Я.А. Некоторые вопросы назначения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике. *Артериальная гипертензия*. 2015; 21(5): 536–44. [Orlova Ya.A. Nekotorye voprosy naznacheniya acetilsalicilovoj kisloty v klinicheskoy praktike. *Arterial'naya gipertenziya*. 2015; 21(5): 536-44. (in Russian)]
7. Емелина Е.И. Баланс пользы и риска при терапии антиагрегантами. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015; 14(1): 34–40. [Emelina E.I. Balans pol'zy i riska pri terapii antiagregantami. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej*. 2015; 14(1): 34-40. (in Russian)]
8. Остроумова О.Д., Фомина В.М., Шорикова Е.Г. Ацетилсалициловая кислота в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений: все ли вопросы решены? *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2012; 3: 20–4. [Ostroumova O.D., Fomina V.M., Shorikova E.G. Acetilsalicilovayakislota v pervichnoj i vtorichnoj profilaktike serdechno-sosudistyh oslozhnenij: vse li voprosy resheny? *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2012; 3: 20-4. (in Russian)]
9. Комаров А.Л. Гастроэнтеропатии, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты: как повысить безопасность лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 4: 65–72. [Komarov A.L. Gastroehnteropatii, svyazannye s priemom acetilsalicilovoj kisloty: kak povysit' bezopasnost' lecheniya. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2009; 4: 65-72. (in Russian)]
10. Левых А.Э., Мамчур А.И. Ацетилсалициловая кислота как эффективная и безопасная основа антиагрегантной терапии. *Артериальная гипертензия*. 2015; 6: 57–63. [Levyh A.E., Mamchur A.I. Acetilsalicilovaya kislotakakeffektivnaya i bezopasnaya osnova antiagregantnoj terapii. *Arterial'naya gipertenziya*. 2015; 6: 57-63. (in Russian)]
11. Дроздов В.Н., Ким В.А. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты. *Рациональная фармакотерапия в фармакологии*. 2010; 6: 212–215. [Drozdov V.N., Kim V.A. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya acetilsalicilovoj kisloty. *Racional'naya farmakoterapiya v farmakologii*. 2010; 6: 212-215. (in Russian)]
12. Collaborative overview of randomised of antiplatelet therapy — I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ*. 2014; 308(6921): 81–106.
13. Lanas A., Perez-Aisa M.A., Feu F., Ponce J., Saperas E., Santolaria S. et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non steroidalantiinflammatorydrug use. *Am. J. Gastroenterol*. 2015; 100(8): 1685–93. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41833.x
14. Tamura A. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients taking low-dose aspirin gastroprotective agents: the OITA-GF study. *QJM*. 2011; 104(2): 133–9. DOI: 10.1093/qjmed/hcq169

15. Yamagata M. Prevalence and incidence of NSAID-induced gastrointestinal ulcers and bleeding. *Nihon. Rinsho*. 2014; 65(10): 1749–53.
16. Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*. 2016; 2: 49–54. [Samsonov A.A., Andreev D.N. *Gastropatii, inducirovannye nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi sredstvami: patogeneticheski obosnovannye podhody k profilaktike i terapii. Farmateka*. 2016; 2: 49–54. (in Russian)]
17. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Жилыев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2017; 19(8): 12–20. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V. *Novye predstavleniya o gastropatii, associirovannoj primeneniem nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Consilium Medicum*. 2017; 19(8): 12–20. (in Russian)]
18. Serrano P., Lanas A., Arroyo M.T., Ferreira I.J. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16(11): 1945–53.
19. Pignone M., Alberts M.J., Colwell J.A., Cushman M., Inzucchi S.E., Mukherjee D. et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010; 121(24): 2694–701. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e3b133
20. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Профилактика желудочно-кишечных осложнений при приеме антитромбоцитарных препаратов. *Доказательная гастроэнтерология*. 2012; 2: 77–81. [Korneeva O.N., Drapkina O.M. *Profilaktika zheludочно-kishechnykh oslozhnenij pri prieme antitrombocitarnykh preparatov. Dokazatel'naya gastroenterologiya*, 2012; 2: 77–81. (in Russian)]
21. Henry D., Dobson A., Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from non aspirin/steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2010; 105(4): 1078–88.
22. Kubler W., Darius H. Primary prevention of coronary heart disease with aspirin. *J. Kardiol*. 2015; 94(3): 66–73. DOI: 10.1007/s00392-005-1309-8
23. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M., Watson R.G.P., Sheehan J., Koff R.S., Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996; 348(9039): 1413–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)01254-8
24. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 6: 89–94. [Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu erozivno-yazvennykh porazhenij zheludka, vyzvannykh priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 6: 89–94. (in Russian)]
25. Жиров И.В. Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой. Что можно сделать для повышения эффективности и безопасности. *Трудный пациент*. 2013; 5: 8–12. [Zhirov I.V. *Dlitel'naya terapiya acetilsalicylovoj kislotoj. Chto mozhno delat' dlya povysheniya ehffektivnosti i bezopasnosti. Trudnyj pacient*. 2013; 5: 8–12. (in Russian)]
26. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhász L., Rácz I., Howard J.M., van Rensburg C.J. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N. Engl. J. Med.* 2014; 338(11): 719–26. DOI: 10.1056/NEJM199803123381104
27. Kuroda M., Yoshida N., Ichikawa H., Takagi T., Okuda T., Naito Y. et al. Lansoprazole, a proton pump inhibitor, reduces the severity of indomethacin-induced rat enteritis. *Int. J. Mol. Med.* 2006; 17(1): 89–93.
28. Pozzoli C., Menozzi A., Grandi D., Solenghi E., Ossiprandi M.C., Zullian C. et al. Protective effects of proton pump inhibitors against indomethacin-induced lesions in the rat small intestine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2017; 374(4): 283–91. DOI: 10.1007/s00210-006-0121-y
29. Wallace J.L., Syer S., Denou E., de Palma G., Vong L., McKnight W. et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011; 141(4): 1314–22. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075
30. Lamberts R., Brunner G., Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion*. 2001; 64(4): 205–13. DOI: 10.1159/000048863
31. Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R., Davies H.W., Struthers B.J., Bittman R.M. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non steroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123(4): 241–9.
32. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S., Antman E.M., Chan F.K., Furber C.D. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(18): 1502–17. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.002
33. Becker J.S., Domschke W., Pohle T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy — COX selectivity and beyond. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 58(6): 587–600. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02198.x
34. Yamasaki K., Ishiyama H., Imaizumi T., Kanbe T., Yabuuchi Y. Effect of OPC-12759, a novel antiulcer agent, on chronic and acute experimental gastric ulcer, and gastric secretion in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 2016; 49(4): 441–8.
35. Zhang S., Qing Q., Bai Y., Mao H., Zhu W., Chen Q. et al. Rebamipide helps defend against non steroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and metaanalysis. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58(7): 1991–2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0
36. Park S.H., Cho C.S., Lee O.Y., Jun J.B., Lin S.R., Zhou L.Y. et al. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2007; 40(2): 148–55. DOI: 10.3164/jcfn.40.148
37. Kurokawa S., Katsuki S., Fujita T., Saitoh Y., Ohta H., Nishikawa K. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J. Gastroenterol.* 2014; 49(2): 239–44. DOI: 10.1007/s00535-13-0805-2
38. Li W., Zhao Y., Xu X., Ma W., Gao P., Wang Y. et al. Rebamipide suppresses TNF- α mediated inflammation in vitro and attenuates the severity of dermatitis in mice. *FEBS J.* 2015; 282(12): 2317–26. DOI: 10.1111/febs.13278
39. Watanabe T., Sugimori S., Kameda N., Machida H., Okazaki H., Tanigawa T. et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6(11): 1279–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.021
40. Ross-Lee L.M., Elms M.J., Cham B.E., Bochner F., Bunce I.H., Eadie M.J. Plasma levels of aspirin following effervescent and enteric coated tablets, and their effect on platelet function. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 23(6): 545–51.
41. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 4(3): 261–70. DOI: 10.1586/egh.10.25
42. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O., Sakata Y., Tanigawa T., Shiba M. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0122330. DOI: 10.1371/journal.pone.0122330
43. Moon S.J., Park J.S., Woo Y.J., Lim M.A., Kim S.M., Lee S.Y. et al. Rebamipide suppresses collagen-induced arthritis through reciprocal regulation of th17/treg cell differentiation and hemoxygenase 1 induction. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(4): 874–85. DOI: 10.1002/art.138310
44. Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T., Yamagami H., Shiba M., Watanabe T. et al. Rebamipide alters the esophageal microbiome and reduces the incidence of Barrett's esophagus in a rat model. *Dig. Dis. Sci.* 2015; 60(9): 2654–61. DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4
45. Mizukami K., Murakami K., Hirashita Y., Hisamatsu A., Ogawa R., Uchida M. et al. Efficacy of rebamipide for low-dose aspirin-related gastrointestinal symptoms. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2012; 51(3): 216–20. DOI: 10.3164/jcfn.12-27
46. Mizukami K., Murakami K., Abe T., Inoue K., Uchida M., Okimoto T. et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17(46): 5117–22. DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5117



Лептинорезистентность как значимый предиктор метаболически тучного фенотипа ожирения

А.В. Отт¹, Г.А. Чумакова^{2,3}, Н.Г. Веселовская¹

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул

² ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Цель исследования: изучение взаимосвязей показателей лептинового обмена с нарушениями углеводного, липидного обменов, а также развитием субклинического атеросклероза у мужчин с разными метаболическими фенотипами ожирения.

Материалы и методы. В исследование вошли 110 мужчин в возрасте 44–65 лет с артериальной гипертензией и отсутствием клинических признаков атеросклероза любых локализаций, сахарного диабета 2 типа, с индексом массы тела (ИМТ) 25–30 кг/м². Пациенты были разделены на две группы в зависимости от метаболического фенотипа ожирения и соотношения толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) как критерия висцерального ожирения (ВО) и ИМТ как критерия общего ожирения. Оценивали индекс инсулинорезистентности (ИР) HOMA-IR, уровни инсулина, сывороточного свободного лептина (СЛ), растворимых рецепторов к лептину, а также свободный лептиновый индекс (СЛИ), показатели липидного спектра. Субклинический атеросклероз диагностировали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий и дуплекса брахиоцефальных артерий, тЭЖТ определяли методом эхокардиографии.

Результаты. Выявлена взаимосвязь показателей лептинового обмена с ВО, ИР, субклиническим атеросклерозом коронарных и брахиоцефальных артерий. Найден маркер лептинорезистентности (ЛР), и определена его прогностическая значимость.

Заключение. Нарушение обмена лептина с развитием ЛР может приводить к формированию метаболически тучного фенотипа ожирения и его осложнениям. Значение СЛИ, равное 1,87, может быть использовано не только как лабораторный маркер ЛР, но и как ранний критерий риска развития ИР и будущих кардиометаболических осложнений.

Ключевые слова: метаболические фенотипы ожирения, лептинорезистентность, инсулинорезистентность, субклинический атеросклероз.

Для цитирования: Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Лептинорезистентность как значимый предиктор метаболически тучного фенотипа ожирения // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 30–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-30-35



Leptin Resistance as a Significant Predictor of the Metabolically Obese Obesity Phenotype

A.V. Ott¹, G.A. Chumakova^{2,3}, N.G. Veselovskaya¹

¹ Altai Territorial Cardiology Clinic, Barnaul

² Altai State Medical University, Russian Ministry of Health, Barnaul

³ Research Institute for Complex Issues in Cardiovascular Disease, Kemerovo

Objective of the Study: To evaluate, in men with different metabolic obesity phenotypes, the associations between leptin metabolism, on the one hand, and, on the other, carbohydrate and lipid metabolism disorders, as well as subclinical atherosclerosis.

Materials and Methods: The study population was 110 hypertensive male patients, aged 44 to 65, with body mass index (BMI) of 25–30 kg/m², who had no clinical signs of any types of atherosclerosis or type 2 diabetes mellitus. The patients were divided into two groups, according to metabolic obesity phenotype and the ratio between epicardial adipose tissue (EAT) thickness, an indicator of visceral obesity (VO) and BMI, an indicator of overall obesity. Insulin resistance (HOMA-IR) levels, insulin levels, serum free leptin (FL) and soluble leptin receptor (SOB-R) levels, free leptin index (FLI), and lipid metabolism parameters were studied. Subclinical atherosclerosis was diagnosed by multi-slice spiral computed tomography of the coronary arteries and duplex scanning of the brachiocephalic arteries. EAT thickness was measured by echocardiography.

Study Results: The study revealed an association between certain parameters of leptin metabolism, and VO, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis of the coronary and brachiocephalic arteries. A marker of Leptin resistance (LR) was identified and its prognostic value was assessed.

Conclusion: Disturbances in leptin metabolism accompanied by LR may lead to uncomplicated or complicated metabolically obese obesity. An FLI of 1.87 can be viewed not only as a laboratory marker for LR, but also as an early indicator of insulin resistance and further cardiometabolic complications.

Keywords: metabolic obesity phenotypes, leptin resistance, insulin resistance, subclinical atherosclerosis.

For reference: Ott A.V., Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Leptin Resistance as a Significant Predictor of the Metabolically Obese Obesity Phenotype. Doctor.Ru. 2018; 8(152): 30–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-30-35

Темпы распространения ожирения в мире сопоставимы с масштабами эпидемии [1]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в России составляет 59,2% и 24,1% соответственно [2]. По данным российского

многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ожирения составила 29,7% [3].

Ожирение — хроническое прогрессирующее заболевание, ассоциированное с риском развития СД 2 типа (СД2),

Веселовская Надежда Григорьевна — д. м. н., заведующая кардиологическим отделением КГБУЗ АКЖД. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: nadezhda100@rambler.ru

Отт Анна Владимировна — к. м. н., врач КГБУЗ АКЖД. 656055, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: ott-88@mail.ru

Чумакова Галина Александровна — профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФГБНУ НИИ КПССЗ; д. м. н., профессор. 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

сердечно-сосудистой и онкологической патологии, нарушениями функции репродуктивной системы и другими осложнениями [1]. В настоящее время известно, что не столько общее, сколько висцеральное ожирение (ВО) и его нейрогуморальные факторы участвуют в формировании системного воспаления, атерогенеза, АГ, тромбообразования, что в значительной степени может определять сердечно-сосудистый риск (ССР).

Одним из наиболее доступных методов прямой визуализации ВО является оценка толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), расположенной между миокардом и висцеральным листком перикарда, с помощью ЭхоКГ [4]. ЭЖТ, как и висцеральные жировые депо других локализаций, обладает нейроэндокринной активностью, синтезирует адипокины, цитокины, хемокины и другие факторы, участвующие в патогенезе кардиометаболических осложнений [5, 6].

Особенности распределения жировой ткани в организме зависят от разных факторов, одним из которых является нарушение обмена лептина с развитием лептинорезистентности (ЛР) вследствие нарушения чувствительности рецепторов к лептину в гипоталамусе и периферических тканях [7]. При этом происходит отложение жира в висцеральных жировых депо, нарушение физиологической регуляции выработки инсулина, активация атерогенных адипокинов, что может привести к развитию инсулинорезистентности, атеросклероза и других метаболических нарушений [8]. В зависимости от соотношения подкожного или висцерального ожирения и наличия или отсутствия метаболических нарушений выделяют разные фенотипы ожирения: метаболически тучный фенотип ожирения (МТФО) при преобладании ВО и метаболических нарушений и метаболически здоровый фенотип ожирения (МЗФО) при наличии общего ожирения, отсутствии патологического ВО и метаболических нарушений.

Целью исследования стало изучение взаимосвязей показателей лептинового обмена с нарушениями углеводного, липидного обменов, а также развитием субклинического атеросклероза у мужчин с разными метаболическими фенотипами ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор больных проводился в поликлиническом отделении Алтайского краевого кардиологического диспансера при первичном обращении в учреждение по поводу нелеченой АГ. В исследование были включены 110 мужчин в возрасте 44–65 лет с АГ, с ИМТ 25–30 кг/м² и отсутствием клинических проявлений атеросклероза любых локализаций и СД2. Обследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от метаболического фенотипа ожирения, определенного по величине тЭЖТ. Патологическим эпикардиальным ожирением считалось увеличение тЭЖТ ≥ 7 мм, показавшее в клинических исследованиях взаимосвязь с риском развития инсулинорезистентности (ИР), дислипидемии и другими метаболическими нарушениями [9, 10]. В группу 1 были включены 50 пациентов с МЗФО, тЭЖТ < 7 мм, в группу 2 — 60 пациентов с МТФО и тЭЖТ ≥ 7 мм. У всех участников измеряли уровни инсулина, свободного лептина (СЛ), растворимых рецепторов к лептину (РРЛ), определяли индекс ИР Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR), свободный лептиновый индекс (СЛИ), вычисленный как отношение СЛ/РРЛ, липидный спектр, а также наличие субклинического мультифокального атеросклероза.

Лабораторное исследование проводилось с использованием стандартных наборов реактивов фирмы Human

(Германия). В сыворотке крови натощак оценивали содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) энзиматическим методом. Определяли также уровень ХС ЛПВП в супернатантной плазме. Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фривальда.

Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом. Уровни лептина, РРЛ, инсулина сыворотки крови оценивали методом иммуноферментного анализа. СЛИ определялся как соотношение СЛ/РРЛ.

Вычисление индекса НОМА-IR производилось по формуле:

$$\frac{[\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)}]}{22,5}$$

При показателе НОМА-IR > 2,77 диагностировалась ИР.

Эпикардиальное ожирение оценивали с помощью ЭхоКГ в В-режиме на аппарате Vivid 5 с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Измеряли тЭЖТ за свободной стенкой правого желудочка в области атриовентрикулярной борозды в миллиметрах в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ [9]. Субклинический атеросклероз коронарных артерий (КА) оценивали с помощью мультиспирального рентгеновского компьютерного томографа Aquilion 64 Toshiba (Япония) с обработкой данных на рабочей станции VITREA, брахиоцефальных артерий (БЦА) — на аппарате VIVID S6 линейным широкополосным многочастотным датчиком 8L-RS с диапазоном частот 4–13,3 МГц в В-режиме. Постоянную медикаментозную терапию пациенты обеих групп не получали.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (М) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением приведены медиана (Me), нижний и верхний квартили (НКв; ВКв). Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро — Уилка. Достоверность различий между двумя независимыми группами проверялась с помощью U-критерия Манна — Уитни. Для статистического описания связи между разными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для прогнозирования данных использовался регрессионный анализ. Также проводился многофакторный регрессионный анализ для оценки вклада различных факторов в формирование субклинического атеросклероза. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе основных метаболических факторов риска (ФР) и антропометрических показателей было выявлено, что у больных с МТФО более высокие показатели ТГ, ХС ЛПНП, более низкие значения ХС ЛПВП, чем в группе МЗФО. Не было различий в окружности талии (ОТ), являющейся до настоящего времени основным критерием ВО. Значения ИМТ также значимо не различались в исследуемых группах. Полученные данные представлены в *таблице 1*.

При сравнении ЛР в исследуемых группах наблюдались более высокие средние показатели СЛ, СЛИ в группе МТФО и более низкий уровень РРЛ в сравнении с группой МЗФО. Все различия были статистически значимыми (*табл. 2*). Также в группе МТФО отмечались более высокие показатели ИР по сравнению с группой МЗФО (*табл. 3*).

При проведении корреляционного анализа между уровнем СЛ и факторами ССР в группе МТФО была выявлена значимая положительная взаимосвязь уровня СЛ с тЭЖТ,

содержанием инсулина, индексом НОМА-IR (рис. 1). В группе МЗФО уровень СЛ положительно коррелировал с тЭЖТ, индексом НОМА-IR, уровнем ТГ, однако сила корреляционной взаимосвязи была слабой ($r = 0,15$, $p < 0,05$; $r = 0,17$, $p < 0,05$; $r = 0,17$, $p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа между СЛИ и ФР в группе эпикардимального ожирения (ЭО) была выявлена значимая положительная корреляция СЛИ с тЭЖТ, уровнем инсулина, индексом НОМА-IR, причем наибольшая сила взаимосвязи была между СЛИ и индексом НОМА-IR (рис. 2). В группе без ЭО СЛИ положительно коррелировал с тЭЖТ, ТГ, но корреляция была слабой ($r = 0,12$, $p < 0,05$; $r = 0,15$, $p < 0,05$).

Таблица 1

Анализ метаболических факторов риска и антропометрических показателей в группах с метаболически тучным (МТФО) и метаболически здоровым (МЗФО) фенотипами ожирения, М ± SD

Факторы риска	МЗФО (n = 50)	МТФО (n = 60)	P
Индекс массы тела, кг/м ²	27,66 ± 2,05	28,8 ± 1,03	0,06
Окружность талии, см	95,68 ± 3,32	97,52 ± 3,78	0,053
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	163 ± 11,65	159,17 ± 11,83	0,13
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	98,60 ± 7,49	95,42 ± 6,33	0,04
Глюкоза, ммоль/л	5,08 ± 0,59	5,20 ± 0,47	0,39
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,26 ± 0,44	1,02 ± 0,22	0,03
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,13 ± 1,17	3,73 ± 0,82	0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,70 ± 0,43	2,09 ± 0,48	0,03

В результате анализа данных в группе МТФО у 11 пациентов была выявлена ИР с индексом НОМА-IR $\geq 2,77$, после чего внутри группы были выделены пациенты с наличием ИР (n = 11) и отсутствием ее (n = 49), у которых определили средние значения СЛИ. Данный параметр был взят для оценки в связи с найденной наибольшей силой корреляции между СЛИ и индексом НОМА-IR в группе МТФО. У пациентов с ИР наблюдался более высокий средний показатель СЛИ, чем у больных без нее: $2,15 \pm 0,68$ против $1,56 \pm 0,5$ ($p < 0,005$). Используя линейный регрессионный анализ, мы получили уравнение регрессии и вычислили значение СЛИ, с которого начинала определяться ИР с НОМА-IR $\geq 2,77$. Данный показатель составил 1,87 (рис. 3).

При оценке субклинического атеросклероза КА в группе МТФО, по данным МСКТ КА, было выявлено, что 90% пациентов имели атеросклероз одной и более КА. В группе МЗФО

Таблица 2

Показатели лептинорезистентности в группах с метаболически тучным (МТФО) и метаболически здоровым (МЗФО) фенотипами ожирения, М ± SD

Показатели обмена лептина	МЗФО (n = 50)	МТФО (n = 60)	P
Лептин, нг/мл	14,92 ± 3,30	32,16 ± 5,46	0,001
Растворимые рецепторы к лептину, нг/мл	41,64 ± 5,91	20,80 ± 5,22	0,001
Свободный лептиновый индекс, усл. ед.	0,37 ± 0,09	1,67 ± 0,58	0,001

Таблица 3

Показатели инсулинорезистентности в группах с метаболически тучным (МТФО) и метаболически здоровым (МЗФО) фенотипами ожирения, М ± SD

Показатели инсулинорезистентности	МЗФО (n = 50)	МТФО (n = 60)	P
Инсулин, мкМЕ/мл	5,97 ± 0,97	9,37 ± 2,07	0,001
НОМА-IR, усл. ед.	1,35 ± 0,29	2,16 ± 0,50	0,001

Рис. 1. Корреляции между уровнем свободного лептина (СЛ) и факторами риска в группе метаболически тучного фенотипа ожирения: А — между уровнем СЛ и толщиной эпикардимальной жировой ткани (тЭЖТ); В — между уровнями СЛ и инсулина; С — между уровнем СЛ и индексом НОМА-IR

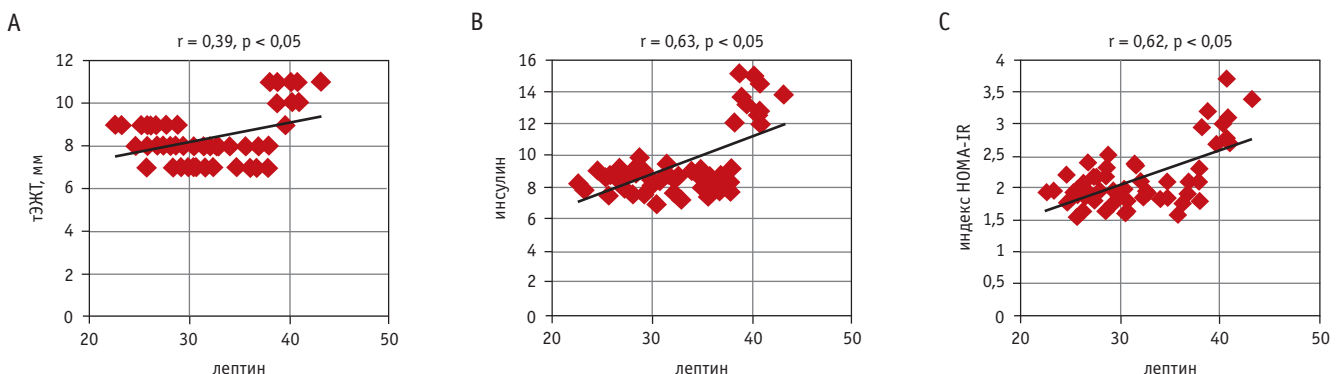


Рис. 2. Корреляции между свободным лептиновым индексом (СЛИ) и факторами риска в группе метаболически тучного фенотипа ожирения: А — между СЛИ и толщиной эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ); В — между СЛИ и уровнем инсулина; С — между СЛИ и индексом НОМА-IR

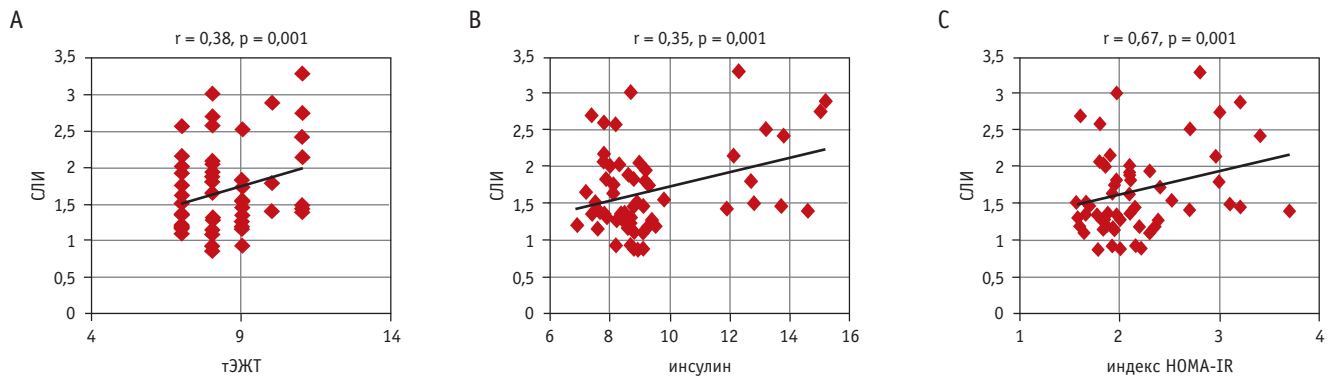
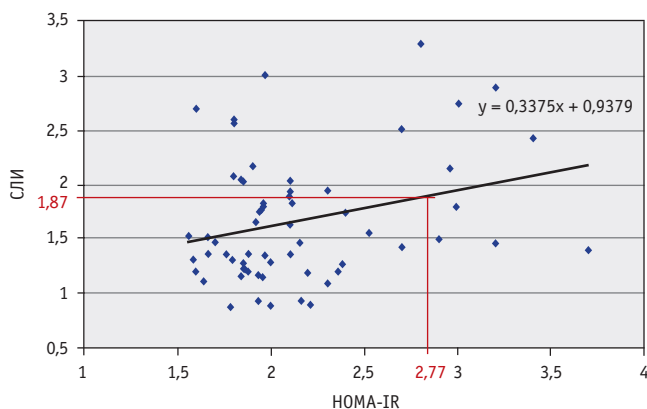


Рис. 3. Линия регрессии, отражающая зависимость между свободным лептиновым индексом (СЛИ) и наличием инсулинорезистентности. *Примечание:* $y = 0,3375x + 0,9379$ — уравнение регрессии, где y — СЛИ; x — индекс НОМА-IR, равный 2,77; 0,3375, 0,9379 — поправочные коэффициенты



атеросклероз КА встречался у 8% пациентов. Кроме того, в группе МЗФО не было гемодинамически значимых стенозов КА. В группе МТФО гемодинамически значимые стенозы КА (50–55%) наблюдались у 8 (13,3%) пациентов.

Распространенность атеросклероза БЦА в группе МТФО составила 57%. В группе МЗФО атеросклеротические бляшки БЦА 20–25% встречались у 4% больных.

Для оценки связи изучаемых ФР с наличием субклинического атеросклероза КА в группе МТФО был проведен биномиальный регрессионный анализ, в котором зависимой переменной было наличие атеросклеротических бляшек КА у обследованных. В число ковариантов включены следующие факторы: возраст, систолическое АД (САД), диастолическое АД, ИМТ, ОТ, тЭЖТ, СЛИ. В результате установлено, что повышали вероятность наличия субклинического атеросклероза КА у пациентов с МТФО не только традиционные ФР — возраст и ОТ, но и новые маркеры ССР — тЭЖТ и СЛИ, причем их влияние было более значимым (табл. 4). В группе МЗФО также проведена оценка взаимосвязи вышеприведенных ФР с наличием субклинического атеросклероза КА. В данной группе только возраст статистически значимо повышал вероятность наличия субклинического атеросклероза КА (табл. 5).

Таблица 4

Многофакторный биномиальный регрессионный анализ, отражающий связь между изучаемыми факторами риска и вероятностью развития субклинического атеросклероза коронарных артерий в группе метаболически тучного фенотипа ожирения

Факторы	ОШ	95%-ный ДИ	Р
Возраст, годы	1,02	1,003–1,05	0,04
САД, мм рт. ст.	1,05	1,02–1,2	0,053
ДАД, мм рт. ст.	1,08	1,05–1,3	0,06
ИМТ, кг/м ²	1,006	1,004–1,07	0,08
ОТ, см	1,12	1,06–1,5	0,02
тЭЖТ, мм	1,36	1,04–1,7	0,01
СЛИ	1,35	1,06–1,6	0,01

Примечание. Здесь и в таблицах 5–7: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СЛИ — свободный лептиновый индекс, тЭЖТ — толщина эпикардальной жировой ткани.

Таблица 5

Многофакторный биномиальный регрессионный анализ, отражающий связь между изучаемыми факторами риска и вероятностью развития субклинического атеросклероза коронарных артерий в группе метаболически здорового фенотипа ожирения

Факторы	ОШ	95%-ный ДИ	Р
Возраст, годы	1,02	1,001–1,05	0,02
САД, мм рт. ст.	1,08	1,03–1,4	0,06
ДАД, мм рт. ст.	1,05	1,01–1,6	0,08
ИМТ, кг/м ²	1,004	1,002–1,06	0,07
ОТ, см	1,25	1,02–1,4	0,058
тЭЖТ, мм	1,14	1,03–1,5	0,06
СЛИ	1,27	1,04–1,7	0,07

Затем методом биномиального регрессионного анализа был изучен вклад традиционных ФР, а также тЭЖТ и СЛИ в развитие атеросклероза БЦА. В группе МТФО вероятность наличия субклинического атеросклероза увеличивали возраст, уровень САД, а также показатели тЭЖТ и СЛИ (табл. 6). В группе МЗФО вероятность наличия субклинического атеросклероза БЦА увеличивалась только в зависимости от традиционных ФР, таких как возраст, САД (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение является гетерогенным заболеванием с различным риском метаболических нарушений. При этом показатели ИМТ и ОТ учитывают общее количество жировой ткани в организме, т.е. как нейрогуморально активного висцерального жира, так и инертного подкожного жира, не обладающего значимой эндокринной активностью.

Взаимосвязь эпикардиального ожирения (ВО) с атеросклерозом КА доказана в ряде клинических исследований [10, 11]. При этом статистически значимая взаимосвязь ОТ и ВО выявляется далеко не во всех исследованиях, хотя традиционно ОТ считается критерием ВО. Так, в исследовании S.E. Litwin (2012) продемонстрировано, что при наличии ВО по данным КТ показатель ОТ у многих больных мог быть

в норме [12], а при наличии абдоминального ожирения по ОТ сохранялся нормальный метаболический профиль. В нашем исследовании в группе пациентов с МЗФО с ИМТ от 25 до 30 кг/м² и ОТ около 95 см наблюдался практически нормальный метаболический профиль, что говорит о низкой значимости традиционных критериев ожирения, таких как ИМТ и ОТ, в прогнозе ССР.

Причины разного распределения жировой ткани в организме до конца не ясны. В настоящее время активно изучается роль ЛР в формировании ВО. В норме лептин — белок, кодируемый Ob генотипом, регулирует пищевой и инсулиновый обмен, препятствуя развитию ВО и ИР [7]. Свое действие лептин осуществляет через специфические рецепторы (РРЛ), расположенные в гипоталамусе и периферических тканях. В условиях нарушения чувствительности к РРЛ исчезает физиологическое действие лептина по регуляции пищевого поведения, формируются гиперлептинемия и ее основное осложнение — ВО, приводящее к формированию МТФО.

В нашем исследовании в группе пациентов с МТФО наблюдался более высокий уровень лептина, меньший уровень РРЛ, чем в группе МЗФО. Полученные нами результаты подтверждаются данными современных исследований, в которых установлено, что уменьшение количества рецепторов к лептину и/или нарушения чувствительности к РРЛ приводят к гиперлептинемии вследствие ЛР и к формированию ВО [13, 14].

Также в нашем исследовании в группе пациентов с МТФО наблюдались более высокие показатели инсулина и индекса НОМА-IR. Полученные результаты могут объясняться эндокринной активностью эпикардиального жира, синтезирующего адипокины и хемокины, приводящие к ИР [15]. С другой стороны, более высокие показатели ИР в группе МТФО связаны и с гиперлептинемией, что подтверждается современными исследованиями [16].

Корреляционный анализ, проведенный в исследуемых группах, подтвердил положительную статистически значимую взаимосвязь между уровнем СЛ и индексом НОМА-IR, содержанием инсулина, а также тЭЖТ, которая является истинным депо висцеральной жировой ткани.

В настоящее время активно изучается роль СЛИ в увеличении ССР. Так, в исследовании M.A. Donoso и соавт. (2013) была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между СЛИ и индексом НОМА-IR в группе с общим ожирением [17]. В нашем исследовании у пациентов с МТФО (группа 2) наблюдался более высокий показатель СЛИ, чем в группе пациентов с МЗФО (группа 1). При проведении многофакторного биномиального регрессионного анализа мы обнаружили, что наиболее значимый вклад в развитие субклинического мультифокального атеросклероза в группе 2 вносят СЛИ и тЭЖТ. На основании полученных нами данных можно использовать СЛИ в качестве лабораторного маркера ЛР в клинической практике в отсутствие общепринятых критериев ЛР.

В нашем исследовании была выявлена наиболее сильная связь между СЛИ и индексом НОМА-IR ($r = 0,67$, $p = 0,001$) в группе 2. После выделения подгрупп пациентов с наличием и отсутствием ИР мы обнаружили, что в группе с ИР наблюдался более высокий средний показатель СЛИ. Это еще раз подтверждает, что СЛИ может иметь предикторную значимость в отношении риска развития ИР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение обмена лептина с развитием лептинорезистентности (ЛР) может приводить к формированию мета-

Таблица 6

Многофакторный биномиальный регрессионный анализ, отражающий связь между изучаемыми факторами риска и вероятностью развития субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий в группе метаболически тучного фенотипа ожирения

Факторы	ОШ	95%-ный ДИ	P
Возраст, годы	1,03	1,01–1,08	0,01
САД, мм рт. ст.	1,07	1,05–1,2	0,01
ДАД, мм рт. ст.	1,004	1,001–1,13	0,06
ИМТ, кг/м ²	1,007	1,002–1,09	0,23
ОТ, см	1,28	1,06–1,52	0,07
тЭЖТ, мм	1,18	1,06–1,4	0,01
СЛИ	1,16	1,04–1,5	0,01

Таблица 7

Многофакторный биномиальный регрессионный анализ, отражающий связь между изучаемыми факторами риска и вероятностью развития субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий в группе метаболически здорового фенотипа ожирения

Факторы	ОШ	95%-ный ДИ	P
Возраст, годы	1,15	1,01–1,24	0,03
САД, мм рт. ст.	1,21	1,03–1,35	0,01
ДАД, мм рт. ст.	1,02	1,01–1,15	0,06
ИМТ, кг/м ²	1,08	1,03–1,12	0,14
ОТ, см	1,26	1,05–1,43	0,17
тЭЖТ, мм	1,18	1,06–1,4	0,07
СЛИ	1,09	1,02–1,7	0,08

болически тучного фенотипа ожирения и его осложнениям. Значение свободного лептинового индекса, равное 1,87, может быть использовано не только как лабораторный

маркер ЛР, но и как ранний критерий риска развития инсулинорезистентности и будущих кардиометаболических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. *Ожирение и метаболизм*. 2011; 1: 5–19. [Romantsova T.I. *Epidemiya ozhireniya: ochevidnye i veroyatnye prichiny. Ozhirenie i metabolizm*. 2011; 1: 5–19. (in Russian)].
2. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384(9945): 766–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(6): 4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. i dr. *Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiiskoi populyatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniya ESSE-RF. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13(6): 4–11. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
4. Talman A.H., Psaltis P.J., Cameron J.D., Meredith I.T., Seneviratne S.K., Wong D.T. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2014; 4(6): 416–29. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05
5. McLean D.S., Stillman A.E. Epicardial adipose tissue as a cardiovascular risk marker. *Clin. Lipidol.* 2009; 4(1): 55–62.
6. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Козаренко А.А., Бокслер М.И. Адипоцины как корригируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 6(86): 88–93. [Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Kozarenko A.A., Boksler M.I. *Adipokiny kak korriruiemye faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Ros. kardiolog. zhurn.* 2010; 6(86): 88–93. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2010-6-88-93
7. Zhou Y., Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front. Med.* 2013; 7(2): 207–22. DOI: 10.1007/s11684-013-0263-5
8. Blüher S., Mantzoros C.S. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89(3): 991S–7S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26788E
9. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. *Клиническое значение висцерального ожирения*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. *Klinicheskoe znachenie vistseral'nogo ozhireniya*. М.: GEOTAR-Media; 2016. 160 s. (in Russian)]
10. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Козаренко А.А., Субботин Е.А. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. *Кардиология*. 2013; 53(1): 51–5. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Gritsenko O.V., Kozarenko A.A., Subbotin E.A. *Epikardial'noe ozhirenie kak faktor riska razvitiya koronarnogo ateroskleroza. Kardiologiya*. 2013; 53(1): 51–5. (in Russian)]
11. Liu J., Fox C.S., Hickson D., Sarpong D., Ekinwe L., May W.D. et al. Pericardial adipose tissue, atherosclerosis, and cardiovascular disease risk factors: the Jackson heart study. *Diabetes Care*. 2010; 33(7): 1635–39. DOI: 10.2337/dc10-0245
12. Litwin S.E. Normal weight obesity: is bigge really badder? *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2012; 5(3): 286–88. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.974840
13. Hung H., Bhavaani J., Kastin A.J., Wang Y., Ouyang S., Pan W. Endothelial cell leptin receptor mutant mice have hyperleptinemia and reduced tissue uptake. *J. Cell Physiol.* 2013; 228(7): 1610–16. DOI: 10.1002/jcp.24325
14. Marino-Ortega L.A., Molina-Bello A., Polanco-García J.C., Muñoz-Valle J.F., Salgado-Bernabé A.B., Guzmán-Guzmán I.P. Correlation of leptin and soluble leptin receptor levels with anthropometric parameters in mother-newborn pairs. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(7): 11260–7.
15. Guilherme A., Virbasius J.V., Puri V., Czech M.P. Adipocyte dysfunction linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Cell Biol.* 2008; 9(5): 367–77. DOI: 10.1038/nrm2391
16. Awede B., Adovoeke D., Adehan G., MacFarlane N.G., Azonbakin S., Dossou E. et al. Adiponectin, in contrast to leptin, is not associated with body mass index, waist circumference and HOMA-IR in subjects of a west-African population. *Physiol. Rep.* 2018; 6(11): e13718. DOI: 10.14814/phy2.13718
17. Donoso M.A., Muñoz-Calvo M.T., Barrios V., Martínez G., Hawkins F., Argente J. Increased leptin/adiponectin ratio and free leptin index are markers of insulin resistance in obese girls during pubertal development. *Horm. Res. Paediatr.* 2013; 80(5): 363–70. DOI: 10.1159/000356046



Результаты комплексного лечения синдрома обструктивного апноэ сна и синдрома гипоксемии во сне на фоне ожирения

Р.В. Бузунов, А.М. Гаврилова, И.В. Легейда

ФГБУ «Клинический санаторий «Барвиха» Управления делами Президента Российской Федерации

Цель статьи: отразить опыт 7-летнего наблюдения за пациентом с ожирением в сочетании с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), гипоксемией во сне и артериальной гипертензией с лабильными цифрами артериального давления (АД).

Основные положения. На фоне лечения методом создания положительного давления в дыхательных путях (СИПАП-терапии), соблюдения диеты и режима двигательной активности у пациента отмечены устранение СОАС, снижение веса без последующего набора массы тела, нормализация АД, стабильное улучшение общего самочувствия.

Заключение. СИПАП-терапия является эффективным методом лечения СОАС и гипоксемии во сне и должна использоваться у пациентов с подтвержденным диагнозом и наличием клинических симптомов.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, СИПАП-терапия, ожирение, гипоксемия во сне, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Бузунов Р.В., Гаврилова А.М., Легейда И.В. Результаты комплексного лечения синдрома обструктивного апноэ сна и синдрома гипоксемии во сне на фоне ожирения // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 36–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-36-39



Outcomes of a Comprehensive Treatment Program for an Obese Patient with Obstructive Sleep Apnea and Sleep-related Hypoxemia

R.V. Buzunov, A.M. Gavrilova, I.V. Legeida

Barvikha Medical Rehabilitation Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation

Objective of the Paper: To describe seven years of monitoring an obese patient with severe obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), sleep-related hypoxemia, and hypertension with fluctuating blood pressure.

Key Points: Continuous positive airway pressure (CPAP) therapy, dieting, and exercise achieved the elimination of OSAS, reduction of body weight without regaining it, and normalization of blood pressure for this patient, as well as a consistent improvement in his general well-being.

Conclusion: CPAP therapy is an effective treatment strategy for patients with OSAS and sleep-related hypoxemia, and should be used in patients with a confirmed diagnosis and clinical signs.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, CPAP therapy, obesity, sleep-related hypoxemia, hypertension.

For reference: Buzunov R.V., Gavrilova A.M., Legeida I.V. Outcomes of a Comprehensive Treatment Program for an Obese Patient with Obstructive Sleep Apnea and Sleep-related Hypoxemia. Doctor.Ru. 2018; 8(152): 36–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-36-39

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) определяется как состояние, при котором происходят повторяющиеся эпизоды обструкции верхних дыхательных путей во время сна, обычно ассоциированные с падением уровня насыщения крови кислородом [1]. Распространенность средней и тяжелой степеней заболевания, по сведениям зарубежных авторов, составляет 13% у мужчин и 6% у женщин [2]. Данных, масштабно отражающих встречаемость заболевания в России, в настоящее время нет.

В то же время нет сомнений в значимости СОАС для популяции. Так, увеличение индекса апноэ/гипопноэ на 1 эпизод в час увеличивает риск развития АГ на 1% [3], а в крупном когортном висконсинском исследовании показано повышение сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с тяжелой степенью СОАС в 5,2 раза в сравнении с таковой среди больных без апноэ [4].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 1948 года рождения, обратился в отделение восстановительного сна Клинического санатория «Барвиха» (ОВС) в апреле 2009 г. с жалобами на повышение АД, преимущественно в утренние часы, громкий храп, остановки дыхания во сне со слов окружающих, пробуждения от нехватки воздуха и приступов кашля, на изжогу и отрыжку пищей по ночам, учащенное ночное мочеиспускание, разбитость и головные боли по утрам, выраженную дневную сонливость, одышку и усталость при подъеме на второй этаж, снижение фона настроения, постоянную общую разбитость.

Более 10 лет родственники пациента замечали его храп, но не придавали этому значения. Около 5 последних лет наблюдалось повышение АД до 180/120 мм рт. ст., в связи с чем больной получал гипотензивную терапию по трехкомпонентной схеме (индапамид, амлодипин, периндоприл).

Бузунов Роман Вячеславович — д. м. н., профессор, заведующий отделением восстановительного сна ФГБУ «Клинический санаторий «Барвиха» УД Президента РФ. 143083, Московская область, Одинцовский р-н, пос. Барвиха. E-mail: 7633331@mail.ru

Гаврилова Алёна Михайловна — врач-кардиолог отделения восстановительного сна, ФГБУ «Клинический санаторий «Барвиха» УД Президента РФ. 143083, Московская область, Одинцовский р-н, пос. Барвиха. E-mail: 7813621@bk.ru

Легейда Ирина Витальевна — врач функциональной диагностики отделения восстановительного сна ФГБУ «Клинический санаторий «Барвиха» УД Президента РФ. 143083, Московская область, Одинцовский р-н, пос. Барвиха. E-mail: irinalegeyda@yandex.ru

На фоне регулярного лечения в утренние часы случались эпизоды увеличения АД до 160/100 мм рт. ст. Постепенно нарастала масса тела, в среднем на 1 кг в год. Пациент практиковал различные диеты для снижения веса, но безрезультатно.

Выраженное ухудшение самочувствия в виде прогрессирования симптомов дефицита сна, снижения качества ночного сна, лабильности АД он отмечал в последние 2 года. В связи с этим неоднократно обращался к различным врачам. На одном из визитов к неврологу ему был назначен феназепам. На фоне приема препарата у пациента в ранние утренние часы развился гипертонический криз, по поводу которого он был госпитализирован в стационар по экстренным показаниям.

Следует отметить, что в нашей стране распространено назначение феназепама без учета оценки дыхательной функции в течение ночи. При этом в официальной инструкции к препарату обозначено «прямое миорелаксирующее дейст-

вие» препарата, а также, что «возможно прямое торможение двигательных нервов и функции мышц». То есть у пациента с СОАС препарат вызывает еще большее расслабление мышц глотки, а также дыхательной мускулатуры, что только утяжеляет заболевание. Кроме того, снотворный эффект, оказываемый феназепамом, отсрочивает активацию мозга и наступление вентиляционной фазы после остановки дыхания.

На момент обращения в ОВС пациент весил 115 кг при росте 172 см. ИМТ составил 39 кг/м², что соответствует 2-й степени ожирения. При осмотре ротоглотки обращало на себя внимание ее сужение за счет жировых отложений в подслизистом слое. Имело место затруднение носового дыхания, обусловленное вазомоторными реакциями.

Пациенту выполнена диагностическая полисомнография в течение ночного сна (рис. 1, 2). Исследование проводилось с использованием системы SOMNOcheck R&K (Weinmann, Германия). Полученные данные расшифровывали вручную по стандартам Американской академии медицины сна.

Рис. 1. Исходные данные диагностической полисомнографии пациента К., развертка — 5 минут. Отмечаются повторяющиеся апноэ длительностью до 50 с (канал «Дыхание»), сопровождающиеся выраженными десатурациями до 75% и колебаниями пульса (канал «Пульс»), приводящие к частым микроактивациям мозга (канал «ЭЭГ»). *Примечание. Здесь и в рисунке 4: Ноги — движения нижних конечностей, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМГ — электромиограмма, ЭОГ — электроокулограмма, ЭЭГ — электроэнцефалограмма*

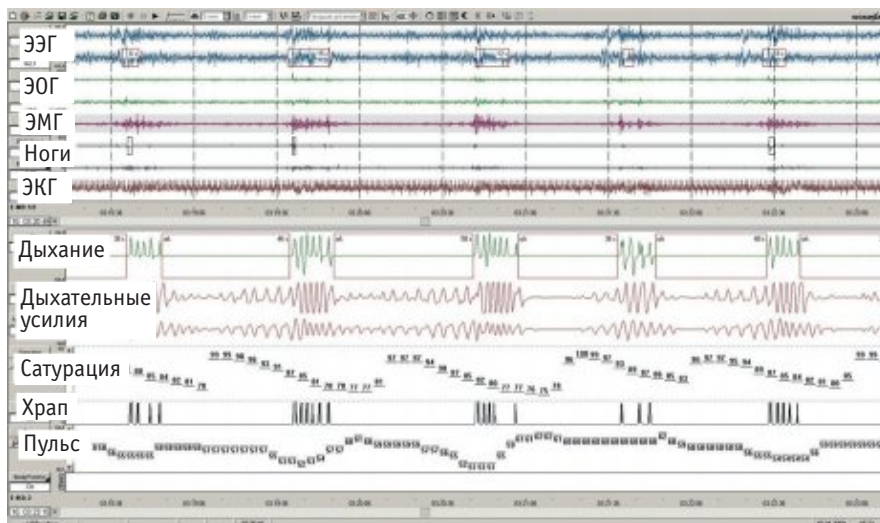
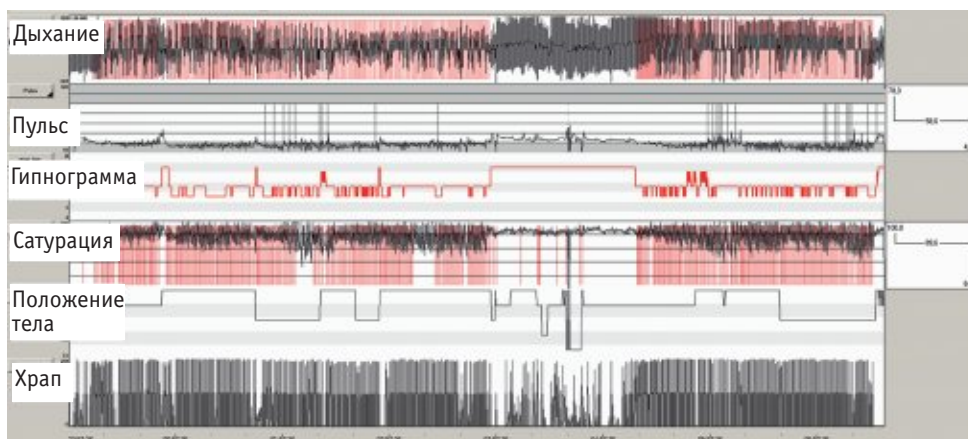


Рис. 2. Исходные тренды параметров диагностической полисомнографии пациента К. за ночь (7 часов). На канале «Дыхание» практически постоянно отмечаются эпизоды апноэ (выделены красным), сопровождающиеся значительными десатурациями на канале «Сатурация» (выделены красным)



У пациента зафиксирован индекс апноэ/гипопноэ 59 эпизодов в час. Минимальная сатурация кислородом составила 64%, средняя — 89% при норме > 93%. На ЭКГ в период записи регистрировалась выраженная синусовая аритмия, связанная с нарушениями дыхания, редкая мономорфная желудочковая экстрасистолия. Структура сна резко нарушена за счет увеличения частоты микроактиваций мозга, связанных с нарушениями дыхания (44 в час при норме менее 10 в час). Практически полностью отсутствовали дельта- и REM-стадии сна. Первая стадия сна (дремота) составила 80% общего времени сна.

На основании полученных данных установлен диагноз: СОАС тяжелой степени. Синдром гипоксемии во сне легкой степени. Ожирение 2-й степени. АГ 3-й степени.

С учетом тяжести заболевания, выраженности клинической картины и наличия ожирения было начато лечение пациента методом неинвазивной вентиляции постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СИПАП-терапия). С этой целью использовался аппарат

SOMNObalance e (Weinmann, Германия). Уже в первую ночь лечения под контролем полисомнографии достигнута практически полная нормализация показателей дыхания, насыщения крови кислородом, структуры сна и ЭКГ. Результаты лечения представлены в *таблице* и на *рисунках 3, 4*.

Субъективно пациент отмечал значительное улучшение качества сна и рост дневной активности. Далее он продолжил долгосрочное лечение в домашних условиях в режиме авто-СИПАП с лечебным давлением 5–14 гПа. Помимо этого, была разработана диета, определен оптимальный режим физических тренировок, которые больной выполнял сначала под контролем врача, а затем самостоятельно. Проводился мониторинг основных биохимических показателей, АД. При контрольной ежегодной оценке параметров лечения, считанных из памяти аппарата, остаточный индекс респираторных событий составлял не более 5 эпизодов в час. Пациент использовал аппарат в первые 2 года наблюдения 100% ночей, в последующие годы — 90–94% ночей. Продолжительность применения аппарата за ночь составляла не менее 7 часов.

В течение последующих 3 лет больной снизил вес на 35 кг (со 115 кг до 80 кг). Отмечалось также постепенное снижение лечебного давления (95-й перцентиль уменьшился с 13 гПа до 7 гПа). Такая динамика показателя говорит о регрессе степени тяжести обструкции верхних дыхательных путей и, следовательно, апноэ. Постепенно снижались дозы гипотензивных препаратов вплоть до полной их отмены в связи с нормализацией АД. У пациента полностью прошла дневная сонливость, нормализовался сон, исчезли ночная изжога и потливость, учащенное мочеиспускание, улучшились настроение и физическая выносливость.

Больной К. привык к новому образу жизни, до настоящего времени придерживается здорового питания, ежедневно пробегает 3 км на беговой дорожке без каких-либо ограничивающих симптомов, стабильно удерживает вес и ежегодно проходит плановое комплексное обследование с целью мониторинга кардиометаболических рисков. От проведения контрольной полисомнографии отказывается под предлогом нежелания отмены СИПАП-терапии в силу привычки спать

Таблица

Динамика физиологических показателей пациента К. на фоне СИПАП-терапии

Показатели	До лечения	На фоне лечения
Индекс апноэ/гипопноэ, эпизодов в час	59	3
Сатурация кислородом минимальная, %	64	88
Сатурация кислородом средняя, %	89	94
Количество микроактиваций мозга за час	44	14
Доля дельта-сна от длительности собственно сна, %	0	28
Доля REM-сна от длительности собственно сна, %	1	38

Рис. 3. Данные полисомнографии пациента К. на фоне СИПАП-терапии, развертка — 10 минут. Отмечаются нормальное дыхание (канал «Дыхание»), нормальная сатурация (канал «Сатурация») и стабильный пульс (канал «Пульс»). Отсутствуют микропробуждения (канал «ЭЭГ»)

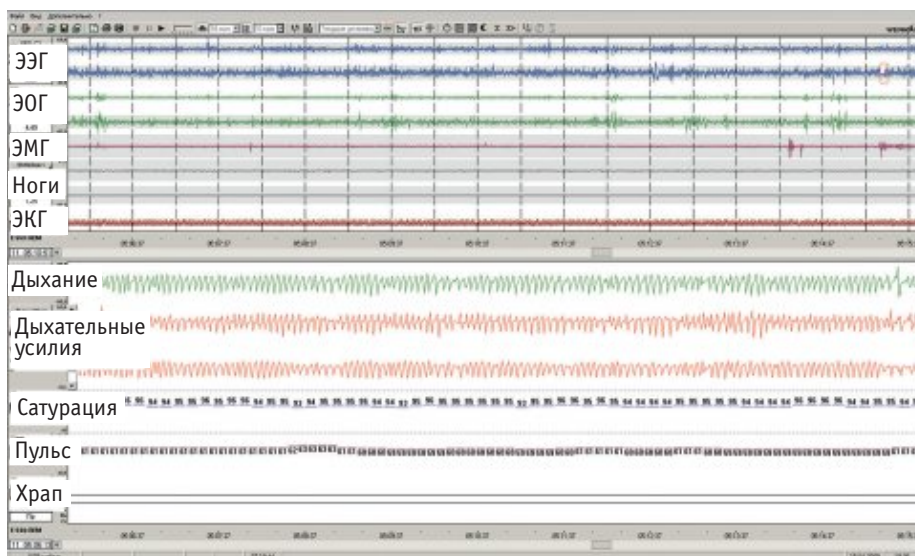
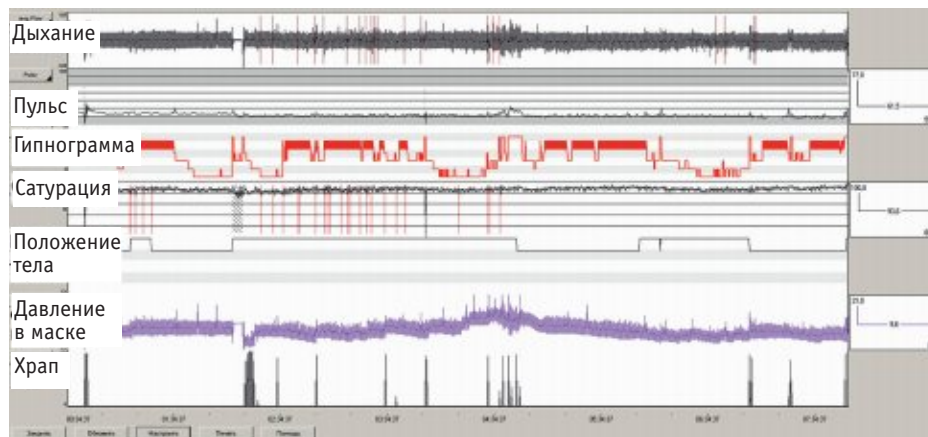


Рис. 4. Тренды параметров полисомнографии пациента К. на фоне СИПАП-терапии в течение ночи (7 часов). На канале «Дыхание» отмечаются единичные эпизоды апноэ (выделены красным), сопровождающиеся редкими эпизодами незначительных десатураций на канале «Сатурация» (выделено красным)



с аппаратом. Однако, со слов родственников, во время сна без прибора у пациента не наблюдаются остановки дыхания и возникают только эпизоды негромкого храпа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СИПАП-терапия) является эффективным методом лечения синдрома обструк-

тивного апноэ сна (СОАС) и гипоксемии во сне и должна использоваться у пациентов с подтвержденным диагнозом и наличием клинических симптомов. Комплексный подход, включающий СИПАП-терапию, оптимальную диету, режим физических тренировок и долгосрочную поддержку пациентов в достижении намеченных целей, обеспечивает максимальный эффект в борьбе с ожирением, СОАС и ночной гипоксемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа; 2002. 310 с. [Vejn A.M., Eligulashvili T.S., Poluehktov M.G. Sindrom apnoe vo sne i drugie rasstrojstva dyhaniya, svyazannye so snom: klinika, diagnostika, lechenie. M.: Ejdos Media; 2002. 310 s. (in Russian)]
2. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H., Palta M., Hagen E.W., Hla K.M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in

adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177(9): 1006–14. DOI: 10.1093/aje/kws342

3. Lavie P., Herer P., Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000; 320(7233): 479–82.
4. Young T., Finn L., Peppard P.E., Szklo-Coxe M., Austin D., Nieto F.J. et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008; 31(8): 1071–8. **D**



Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Т.Л. Смирнова¹, Л.И. Герасимова²

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

² ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

Цель обзора: обобщить новые данные о клинических проявлениях синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) у женщин репродуктивного возраста.

Основные положения. В статье представлен обзор литературы, посвященный состоянию различных органов и систем у женщин репродуктивного возраста с синдромом НДСТ (костно-суставной, эндокринной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, репродуктивной, пищеварительной, кроветворной).

Заключение. У женщин репродуктивного возраста с синдромом НДСТ чаще всего отмечаются поражение сердечно-сосудистой системы с риском развития кардиальных осложнений (аритмии, инфекционного эндокардита, церебральных ишемических поражений), неполноценность сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза и коагуляционного звена с количественным снижением факторов свертывания крови, биохимические изменения, патологии желчевыводящей системы.

Ключевые слова: синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, внутренние болезни, обмен веществ, микроэлементы.

Для цитирования: Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44



Specific Clinical Features of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia Syndrome

T.L. Smirnova¹, L.I. Gerasimova²

¹ I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary

² Institute of Advanced Physician Training, Chuvash Ministry of Health, Cheboksary

Objective of the Review: To summarize new information about the clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) syndrome in women of reproductive age.

Key Points: This article gives an overview of published materials describing the condition of different organs and systems (musculoskeletal, endocrine, cardiovascular, urinary, reproductive, digestive, and hematopoietic) in women of reproductive age with UCTD syndrome.

Conclusion: The most common disorders in women of reproductive age with UCTD syndrome include: cardiovascular disorders associated with increased risk for cardiac complications (arrhythmia, infective endocarditis, and cerebral ischemic events); primary hemostatic disorders and coagulopathies accompanied by decreased levels of blood clotting factors; biochemical abnormalities; and biliary tree abnormalities.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome, diseases of internal organs, metabolisms, microelements.

For reference: Smirnova T.L., Gerasimova L.I. Specific Clinical Features of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia Syndrome. Doctor.Ru. 2018; 8(152): 40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44

Основанием для анализа имеющейся литературы послужил тот факт, что дисплазия соединительной ткани является частой патологией у женщин репродуктивного возраста (до 80% в различных популяциях) [1–4]. Кроме того, актуальность этого исследования обусловлена полиморфизмом симптомов, поздней диагностикой и значительным числом осложнений и патологических изменений различных органов и систем у женщин репродуктивного возраста [3, 5].

Недифференцированные дисплазии возникают в результате как генных мутаций, так и воздействия разнообразных факторов внешней среды [6, 7]. Изменения биохимических процессов при дисплазии соединительной ткани многообразны и затрагивают соединения, участвующие в метаболизме соединительной ткани: распаде (оксипролин, дезок-

сипиридинолин, гидроксизинпиридинолин, пирилинкс–D) и синтезе коллагена (остеокальцин, общий аминотерминальный пропептид проколлагена I типа), а также катаболизме межклеточного вещества соединительной ткани (гликозаминогликаны) [3]. Выявлены особенности течения ряда биохимических процессов у пациентов с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ): нарушение перекисного окисления липидов с развитием окислительного стресса, изменение метаболизма сиаловых кислот, гликозаминогликанов, оксипролина, сосудисто-эндотелиального фактора роста типа A и его рецептора [8–10].

Фенотипические проявления синдрома НДСТ объединены в отдельные группы в зависимости от вовлечения органов и систем [4]. Клинические проявления синдрома

Смирнова Татьяна Львовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства ФГБОУ ВО «ЧувГУ им. И.Н. Ульянова». 428015, г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15. E-mail: tsmr@mail.ru

Герасимова Людмила Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии. 428018, г. Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27. E-mail: giduv@giduv.com

НДСТ не являются специфичными и требуют проведения дифференциальной диагностики [2, 3, 5, 11]. По мнению специалистов, возможно выделение MASS-подобного фенотипа (по первым буквам наиболее частых фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани — Mitral valve, Aorta, Skeletion, Skin) [5].

Разработана классификация внешних и внутренних признаков синдрома НДСТ [3, 5, 12]. Внешние признаки подразделяются на костно-суставные, кожные. К внутренним относятся диспластические изменения со стороны нервной системы, зрительного анализатора, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, верхних мочевых путей, ЖКТ, кроветворной и иммунной систем.

Фенотипические проявления синдрома НДСТ рассматриваются в контексте клинико-функциональных синдромов. Чаще всего у женщин репродуктивного возраста наблюдаются клапанный, аритмический, тромбгеморрагический, сосудистый синдромы и патологии органов зрения [4].

К признакам дисплазии соединительной ткани сердечно-сосудистой системы относят пролапсы клапанов, расширение корня аорты, аневризму межпредсердной перегородки, аневризмы артериальных сосудов, варикозную болезнь вен нижних конечностей, вульвы, малого таза в молодом возрасте [2, 13, 14].

В наблюдениях Л.А. Демидовой и соавт. у 46 обследованных женщин отмечены следующие изменения при синдроме НДСТ: пролапсы митрального (44,1%) и трикуспидального (39%) клапанов, дополнительные хорды ЛЖ (42,4%), варикозная болезнь вен (24,1%), расширение восходящего отдела аорты (16,9%), образование гематом при незначительном повреждении (25,4%) [15].

Клинические проявления синдрома НДСТ сердечно-сосудистой системы отражены в работе Р.Р. Кильдияровой и Д.Ф. Угловой [16]. Исследователи отметили наличие пролапсов клапанов, дополнительных хорд ЛЖ, нарушений сердечного ритма (у 11 пациенток — 76%), повышенный риск инфекционного эндокардита, легочной гипертензии, синдрома внезапной смерти [17–22].

Нарушения сердечного ритма и проводимости могут проявляться впервые во время беременности, кроме того, в связи с гемодинамическими и гормональными изменениями усугубляется течение аритмического синдрома. Нарушения ритма и проводимости сердца встречаются у каждой третьей пациентки (31,1%) [14]. Наиболее часто наблюдаются внутрижелудочковые блокады (46,4%) и синдром Клерка — Леви — Критеско (27,9%). Отмечены синусовая брадикардия, нарушения реполяризации, желудочковые экстрасистолы [13].

В ходе научных исследований установлено, что у пациенток репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани имеют место нарушения костного метаболизма [23], более низкий уровень эстрадиола при нормальных концентрациях лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в сравнении с таковыми у здоровых женщин [24]. Активация андроген-глюкокортикоидной функции надпочечников в сочетании с гиперпролактинемией у пациенток с синдромом НДСТ приводят к ановуляторным циклам. Системное уменьшение содержания коллагена в тканях у женщин с синдромом НДСТ ассоциируется с неполноценностью сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза и коагуляционного звена с количественным снижением факторов свертывания крови [11, 25]. При изучении характеристик овариально-менструального цикла отмечена гипер-

полименорея, связанная с нарушением гемостаза в сосудах матки [26]. При развитии воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы у женщин с дисплазией соединительной ткани формируется спаечный процесс, степень выраженности и распространенности которого коррелируют с выраженностью НДСТ [27].

Имеются отклонения в физическом и половом развитии, в последующем отражающиеся на репродуктивной функции, у девочек-подростков с синдромом НДСТ [4].

У женщин с синдромом НДСТ отмечены изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что предположительно связано с нарушением распознавания антигенов соединительнотканых структур и хронической стимуляцией иммунной системы [4], требующими индивидуального подхода к ведению пациенток [28]. Косвенным подтверждением иммунодефицитного состояния при синдроме НДСТ являются частые воспалительные процессы верхних дыхательных путей, воспаление миндалин, бронхиты и пневмонии, бронхиальная астма, дерматиты [4, 29].

При развитии гипертензивных состояний (вегето-сосудистой дистонии, гипертонической болезни) у пациентов с синдромом НДСТ зафиксировано наличие аутоантител к коллагену III типа, составляющему структурную основу стенок кровеносных сосудов [15].

У женщин с синдромом НДСТ создается риск трансформации нейроциркуляторной дистонии в гипертоническую болезнь [12, 30]. Дисплазия соединительной ткани является основой формирования аневризм сосудов головного мозга [31].

При синдроме дисплазии соединительной ткани из-за нарушения структуры сосудистой стенки развивается варикозная болезнь вен нижних конечностей и малого таза.

Обнаружена высокая частота сочетанной патологии желчевыводящей системы и синдрома НДСТ [32]. Причиной дисфункции желчевыводящих путей обычно становятся аномалии желчного пузыря, которые сопровождаются нарушениями оттока желчи, развитием патологических рефлюксов, холециститов, холангитов и образованием желчных камней [32]. Прогрессирование дисфункции желчных путей приводит к дисфункции моторики и эвакуации кишечника [33, 34]. При наличии шести и более диагностически значимых признаков синдрома НДСТ риск развития дуоденогастроэзофагеального рефлюкса у пациентов увеличивается в 11,9 раза [34], развивается илеоцекальный рефлюкс [35].

Миопия является частым проявлением синдрома НДСТ у женщин в репродуктивном периоде [15]. В Российской Федерации до 25–30% женщин репродуктивного возраста страдают близорукостью, причем 7,4–18,2% из них имеют миопию высокой степени [36]. В основе патогенеза миопии при синдроме НДСТ лежит нарушение структурно-функциональных свойств глазодвигательных мышц [15]. По данным Л.А. Демидовой и соавт. (2015), частота миопии у пациентов с синдромом НДСТ составляет 54,2%.

К клиническим проявлениям дисплазии соединительной ткани относится синдром гипермобильности суставов (41,8%) [3, 37]. Морфологической основой гипермобильности суставов являются потеря коллагена I–III типов в соединительной ткани и нарушение структуры межклеточного вещества [3, 37].

Отмечены нарушения костной (твердой) соединительной ткани [23, 38]. Структурные нарушения связаны с изменением коллагена и двухвалентных катионов (кальция, магния, фосфора), создающих прочную основу вокруг коллагена

костной ткани. Среди поражений костно-мышечной и суставной систем часто встречались сколиотическая деформация позвоночника, кифоз, кифосколиоз (32,3%).

У пациентов с синдромом НДСТ существует предрасположенность к бронхолегочным его проявлениям [29, 39].

У женщин с синдромом НДСТ из-за структурных изменений в стенке мочевого пузыря и гормонального дисбаланса имеет место длительное течение воспалительного процесса [40]. Можно предположить, что в условиях эстрогенного дефицита, наблюдаемого у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани, происходят демиелинизация нервных окончаний, изменение свойств миоцитов мочевого пузыря, а также снижается продукция гликозаминогликанов в слизистой оболочке мочевого пузыря.

У женщин с синдромом НДСТ заживление тканей после оперативных вмешательств происходит с формированием неполноценных рубцов [41].

Отмечены психологические изменения у пациенток с синдромом НДСТ [42], проявляющиеся депрессией, поскольку им свойственны особенности в состоянии вегетатив-

ного статуса [43], в крови выявлены повышенные уровни стресс-индуцированных гормонов (тиреотропного гормона, пролактина, кортизола), что свидетельствует о напряжении в работе адаптационно-компенсаторных механизмов организма [40]. При НДСТ наблюдаются эмоциональные нарушения: невротические реакции, тревожно-фобические расстройства, депрессии, ипохондрия, неврастения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) характеризуется множественностью и полисистемностью клинических проявлений в связанных системах и органах, что затрудняет классификацию и своевременную диагностику синдрома. Ранняя диагностика синдрома НДСТ необходима для диспансерного наблюдения, клинического обследования пациенток в динамике, формирования групп риска по развитию хронической патологии внутренних органов, проведения комплекса профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий, особенно актуальных для женщин репродуктивного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда. *Кардиология*. 2016; 56(3): 73–80. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Grishina T.R. O sinergizme kaliya i magniya v podderzhanii funktsii miokarda. *Kardiologiya*. 2016, 56(3): 73–80. (in Russian)]
2. 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. [Zemtsovskii E.V., Timofeev E.V., Malev E.G. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noi tkani. Kakaya iz dvukh deystvuyushchikh natsional'nykh rekomendatsii predpochtitel'na? *Pediatr*. 2017; 8(4): 6–18 (in Russian)]
3. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014; 19(3): 5–11. [Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Displaziya soedinitel'noi tkani: put' k diagnozu. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2014; 19(3): 5–11. (in Russian)]
4. Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13(1–2): 137–209. [Nechaeva G.I., Martynov A.I. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniu i rehabilitatsii patsientov s displaziymi soedinitel'noi tkani (pervyi peresmotr). *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018; 13(1–2): 137–209. (in Russian)]
5. Громова О.А., Калачёва А.Г., Торшин И.Ю., Грустливая У.Е., Прозорова Н.В., Егорова Е.Ю. и др. О диагностике дефицита магния. Часть 1. Архив внутренней медицины. 2014; 2: 5–11. [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grustlivaya U.E., Prozorova N.V., Egorova E.Yu. i dr. O diagnostike defitsita magniya. Chast' 1. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2014; 2: 5–11. (in Russian)]
6. Тихонова О.В., Дрокина О.В., Моисеева Н.Е., Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Оценка информативности методов определения содержания магния в организме на примере пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани. Архив внутренней медицины. 2014; 1: 19–24. [Tikhonova O.V., Drokina O.V., Moiseeva N.E., Nechaeva G.I., Martynov A.I. Otsenka informativnosti metodov opredeleniya sodержaniya magniya v organizme na primere patsientov s priznakami displazii soedinitel'noi tkani. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2014; 1: 19–24. (in Russian)]
7. Парейшвили В.В., Вахромеев А.П., Ситникова О.Г., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г., Сарыева О.П. и др. Исследование содержания N-терминального пропептида проколлагена III типа для диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018; 21(1): 110–15. [Pareishvili V.V., Vakhromeev A.P., Sitnikova O.G., Kuz'menko G.N., Popova I.G., Saryeva O.P. i dr. Issledovanie sodержaniya N-terminal'nogo propeptida prokollagena III tipa dlya diagnostiki nedifferentsirovannoi displazii soedinitel'noi tkani u beremennykh zhenshchin. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2018; 21(1): 110–15. (in Russian)]
8. Демидов Р.О., Лапшина С.А., Якупова С.П., Мухина Р.Г. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике, лечению. *Практическая медицина*. 2015; 2(4): 37–40. [Demidov R.O., Lapshina S.A., Yakupova S.P., Mukhina R.G. Displaziya soedinitel'noi tkani: sovremennye podkhody k klinike, diagnostike, lecheniyu. *Prakticheskaya meditsina*. 2015; 2(4): 37–40. (in Russian)]
9. Арсентьев В.Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2018. 32 с. [Arsent'ev V.G. Displazii soedinitel'noi tkani kak konstitutsional'naya osnova poliorgannykh narushenii u detei: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2018. 32 s. (in Russian)]
10. Лукина Т.С. Оценка маркера оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Современная медицина: актуальные вопросы: сборник статей по материалам XLIV–XLV международной научно-практической конференции. Новосибирск; 2015: 6–7(41). <https://sibac.info/conf/med/xliv/42584> (дата обращения — 15.05.2018). [Lukina T.S. Otsenka markera oksiprolina i ego znachenie u zhenshchin s nedifferentsirovannoi displaziei soedinitel'noi tkani. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy: sbornik statei po materialam XLIV–XLV mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Novosibirsk; 2015: 6–7(41). <https://sibac.info/conf/med/xliv/42584> (data obrashcheniya — 15.05.2018). (in Russian)]
11. Радецкая Л.С., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Удовиченко М.А. Ведение беременных с мезенхимальными дисплазиями. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11(2): 29–39. [Radetskaya L.S., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Udovichenko M.A. Vedenie beremennykh s mezenkhimal'nymi displaziymi. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2017; 11(2): 29–39 (in Russian)]
12. Биндус О.В. Врожденные пороки сердца как проявление дисплазии соединительной ткани. *Смоленский медицинский альманах*. 2015; 1(1): 8–9. [Bindus O.V. Vrozhdennye poroki serdtsa kak proyavlenie displazii soedinitel'noi tkani. *Smolenskii meditsinskii al'manakh*. 2015; 1(1): 8–9. (in Russian)]
13. Гусева Е.С. Дисплазия соединительной ткани у беременных: особенности клинического течения и прогнозирование экстрасистолии высоких градаций: Автореф. дис. ... канд. мед.

- наук. Чита; 2014. 24 с. [Guseva E.S. Displaziya soedinitel'noi tkani u beremennykh: osobennosti klinicheskogo techeniya i prognozirovanie ekstrasistolii vysokikh gradatsii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Chita; 2014. 24 s. (in Russian)]
14. Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Мартынов А.И., Логинова Е.Н., Друк И.В., Лялюкова Е.А. и др. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения. *Терапия*. 2015; 1: 29–36. [Nechaeva G.I., Drokina O.V., Martynov A.I., Loginova E.N., Druk I.V., Lyalyukova E.A. i dr. Osnovy kuratsii patsientov s displaziei soedinitel'noi tkani v pervichnom zvene zdravookhraneniya. *Terapiya* 2015; 1: 29–36. (in Russian)]
 15. Демидова Л.А., Панова Т.Н., Демидов А.А. Гипертоническая болезнь как исход нейроциркуляторной дистонии у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2015; 1: 151. <http://science-medicine.ru/ru/article/view?id=760> (дата обращения — 08.02.2018). [Demidova L.A., Panova T.N., Demidov A.A. Gipertonicheskaya bolezn' kak iskhod neirotitsirkulyatornoi distonii u patsientov s displaziei soedinitel'noi tkani. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2015; 1: 151-151. <http://science-medicine.ru/ru/article/view?id=760> (data obrashcheniya — 08.02.2018). (in Russian)]
 16. Кильдиярова Р.Р., Углова Д.Ф. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей. *Архив внутренней медицины*. 2015; 4(24): 38–42. [Kil'diyarova R.R., Uglova D.F. Displaziya soedinitel'noi tkani kak konstitutsional'naya osnova vrozhdennykh porokov serdtsa u zhenshchin i ikh novorozhdennykh detei. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny*. 2015; 4(24): 38–42. (in Russian)]
 17. Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Карцева Т.В. Здоровье детей и подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в онтогенезе. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 3: 1–12. [Timofeeva E.P., Ryabichenko T.I., Skosyeva G.A., Kartseva T.V. Zdorov'e detei i podrostkov s nedifferentsirovannoi displaziei soedinitel'noi tkani v ontogeneze. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 3: 1–12. (in Russian)]
 18. Волошин А.Н., Чумак О.Ю. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и респираторные заболевания у детей и подростков (обзор литературы). *Здоровье ребенка*. 2017; 12(6): 720–7. [Voloshin A.N., Chumak O.Yu. Nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noi tkani i respiratornye zabolevaniya u detei i podrostkov (obzor literatury). *Zdorov'e rebenka*. 2017; 12(6): 720–7. (in Russian)]
 19. Caliskan S., Besli F., Sag S., Gungoren F., Baran I. Can infectious endocarditis during pregnancy be cured with only drug treatment? *Heart Surg. Forum*. 2015; 18(1): E33–5. DOI: 10.1532/hhf.1226
 20. Yuan S.M., Yan S.L. Mitral Valve Prolapse in Pregnancy. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2016; 31(2): 158–62. DOI: 10.5935/1678-9741.20160034
 21. Друк И.В., Нецаева Г.И., Осеева О.В., Поморгайло Е.Г., Максимов В.Н., Иванюк Д.Е. и др. Персонализированная оценка риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Кардиология*. 2015; 55(3): 75–84. [Druk I.V., Nechaeva G.I., Oseeva O.V., Pomorgailo E.G., Maksimov V.N., Ivanoshchuk D.E. i dr. Personalizirovannaya otsenka riska neblagopriyatnykh serdechno-sosudistykh sobytii u molodykh patsientov s displaziei soedinitel'noi tkani. *Kardiologiya*. 2015; 55(3): 75–84. (in Russian)]
 22. Chiu F.H., Yang C.J., Huang C.K., Lin C.Y., Tsai S.H. Spontaneous chordae tendinae rupture during peripartum. *Am. J. Emerg. Med.* 2018; 36(6): 1127.e1–e3. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.03.038
 23. Сметанин М.Ю., Пименов Л.Т., Чернышова Т.Е. Гормональный профиль и показатели минерального обмена у женщин с дисплазией соединительной ткани. *Практическая медицина*. 2018; 1(112): 140–3. [Smetanin M.Yu., Pimenov L.T., Chernyshova T.E. Gormonal'nyi profil' i pokazateli mineral'nogo obmena u zhenshchin s displaziei soedinitel'noi tkani. *Prakticheskaya meditsina*. 2018; 1(112): 140–3. (in Russian)]
 24. Кудинова Е.Г. Структурные изменения в органах, участвующих в становлении репродуктивной системы, у девочек 15–17 лет с наследственными нарушениями соединительной ткани. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014; 19(3): 43–8. [Kudinova E.G. Strukturnye izmeneniya v organakh, uchastvuyushchikh v stanovlenii reproduktivnoi sistemy, u devochek 15–17 let s nasledstvennymi narusheniyami soedinitel'noi tkani. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2014; 19(3): 43–8. (in Russian)]
 25. Кудинова Е.Г. Коррекция изменений в системе гемостаза у беременных с наследственными нарушениями соединительной ткани с использованием витаминно-минеральных комплексов. *Рус. мед. журн.* 2014; 19: 1406–8. [Kudinova E.G. Korrektsiya izmenenii v sisteme gemostaza u beremennykh s nasledstvennymi narusheniyami soedinitel'noi tkani s ispol'zovaniem vitaminno-mineral'nykh kompleksov. *Rus. med. zhurn.* 2014; 19: 1406–8. (in Russian)]
 26. Кудинова Е.Г., Уварова Е.В. Предикторы риска развития кровотечений и тромбообразования у девочек-подростков с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2015; 1: 37–43. [Kudinova E.G., Uvarova E.V. Prediktory riska razvitiya krvotechenii i tromboobrazovaniya u devochek-podrostkov s neklassifitsiruемым fenotipom nasledstvennykh narushenii soedinitel'noi tkani. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2015; 1: 37–43. (in Russian)]
 27. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д. Фенотипические особенности недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у пациенток с тазовыми перитонеальными спаиками. *Проблемы репродукции*. 2012; 2: 8–14. [Burlev V.A., Dubinskaya E.D. Fenotipicheskie osobennosti nedifferentsirovannykh form displazii soedinitel'noi tkani u patsientok s tazovymi peritoneal'nymi spaikami. *Problemy reproduksii*. 2012; 2: 8-14. (in Russian)]
 28. Ильина И.Ю., Маликова В.О., Доброхотова Ю.Э. Особенности иммунного статуса у женщин с дисплазией соединительной ткани. *Вестник РГМУ*. 2011; 5: 27–9. [Il'ina I.Yu., Malikova V.O., Dobrokhotova Yu.E. Osobennosti immunnogo statusa u zhenshchin s displaziei soedinitel'noi tkani. *Vestnik RGMU*. 2011; 5: 27–9. (in Russian)]
 29. Semianchuk V., Haridzhuk L., Bobrykovych O. Indicators of phagocytic component and secretory iga in children with bronchial asthma secondary to undifferentiated connective tissue dysplasia. *Georgian Med. News*. 2016; Issue: 61–7.
 30. Шупина М.И., Нецаева Г.И., Логинова Е.Н., Дорохов Г.Ю. Распространенность артериальной гипертензии и факторов сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2016; 2: 14–7. [Shupina M.I., Nechaeva G.I., Loginova E.N. Dorokhov G.Yu. Rasprostranennost' arterial'noi gipertenzii i faktorov serdechno-sosudistogo riska u lits molodogo vozrasta s displaziei soedinitel'noi tkani. *Lechashchii vrach*. 2016; 2: 14–7. (in Russian)]
 31. Смяловский В.Э., Друк И.В., Смяловский Д.В. Особенности течения интракраниальных артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114(8): 304–5. [Smyalovskii V.E., Druk I.V., Smyalovskii D.V. Osobennosti techeniya intrakranial'nykh arterial'nykh anevrizm i arteriovenoznykh mal'formatsii u patsientov s displaziei soedinitel'noi tkani. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2014; 114(8): 304–5. (in Russian)]
 32. Орешко Л.С., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Орешко А.Ю., Соловьева Е.А., Журавлева М.С. и др. Особенности функциональных нарушений гастродуоденобилиарной системы у больных целлюксией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 11(123): 50–6. [Oreshko L.S., Sitkin S.I., Seliverstov P.V., Oreshko A.Yu., Solov'eva E.A., Zhuravleva M.S. i dr. Osobennosti funktsional'nykh narushenii gastroduodenobiliarnoi sistemy u bol'nykh tseliakiei. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015; 11(123): 50–6. (in Russian)]
 33. Гуменюк С.Е., Батчаева Р.А., Гуменюк И.С., Сотниченко А.С., Куевда Е.В., Губарева Е.А. и др. Клинические и иммуногистохимические исследования в диагностике недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц с желчнокаменной болезнью. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 6(161): 38–42. [Gumenyuk S.E., Batchaeva R.A.,

- Gumenyuk I.S., Sotnichenko A.S., Kuevda E.V., Gubareva E.A. i dr. *Klinicheskie i immunogistokhimicheskie issledovaniya v diagnostike nedifferentsirovannoi displazii soedinitel'noi tkani u lits s zhelchnokamennoi bolezn'yu. Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik. 2016; 6(161): 38-42. (in Russian)*
34. Джулай Г.С., Секарева Е.В., Джулай Т.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и соединительнотканые дисплазии в аспекте преморбидности и коморбидности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 2(102): 16–20. [Dzhulai G.S., Sekareva E.V., Dzhulai T.E. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn' i soedinitel'notkannye displazii v aspekte premorbidnosti i komorbidnosti. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014; 2(102): 16-20. (in Russian)]*
 35. Дакото А.Н. Особенности течения цео-илеального рефлюкса у детей на фоне дисплазии соединительной ткани, современные методы реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Сургут; 2014. 23 с. [Dakoto A.N. Osobennosti techeniya tseko-ileal'nogo refluksa u detei na fone displazii soedinitel'noi tkani, sovremennye metody reabilitatsii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Surgut; 2014. 23 s. (in Russian)]
 36. Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Родоразрешение при миопии у беременных женщин, выбор тактики. *Офтальмохирургия. 2016; 03: 64–8. [Kolenko O.V., Sorokin E.L. Rodorazreshenie pri miopii u beremennykh zhenshchin, izbor taktiki. Oftal'mokhirurgiya. 2016; 03: 64–8. (in Russian)]*
 37. Кривокрысенко И.В., Воротников А.А., Коновалов Е.А. Клинико-морфологические параллели артроскопической диагностики, лечения и реабилитации больных с повреждениями коленного сустава на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани. *Успехи современного естествознания. 2013; 2: 15–6. [Krivokrysenko I.V., Vorotnikov A.A., Konovarov E.A. Kliniko-morfologicheskie paralleli artroskopicheskoi diagnostiki, lecheniya i reabilitatsii bol'nykh s povrezhdeniyami kolennogo sustava na fone sindroma displazii soedinitel'noi tkani. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2013; 2: 15–6. (in Russian)]*
 38. Санеева Г.А., Ягода А.В. Состояние минеральной плотности костной ткани при синдроме гипермобильности суставов. *Архив внутренней медицины. 2014; 5(19): 62–5. [Caneeva G.A., Yagoda A.V. Sostoyanie mineral'noi plotnosti kostnoi tkani pri sindrome gipermobil'nosti sustavov. Arkhiv vnutrennei meditsiny. 2014; 5(19): 62–5. (in Russian)]*
 39. Богомолова И.К., Брызгалова М.П. Дисплазия соединительной ткани и бронхиальная астма в клинической практике педиатра. *ЭНИ Забайкальской медицинский вестник. 2015; 2: 198–205. [Bogomolova I.K., Bryzgalova M.P. Displaziya soedinitel'noi tkani i bronkhial'naya astma v klinicheskoi praktike pediatria. ENI Zabaikal'skoi meditsinskii vestnik. 2015; 2: 198–205. (in Russian)]*
 40. Московенко Н.В., Безнощенко Г.Б., Андриухин М.И. Особенности гормонального статуса пациенток репродуктивного возраста с хроническим циститом и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Доктор.Ру. 2017; 7(136): 46–50. [Moskovenko N.V., Beznoshchenko G.B., Andryukhin M.I. Osobennosti gormonal'nogo statusa patsientok reproduktivnogo vozrasta s khronicheskim tsistitom i nedifferentsirovannoi displaziei soedinitel'noi tkani. Doktor.Ru. 2017; 7(136): 46–50. (in Russian)]*
 41. Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Ломова Н.А., Донников А.Е., Долгушина Н.В. Роль молекулярно-генетических факторов в формировании рубца матки после кесарева сечения. *Доктор.Ру. 2017; 3(132): 16–9. [Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Lomova N.A., Donnikov A.E., Dolgushina N.V. Rol' molekulyarno-geneticheskikh faktorov v formirovanii rubtsa matki posle kesareva secheniya. Doktor.Ru. 2017; 3(132): 16–9. (in Russian)]*
 42. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *Рос. мед. журн. 2016; 13: 824–9. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Astenicheskii sindrom v praktike nevrologa i semeinogo vracha. Ros. med. zhurn. 2016; 13: 824–9. (in Russian)]*
 43. Головский Б.В., Ховаева Я.Б., Ермачкова Л.В. Адаптивные процессы и дисплазия соединительной ткани в практике поликлинического врача. *Международный научно-исследовательский журнал. 2015; 11 (42): 17–21. [Golovskii B.V., Khovaeva Ya.B., Ermachkova L.V. Adaptivnye protsessy i displaziya soedinitel'noi tkani v praktike poliklinicheskogo vracha. Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal. 2015; 11 (42): 17–21. (in Russian)]*

Дислипотеинемия и уровни провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка в плазме крови у больных бронхиальной астмой молодого возраста

Е.А. Собко^{1, 2}, И.В. Демко^{1, 2}, О.В. Казмерчук¹, Ю.И. Абрамов¹, А.Ю. Крапошина^{1, 2}, С.А. Егоров^{1, 2}, И.А. Соловьёва^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск



Оригинальная
статья

Цель исследования: изучить уровни липидных фракций, провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови больных бронхиальной астмой (БА) молодого возраста для выявления возможной взаимосвязи между данными показателями.

Дизайн: открытое проспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 149 человек: 123 больных БА и 26 практически здоровых добровольцев, из них 13 мужчин и 13 женщин, медиана возраста которых составила 33 [30; 35] года. Пациенты с БА были разделены на три группы в зависимости от тяжести ее течения. В 1-ю группу вошли 29 человек с БА легкого течения (медиана возраста — 22 [20; 25] года), во 2-ю группу — 64 пациента с БА средней тяжести (медиана возраста — 31 [24; 37] год), в 3-ю — 30 больных БА тяжелого течения (медиана возраста — 39 [28; 43] лет). У всех участников определяли состояние бронхиальной проходимости, параметры функции внешнего дыхания, уровни триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности, холестерина, фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 6, СРБ. У всех пациентов с БА также проводили тест по контролю над астмой (АСТ).

Результаты. Согласно результатам АСТ, в 1-й группе полный контроль над заболеванием был достигнут у 24,2% больных, частичный контроль — у 75,8%. Среди пациентов 2-й группы полный контроль наблюдался у 25%, частичный контроль — у 42,2%, а у 32,8% контроль отсутствовал. При тяжелом течении БА у большинства пациентов (80,0%) ее контроль отсутствовал. Отмечено увеличение в плазме периферической крови концентраций ФНО- α и ИЛ-6 в группах со среднетяжелым и тяжелым течением БА в сравнении с показателями больных БА легкого течения.

Результаты корреляционного анализа подтвердили взаимосвязь между клинико-функциональными показателями и уровнями провоспалительных цитокинов, СРБ у пациентов с тяжелым течением БА, между концентрациями провоспалительных цитокинов, СРБ и содержанием липопротеидов у больных БА среднетяжелой и тяжелой степени. Наиболее высокий уровень триглицеридов регистрировался в группе больных с тяжелой БА в сравнении с показателями пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты подтверждают наличие системного воспаления даже у молодых пациентов с БА, которое усиливается с тяжестью течения заболевания и регистрируется вне периода обострения. Повышенные уровни ИЛ-6, ФНО- α и СРБ могут быть пусковыми факторами, влияющими на активацию липидного обмена с последующим повышением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дислипотеинемия, провоспалительные цитокины, системное воспаление.

Для цитирования: Собко Е.А., Демко И.В., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Крапошина А.Ю., Егоров С.А., Соловьёва И.А. Дислипотеинемия и уровни провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка в плазме крови у больных бронхиальной астмой молодого возраста // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 45–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-45-49

Dyslipoproteinemia and Plasma Levels of Proinflammatory Cytokines and C-Reactive Protein in Young Asthma Patients

Е.А. Sobko^{1, 2}, I.V. Demko^{1, 2}, O.V. Kazmerchuk¹, Yu.I. Abramov¹, A.Yu. Kraposhina^{1, 2}, S.A. Egorov^{1, 2}, I.A. Soloviova^{1, 2}

¹ V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Ministry of Health

² Territorial Clinical Hospital, Krasnoyarsk



Original
Paper

Study Objective: To evaluate the levels of lipid fractions, proinflammatory cytokines, and C-reactive protein (CRP) in peripheral blood in young asthma patients, for the purpose of identifying potential associations between these parameters.

Study Design: This was an open-label, prospective, non-randomized, comparative, clinical study.

Materials and Methods: One hundred and forty-nine people were examined: 123 asthma patients and 26 apparently healthy volunteers, including 13 men and 13 women with a median age of 33 [30; 35]. The asthma patients were divided into three groups, according to the severity of their asthma. Group I was made up of 29 patients with mild asthma (median age 22 [20; 25]); Group II was comprised of 64 patients with moderate asthma (median age 31 [24; 37]); and Group III had 30 patients with severe asthma (median age 39 [28; 43]). All participants were assessed for bronchial airflow and pulmonary function, as well as triglyceride, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, cholesterol, tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin 6 (IL-6), and CRP levels. The asthma patients also underwent the asthma control test (ACT).

Абрамов Юрий Игоревич — студент 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: yuriyab1997@gmail.com

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; заведующая легочно-аллергологическим центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: demko64@mail.ru

(Окончание на с. 46.)

Study Results: The ACT showed that in Group I complete or partial control of asthma was achieved, in 24.2% and 75.8% of the patients, respectively. In Group II complete or partial control of asthma was achieved, in 25% and 42.2% of the patients, respectively, but in 32.8% their asthma remained uncontrolled. Most of the patients with severe asthma (80.0%) continued to have uncontrolled disease. Patients with moderate-to-severe and severe asthma had higher TNF- α and IL-6 levels in peripheral blood plasma than did patients with mild asthma. Correlation analysis revealed an association between clinical and functional parameters, on the one hand, and proinflammatory cytokine and CRP levels, on the other, in patients with severe asthma; and between proinflammatory cytokine, CRP, and lipoprotein levels in patients with moderate-to-severe and severe asthma. The highest levels of triglycerides were seen in patients with severe asthma, compared with patients with mild and moderate-to-severe asthma ($p < 0.05$).

Conclusion: The study showed that even young asthma patients have systemic inflammation, which worsens with the severity of the disease and is present between asthma exacerbations. Increased IL-6, TNF- α , and CRP levels may act as trigger factors, influencing the activation of lipid metabolism and a consequent increase in cardiovascular risk.

Keywords: asthma, dyslipoproteinemia, proinflammatory cytokines, systemic inflammation.

For reference: Sobko E.A., Demko I.V., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I., Kraposhina A.Yu., Egorov S.A., Soloviova I.A. Dyslipoproteinemia and Plasma Levels of Proinflammatory Cytokines and C-Reactive Protein in Young Asthma Patients. Doctor.Ru. 2018; 8(152): 45–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-45-49

В настоящее время бронхиальная астма (БА) представляет собой серьезную и все более нарастающую угрозу общественному здоровью. На лечение пациентов с астмой и ассоциированными с ней состояниями, по некоторым данным, расходуется до 10% ресурсов общественного здравоохранения [1, 2].

В литературе имеются сведения о наличии системного воспаления при БА [3]. В исследовании, проведенном S. Kony и соавт. (2004), показано, что бронхиальная гиперреактивность и снижение показателя ОФВ₁ были более значимыми в группе больных БА с повышенным содержанием СРБ в сыворотке крови [4]. Роль ФНО- α в развитии бронхообструктивных нарушений подтверждена исследованием, в котором использовались антитела к рецептору ФНО- α у больных с тяжелой БА. На фоне их применения отмечалась положительная динамика, в том числе и снижение гиперреактивности дыхательных путей [5].

Повышение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови при БА ранее установлено J. Ghaffari и соавт. [6]. Основным инициирующим механизмом для развития системной воспалительной реакции при БА является поступление в системный кровоток из очага воспаления отдельных цитокинов и некоторых других медиаторов воспаления.

В исследовании С.Е. Green и А.М. Turner (2017) установлена взаимосвязь между нарушениями ФВД, периодически возникающей гипоксемией и формированием окислительного стресса [7]. В свою очередь, накопление продуктов перекисного окисления липидов усугубляет эндотелиальную дисфункцию, способствует прогрессированию АГ, развитию сердечно-сосудистых осложнений (атеросклероза, атеротромбоза) [8]. Особенности формирования и клинические проявления эндотелиальной дисфункции у больных БА молодого возраста требуют дальнейшего изучения, в част-

ности уточнения взаимосвязи уровней провоспалительных цитокинов, СРБ и дислипидемии для подтверждения патогенетического механизма развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, страдающих БА различной степени тяжести.

Цель настоящего исследования: изучить уровни липидных фракций, провоспалительных цитокинов, СРБ в периферической крови больных БА молодого возраста для выявления возможной взаимосвязи между данными показателями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе аллергологического отделения Краевой клинической больницы г. Красноярска под руководством д. м. н., проф. И.В. Демко и д. м. н., доц. Е.А. Собко обследованы 149 человек: 123 больных БА различной степени тяжести вне обострения заболевания и 26 практически здоровых добровольцев.

Больные БА в зависимости от степени тяжести заболевания были распределены на три группы. В 1-ю группу вошли 29 человек с БА легкого течения, во 2-ю — 64 пациента с БА средней тяжести, в 3-ю — 30 пациентов с БА тяжелого течения. Характеристика участников представлена в *таблице 1*.

Критерии включения:

- ранее установленный диагноз БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения;
- возраст 18–44 года;
- подтвержденная данными спирографии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер;
- возможность правильного использования базисных препаратов;
- адекватная оценка своего состояния (по мнению исследователя);

Егоров Степан Александрович — ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач-аллерголог КГБУЗ «Краевая клиническая больница». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: dlyavsego89@mail.ru

Казмерчук Ольга Витальевна — студентка 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: olgupa24@mail.ru.

Крапошина Ангелина Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения легочно-аллергологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: angelina-maia@inbox.ru

Собко Елена Альбертовна — д. м. н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней № 2 с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; заведующая отделением аллергологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: sobko29@mail.ru

Соловьёва Ирина Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения легочно-аллергологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: solovieva.irina@inbox.ru

(Окончание. Начало см. на с. 45.)

- получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: обострение БА, злокачественные новообразования, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, беременность и лактация, ХОБЛ.

У всех пациентов проводился тест по контролю над астмой (АСТ), при результате < 19 баллов БА оценивалась как неконтролируемая.

Параметры ФВД регистрировали на аппарате общей плевтизографии ErichEger (Германия). Состояние бронхиальной проходимости оценивали методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола). Тест считали положительным при увеличении ОФВ₁ на 12% и 200 мл.

Содержание ФНО-α и ИЛ-6 в плазме периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа eBioscience (США); общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов — на биохимическом анализаторе Hitachi-512.

Концентрация СРБ в плазме крови оценивалась методом кинетики фиксированного времени путем фотометрического измерения реакции «антиген — антитело» между антителами к человеческому СРБ.

Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами. При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Статистическая обработка была выполнена с помощью программ Microsoft Office Excel и Agricultural Statistics 2009. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 — 25-й перцентиль, Q3 — 75-й перцентиль.

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп (Собко Е.А., 2018)

Показатели	1-я группа (n = 29)	2-я группа (n = 64)	3-я группа (n = 30)	Конт- рольная (4-я) группа (n = 26)	P
Пол, n (%): • женщины • мужчины	11 (37,9) 18 (62,1)	35 (54,7) 29 (45,3)	21 (70,0) 9 (30,0)	13 (50,0) 13 (50,0)	$p_{1-2} = 0,1343$ $p_{1-3} = 0,0134$ $p_{1-4} = 0,3676$ $p_{2-3} = 0,1585$ $p_{2-4} = 0,6862$ $p_{3-4} = 0,1264$
Возраст, годы (Me [Q1; Q3])	22 [20; 25]	31 [24; 37]	39 [28; 43]	33 [30; 35]	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{1-4} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0100$ $p_{2-4} = 0,3000$ $p_{3-4} = 0,1800$
Давность заболевания, годы (Me [Q1; Q3])	7 [1; 13]	4 [1; 13]	15 [10; 19,75]	—	$p_{1-2} = 0,4400$ $p_{1-3} = 0,0003$ $p_{2-3} = 0,0001$

Примечание. Различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием критерия Манна — Уитни, по качественным признакам — с помощью критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам АСТ, в 1-й группе полный контроль над заболеванием был достигнут у 24,2% больных, частичный контроль — у 75,8%. Среди пациентов 2-й группы полный контроль наблюдался у 25%, частичный контроль — у 42,2%, а у 32,8% контроль отсутствовал. При тяжелом течении БА в 80% случаев контроль над симптомами заболевания отсутствовал. Клинико-функциональная характеристика, пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Полученные нами данные еще раз подтверждают, что с утяжелением течения заболевания возможность достижения контроля астмы затрудняется (рис. 1).

При анализе содержания провоспалительных цитокинов в плазме периферической крови отмечено увеличение концентраций ФНО-α и ИЛ-6, причем наиболее высокие уровни изучаемых цитокинов зарегистрированы в группах

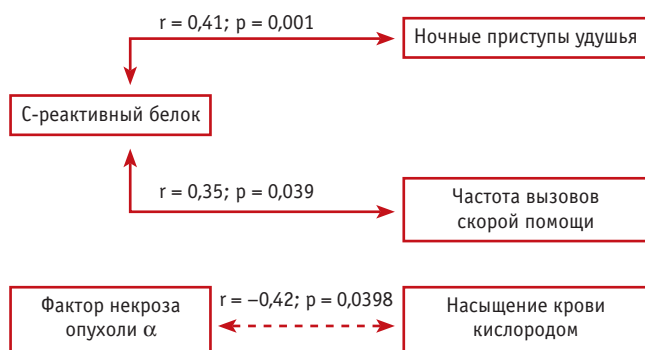
Таблица 2

Клинико-функциональные показатели участников исследования (Собко Е.А., 2018)

Показатели	1-я группа (n = 29)	2-я группа (n = 64)	3-я группа (n = 30)	Конт- рольная (4-я) группа (n = 26)	P
Число дневных приступов удушья, Me [Q1; Q3]	0	3 [2; 4]	7 [5; 10]	—	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Число ночных приступов удушья, Me [Q1; Q3]	0	1 [0; 2]	3 [2; 4]	—	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Потребность в короткодействующих β ₂ -агонистах (количество вдохов в сутки), Me [Q1; Q3]	0	3,5 [1; 6]	10 [8; 12]	—	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, % (Me [Q1; Q3])	99,9 [92,7; 105,1]	98,7 [93,2; 107,1]	81,2 [69,8; 97,1]	119,9 [98,7; 120,8]	$p_{1-2} = 0,5200$ $p_{1-3} = 0,0055$ $p_{1-4} = 0,7500$ $p_{2-3} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,1000$ $p_{3-4} = 0,0020$
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированная жизненная емкость легких, % (Me [Q1; Q3])	84,5 [75,9; 91,4]	80,04 [67,7; 84,8]	70,32 [61,6; 79,5]	84,75 [81,8; 87,1]	$p_{1-4} = 0,9000$ $p_{1-2} = 0,0110$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0026$ $p_{3-4} = 0,0001$

Примечание. Различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием критерия Манна — Уитни.

Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи между клинико-функциональными параметрами и маркерами системного воспаления в группе больных тяжелой бронхиальной астмой (Собко Е.А., 2018)



больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА. Концентрация СРБ в плазме крови увеличивалась в группах пациентов с БА среднетяжелого и тяжелого течения в сравнении с показателями участников контрольной группы и больных БА легкого течения.

Результаты корреляционного анализа подтвердили взаимосвязь между клинико-функциональными показателями и уровнями провоспалительных цитокинов, СРБ в плазме периферической крови пациентов с тяжелым течением БА. Как показано на рисунке 1, в группе больных тяжелой БА установлены положительные взаимосвязи между содержанием в плазме крови СРБ и частотой ночных приступов удушья, а также потребностью в короткодействующих β₂-агонистах и отрицательная взаимосвязь между содержанием ФНО-α в плазме крови и насыщением крови кислородом.

При изучении уровней ЛПВП, холестерина в плазме периферической крови не выявлены значимые изменения по сравнению с показателями практически здоровых лиц (p > 0,05). В то же время нами отмечен более высокий уровень триглицеридов у больных БА тяжелого течения в сравнении с показателями пациентов 1-й и 2-й групп (табл. 3).

Результаты корреляционного анализа позволили установить взаимосвязи между концентрациями провоспалительных цитокинов, СРБ и содержанием липопротеидов в плазме крови у больных БА молодого возраста различной степени тяжести (рис. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных БА молодого возраста с увеличением тяжести течения заболевания наблюдается рост содержания провоспалительных цитокинов в плазме крови. Повышенный уровень ИЛ-6 может выступать в роли хемоаттрактанта для макрофагов и нейтрофилов, которые продуцируют ФНО-α. Данный цитокин способен проявлять аутокринные свойства, снижая при этом активность липопротеинлипазы, препятствуя поглощению адипоцитами триглицеридов из-за экспрессии транспортеров свободных жирных кислот.

Липопротеинлипаза — фермент, активирующий расщепление липидных комплексов в плазме крови, но в случае ее ингибирования ЛПНП накапливаются в плазме периферической крови, усиливая повреждение сосудистой стенки.

Таблица 3

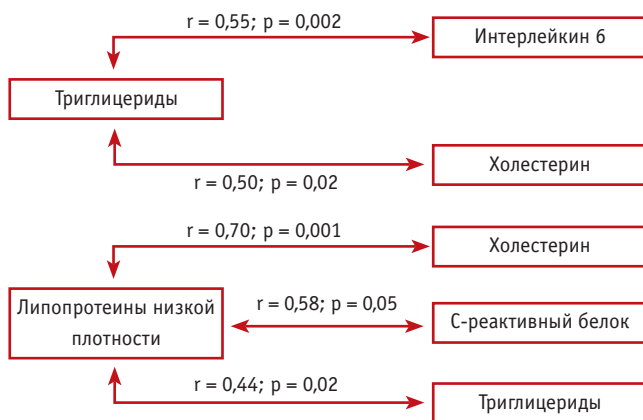
Содержание провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, липопротеидов в плазме крови у участников исследования (Собко Е.А., 2018)

Показатели	1-я группа (n = 29)	2-я группа (n = 64)	3-я группа (n = 30)	Контрольная (4-я) группа (n = 26)	P
Фактор некроза опухоли α, пкг/мл	2,85 [1,8; 5,3]	13,88 [6,6; 30,8]	28,51 [15,6; 46,7]	6,75 [1,2; 8,6]	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,1400 p ₂₋₃ = 0,2000 p ₂₋₄ = 0,0007 p ₃₋₄ = 0,0001
Интерлейкин 6, пкг/мл	0,97 [0,5; 1,7]	4,03 [1,6; 6,4]	3,28 [2,4; 4,5]	1,61 [0,7; 4,6]	p ₁₋₂ = 0,0002 p ₁₋₃ = 0,0007 p ₁₋₄ = 0,0500 p ₂₋₃ = 0,5700 p ₂₋₄ = 0,0050 p ₃₋₄ = 0,2700
С-реактивный белок, мг/л	0,80 [0,3; 2,2]	1,11 [0,6; 2,4]	2,25 [0,9; 3,9]	0,65 [0,4; 1,2]	p ₁₋₂ = 0,1100 p ₁₋₃ = 0,0270 p ₁₋₄ = 0,7300 p ₂₋₃ = 0,0700 p ₂₋₄ = 0,0400 p ₃₋₄ = 0,0040
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,75 [2,2; 3,1]	3,09 [2,4; 3,4]	2,74 [2,2; 3,4]	2,41 [2,2; 3,5]	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,6700 p ₁₋₄ = 0,6500 p ₂₋₃ = 0,7400 p ₂₋₄ = 0,8600 p ₃₋₄ = 0,8600
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,50 [1,2; 1,6]	1,41 [1,3; 1,8]	1,64 [1,3; 1,9]	1,49 [1,1; 1,8]	p ₁₋₂ = 0,5700 p ₁₋₃ = 0,1900 p ₁₋₄ = 0,9500 p ₂₋₃ = 0,4200 p ₂₋₄ = 0,6600 p ₃₋₄ = 0,2400
Холестерин, ммоль/л	4,59 [3,9; 5,3]	5,08 [4,4; 5,6]	5,07 [4,5; 6,2]	4,44 [4,1; 5,1]	p ₁₋₂ = 0,4400 p ₁₋₃ = 0,3100 p ₂₋₃ = 0,4800 p ₁₋₄ = 0,9500 p ₂₋₄ = 0,2600 p ₃₋₄ = 0,1500
Триглицериды, ммоль/л	0,81 [0,6; 1,2]	0,93 [0,6; 1,1]	1,28 [0,8; 1,5]	0,79 [0,6; 1,3]	p ₁₋₂ = 0,5800 p ₁₋₃ = 0,0530 p ₁₋₄ = 0,8200 p ₂₋₃ = 0,0300 p ₂₋₄ = 0,6700 p ₃₋₄ = 0,1200

Примечание. Множественное межгрупповое сравнение выполнено методом Краскела — Уоллиса. Различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием критерия Манна — Уитни.

Известно также, что СРБ может повышать уровень ЛПНП за счет участия в привлечении моноцитов, которым для образования пенных клеток необходимы ЛПНП. Этот процесс способствует развитию дисфункции эндотелия.

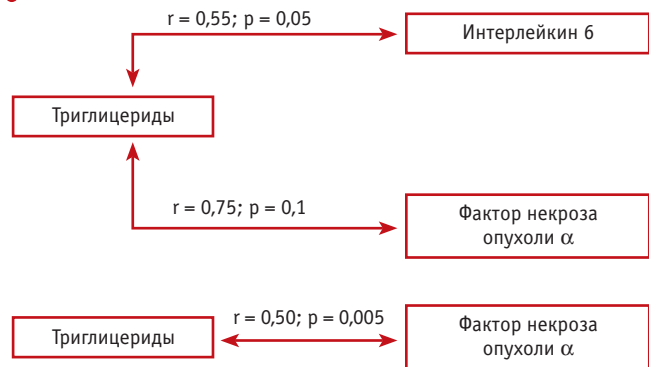
Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи между концентрациями провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и содержанием липопротеинов при бронхиальной астме средней тяжести (Собко Е.А., 2018)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты еще раз подтверждают наличие системного воспаления даже у молодых пациентов

Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи между концентрациями провоспалительных цитокинов и триглицеридов при тяжелой бронхиальной астме (Собко Е.А., 2018)



с бронхиальной астмой, которое усиливается с тяжестью течения заболевания и регистрируется вне периода обострения. Повышенные уровни ИЛ-6, ФНО- α и СРБ могут быть пусковыми факторами, влияющими на активацию липидного обмена с последующим повышением риска сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудима Г.О., Ильина Н.И. Научные исследования и новые стратегии современной клинической иммунологии и аллергологии. *Иммунология*. 2016; 37(2): 134–6. [Gudima G.O., Il'ina N.I. Nauchnye issledovaniya i novye strategii sovremennoi klinicheskoi immunologii i allergologii. *Immunologiya*. 2016; 37(2): 134–6. (in Russian)]. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-2-134-136
2. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Пименов И.Д., Тюфиллин Д.С. Естественное течение бронхиальной астмы: факторы, не позволяющие достичь контроля в долгосрочной перспективе. *Сиб. мед. обозрение*. 2017; 5: 9–18. [Kobyakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Pimenov I.D., Tyufilin D.S. Estestvennoe techenie bronkhial'noy astmy: faktory, ne pozvolyayushchie dostich' kontrolya v dolgosrochnoy perspektive. *Sib. Med. Obozrenie*. 2017; 5: 9–18. (in Russian)]
3. Jiang S., Park D.W., Tadie J.M., Gregoire M., Deshane J., Pittet J.F. et al. Human resistin promotes neutrophil proinflammatory activation and neutrophil extracellular trap formation and increases

- severity of acute lung injury. *J. Immunol.* 2014; 192(10): 4795–803. DOI: 10.4049/jimmunol.1302764
4. Hancox R.J., Gray A.R., Sears M.R., Poulton R. Systemic inflammation and lung function: a longitudinal analysis. *Respir. Med.* 2016; 111: 54–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.007
5. Pawankar R., Hayashi M., Yamanishi S., Igarashi T. The paradigm of cytokine networks in allergic airway inflammation. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 15(1): 41–8. DOI: 10.1097/ACI.000000000000129
6. Ghaffari J., Rafiei A.R., Ajami A., Mahdavi M., Hoshidar B. Serum interleukins 6 and 8 in mild and severe asthmatic patients, is it difference? *Caspian J. Intern. Med.* 2011; 2(2): 226–8.
7. Green C.E., Turner A.M. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Res.* 2017; 18(1): 20. DOI: 10.1186/s12931-017-0505-1
8. Zielińska K.A., Van Moortel L., Opdenakker G., De Bosscher K., Van den Steen P.E. Endothelial response to glucocorticoids in inflammatory diseases. *Front. Immunol.* 2016; 7: 592. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00592



Интерстициальные заболевания легких, сочетающиеся с ишемической болезнью сердца: клинические, рентгенологические, функциональные особенности

А.Ф. Абукиров^{1, 2}, А.С. Зайцева¹, Е.И. Леонова¹, Л.А. Мазаева^{1, 2}, А.В. Медведев^{1, 2}, Н.М. Шмельова¹, Е.И. Шмельёв¹

¹ ФГБУН «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»

Цель исследования: изучение клинических, рентгенологических, функциональных показателей больных интерстициальными заболеваниями легких (ИБЛ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без нее.

Дизайн: открытое сравнительное одномоментное исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. В исследование вошли 186 больных ИБЛ: идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП), экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА). Больные были разделены на две группы. Основную группу составили 59 пациентов с ИБС (ассоциированная группа): 12 с ИЛФ, 24 с НСИП и 23 с хронической формой ЭАА. В группу сравнения вошли 127 больных без ИБС: 22 с ИЛФ, 46 с НСИП и 59 с ЭАА. Проанализированы клинические симптомы, данные лучевых и функциональных исследований.

Результаты. У пациентов с ИЛФ и НСИП, ассоциированных с ИБС, респираторные симптомы интенсивнее, чем у лиц без этой ассоциации. Больные ИБЛ без ИБС имели большую длительность легочного заболевания. Кардиальные симптомы заставляют больного ИБЛ своевременно обратиться за медицинской помощью для уточнения характера одышки, детализации функциональных нарушений, поэтому у пациентов с коронарной патологией ИБЛ диагностируется раньше, чем при ее отсутствии.

На обзорных рентгенограммах грудной клетки у всех больных выявлялись ретикулярные изменения, с большей интенсивностью у участников с ИЛФ и НСИП как при ИБС, так и без коронарной патологии. Симптомы гиперволемии регистрировались только у лиц с ИБС, в условиях аритмии — значимо чаще ($p < 0,001$). Рентгенологические признаки застойных явлений малого круга кровообращения наблюдались у пациентов с НСИП как при наличии, так и при отсутствии ИБС; у больных ИЛФ и ЭАА они отмечены только при ИБС. На мультиспиральной компьютерной томограмме признаки гиперволемии обнаруживались при гипертрофии правых отделов сердца. Феномен «матового стекла» чаще определялся при НСИП и ЭАА. Формирование так называемого «сотового» легкого, тракционные бронхоэктазы чаще имели место у пациентов с ИЛФ. Консолидация легочной ткани у больных ИБС в 1,5 раза чаще происходила при НСИП, чем при ИЛФ; у пациентов с ЭАА лишь в единичных случаях.

Ухудшение газообменной функции легких и рестриктивные, обструктивные нарушения, снижение эластичности легких зафиксированы во всех подгруппах. У пациентов с ИЛФ и НСИП установлено наличие умеренной легочной гипертензии, дилатации правого предсердия и гипертрофии правого желудочка, более выраженные изменения наблюдались у участников с ИБС. Признаки ремоделирования левых отделов сердца (гипертрофия, дилатация левого желудочка) также чаще встречались у пациентов с ИБС.

Заключение. Респираторные симптомы, рестриктивные вентиляционные нарушения, снижение диффузионной способности легких, дилатация полостей сердца более выражены у больных ИБЛ, сочетанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, экзогенный аллергический альвеолит, неспецифическая интерстициальная пневмония, ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Абукиров А.Ф., Зайцева А.С., Леонова Е.И., Мазаева Л.А., Медведев А.В., Шмельова Н.М., Шмельёв Е.И. Интерстициальные заболевания легких, сочетающиеся с ишемической болезнью сердца: клинические, рентгенологические, функциональные особенности // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 50–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-50-56



Interstitial Lung Disease and Ischemic Heart Disease Comorbidity: Clinical, X-ray, and Functional Features

A.F. Abubikirov^{1, 2}, A.S. Zaitseva¹, E.I. Leonova¹, L.A. Mazaeva^{1, 2}, A.V. Medvedev^{1, 2}, N.M. Shmelyova¹, E.I. Shmelyov¹

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow

² City Clinical Hospital No. 24, Moscow City Department of Health

Study Objective: To investigate the clinical, X-ray, and functional parameters of patients with interstitial lung disease (ILD) accompanied by ischemic heart disease (IHD) and of those with ILD only.

Study Design: This was an open-label, comparative, cross-sectional, parallel-group study.

Materials and Methods: One hundred and eighty-six patients with ILD participated in the study, including ones with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), non-specific interstitial pneumonia (NSIP), and extrinsic allergic alveolitis (EAA). The patients were divided into two groups. The main group was made up of 59 patients with IHD (comorbidity group): 12 patients with IPF, 24 patients with NSIP, and 23 patients with

Абукиров Анвер Фатихович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБУН ЦНИИТ; консультант-пульмонолог ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ». 107564 г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: abubik_1@mail.ru

Зайцева Анна Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник, заведующая отделением дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБУН ЦНИИТ. 107564 г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: anyasyls@yandex.ru (Окончание на с. 51.)

chronic EAA. The comparison group comprised 127 patients without IHD: 22 patients with IPF, 46 patients with NSIP, and 59 patients with EAA. Clinical symptoms and imaging and functional assessments were analyzed.

Study Results: Patients with IPF or NSIP, in either case accompanied by IHD, had more significant respiratory symptoms than those without this comorbidity. Patients with ILD not accompanied by IHD had a longer history of lung disease. Cardiac symptoms force patients with ILD to seek prompt medical attention in an attempt to determine the nature of their dyspnea and understand their functional abnormalities in more detail. For that reason ILD is detected earlier in patients with coronary disorders than in those without them.

Plain chest X-rays of all patients showed a reticular pattern, which was more pronounced in patients with IPF or NSIP with or without IHD. Signs of hypervolemia were observed only in IHD patients, and significantly more often in patients with arrhythmia ($p < 0.001$). X-ray signs of pulmonary congestion were seen in patients with NSIP alone, or accompanied by IHD, while in patients with IPF or EAA these signs were present only in cases of IHD comorbidity. Multi-slice spiral computed tomography revealed hypervolemia accompanied by right heart hypertrophy. Ground-glass opacities were more often found in patients with NSIP and EAA. Honeycombing and traction bronchiectasis were more often detected in patients with IPF. In IHD patients lung consolidation occurred 1.5 times more often in people with NSIP than in those with IPF, and only in a handful of EAA cases.

Impaired gas exchange, obstructive and restrictive ventilatory patterns, and reduced lung elasticity were observed in all subgroups. Patients with IPF or NSIP had moderate pulmonary hypertension, right atrial dilation, and right ventricular hypertrophy, which were more significant in IHD patients. Left heart remodeling (left ventricular hypertrophy and/or dilation) was also seen more often in IHD patients.

Conclusion: Respiratory symptoms, restrictive ventilatory defects, reduction in lung diffusing capacity, and cardiac dilation are more pronounced in ILD patients with comorbid cardiovascular disease.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, extrinsic allergic alveolitis, non-specific interstitial pneumonia, ischemic heart disease.

For reference: Abubikirov A.F., Zaitseva A.S., Leonova E.I., Mazaeva L.A., Medvedev A.V., Shmelyova N.M., Shmelyov E.I. Interstitial Lung Disease and Ischemic Heart Disease Comorbidity: Clinical, X-ray, and Functional Features. Doctor.Ru. 2018; 8(152): 50–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-50-56

Современные аспекты диагностики и лечения интерстициальных болезней легких (ИБЛ) неразрывно связаны с наличием коморбидности [1–5]. Концепция коморбидности предполагает изучение взаимовлияния и формирования взаимосвязей между сосуществующими заболеваниями, в частности патологиями сердечно-сосудистой системы, а также наличие общих патогенетических механизмов [6]. Связующими звеньями между ИБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями являются гипоксия, оксидативный стресс; дискутируется вопрос о роли хронического воспаления как общего механизма фиброобразования и атерогенеза [7].

Допустимо предположение, что при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) процесс фиброобразования не ограничивается только легкими, часто сочетается с сосудистыми поражениями и рассценивается как результат системного воспаления [8]. Это косвенно подтверждает повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) у пациентов с ИБЛ и при ИБС [9].

Установлено также, что больные ИБЛ имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений [10], в частности ОКС, тромбоза глубоких вен, наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма [10, 11]. Среди гемодинамических параметров, обуславливающих развитие фибрилляции предсердий при ИБЛ, рассматриваются расширение правых отделов сердца и формирование легочной гипертензии [12, 13].

Изучение причин развития жизнеугрожающих состояний у больных ИБЛ, имеющих в качестве коморбидной патологии ИБС, позволит создать лечебные программы, уменьшающие риск неблагоприятного течения заболевания, и улучшить качество их жизни.

Цель исследования: изучение клинических, рентгенологических, функциональных показателей больных ИБЛ в сочетании с ИБС и без нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено с ноября 2015 по март 2018 г. на базе кардиологического, терапевтического отделений ГКБ № 24 Департамента здравоохранения города Москвы и пульмонологического отделения Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (г. Москва). В исследование вошли 186 больных ИБЛ: ИЛФ, неспецифической интерстициальной пневмонией (НСИП), экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА) — в возрасте от 44,9 до 69,9 года. Из них 59 человек имели также диагноз ИБС, установленный на основании:

- клинического синдрома, характеризующегося дискомфортом в груди, возникающего при физической нагрузке или эмоциональном стрессе, купирующегося приемом препаратов нитроглицерина;
- перенесенного не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование инфаркта миокарда;
- данных коронароангиографии, выявившей по крайней мере один стеноз не менее 50% по крайней мере в одной коронарной артерии.

В исследование не включены пациенты с туберкулезом легких, саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов, онкологическими заболеваниями, диссеминированными процессами и легочным фиброзом, генез которых не уточнен на момент скрининга; больные с врожденными и приобретенными пороками сердца по результатам ЭхоКГ,

Леонова Елена Игоревна — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. 107564 г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: ze186@mail.ru

Мазаева Лариса Алексеевна — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ; врач функциональной диагностики ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ». 107564 г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: lara.mazaeva@yandex.ru

Медведев Александр Владимирович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ; консультант-пульмонолог ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ». 107564 г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: alexmedved_1@mail.ru

Шмелёв Евгений Иванович — д. м. н., профессор, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. 107564 г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: eishmelev@mail.ru

Шмелёва Наталья Михайловна — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. 107564 г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: eishmelev@mail.ru
(Окончание на с. 50.)

а также лица с III–IV функциональным классом ХСН по классификации NYHA.

Наличие ИБС подтверждали, согласно рекомендациям по диагностике ИБС, острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2013 г. [14, 15]. Диагностика ИБЛ осуществлялась по критериям American Thoracic Society/European Respiratory Society 2015 г. [16].

На проведение исследования получено разрешение локального Этического комитета и индивидуальное согласие каждого включенного в него пациента.

Больные были разделены на две группы. Основную группу составили 59 пациентов с ИБС (ассоциированная группа): 12 с ИЛФ, 24 с НСИП и 23 с хронической формой ЭАА. В группу сравнения вошли 127 больных без ИБС: 22 с ИЛФ, 46 с НСИП и 59 с ЭАА.

Характеристика участников исследования отражена в *таблице 1*.

У всех пациентов производили общий (гемоглобин, лейкоцитарная формула) и биохимический (ЛПВП, ЛПНП, холестерин, индекс атерогенности, креатинин, мочевая кислота, СРБ) анализы крови, исследование параметров гемостаза (тромбоциты, активированное частичное тромбопластиновое время, время свертывания). У всех больных также регистрировали ЭКГ, проводили рентгенографию и МСКТ органов грудной клетки, функциональные тесты (спирометрию, изучение диффузионной способности легких), пульс-оксиметрию.

Для оценки одышки применялась шкала modified Medical Research Council (от 0 до 4 баллов). Клинические симптомы (кашель, выделение мокроты) оценивались по четырехбалльной шкале. Кашель: 0 баллов — отсутствие симптома,

1 — возникает только утром, 2 — редкие эпизоды (2–3) в течение дня, 3 — частые эпизоды (более 3 раз) в течение дня. Выделение мокроты: 0 баллов — отсутствие экспекторации, 1 — периодическая экспекторация в небольшом количестве, 2 — постоянная экспекторация в небольшом количестве (до 50 мл), 3 — экспекторация более 50 мл в течение суток.

Расчет показателей производился с помощью статистического пакета программ SPSS 22.0. Перед началом расчетов проводилась проверка на нормальность распределения с помощью двустороннего критерия согласия Колмогорова — Смирнова и проверка на равенство дисперсий методом Ливена. Данным условиям не удовлетворила большая часть выборок, в связи с чем использовались статистические методы для непараметрических распределений.

Описательная статистика выборок представлена в виде медианы, первого и третьего квартилей. Для сравнения несвязанных выборок использовался двусторонний U-критерий Манна — Уитни. Сравнение выборок переменных, сводимых к дихотомическим, для несвязанных выборок проводилось по двустороннему точному критерию Фишера.

Для определения наличия взаимосвязи исследуемых показателей рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из *таблицы 1*, группы больных существенно не различались по полу и возрасту, за исключением преобладания женщин в группе НСИП. Кроме того, при наличии

Таблица 1

Характеристика пациентов с интерстициальными болезнями легких (ИБЛ)

Показатели	ИЛФ без ИБС (n = 22)	ИЛФ с ИБС (n = 12)	НСИП без ИБС (n = 46)	НСИП с ИБС (n = 24)	ЭАА без ИБС (n = 59)	ЭАА с ИБС (n = 23)
Возраст, годы	61,24 [49,6; 66,7]	66,23 [51,4; 69,80]	58,47 [44,90; 65,10]	66,23 [57,70; 69,90]	62,74 [55,4; 64,3]	56,45 [52,3; 62,7]
Пол (муж./жен.)	12/10	7/5	16/30	10/14	29/30	11/12
Продолжительность ИБЛ, годы	4,30 [3,11; 5,82]	3,80 [3,03; 4,64]	5,84 [4,90; 8,20]	3,79 [3,60; 4,40]	9,56 [8,40; 10,60]	8,42 [8,10; 8,89]
Продолжительность ИБС, годы	–	0,96 [0,60; 1,20]	–	0,96 [0,83; 1,15]	–	1,12 [0,99; 1,19]
Одышка, баллы	1,71 [1,40; 1,92]*	2,39 [1,97; 2,51]	1,59 [1,41; 1,74]**	2,28 [1,91; 2,47]	1,44 [1,22; 1,65]	1,58 [1,31; 1,75]
Кашель, баллы	1,22 [0,98; 1,41]	1,42 [1,10; 1,64]	0,91 [0,62; 1,10]	1,08 [0,87; 1,16]	1,39 [1,02; 1,65]	1,46 [1,29; 2,02]
Выделение мокроты, баллы	1,06 [0,84; 1,17]	0,93 [0,60; 1,17]	0,74 [0,68; 1,15]	0,87 [0,56; 1,19]	0,69 [0,30; 0,94]	0,72 [0,32; 0,94]

Примечания.

1. Здесь и далее в таблицах: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛФ — идиопатический легочный фиброз, НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония, ЭАА — экзогенный аллергический альвеолит.

2. Здесь и в таблицах 3 и 4: данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей — Me [k25%; k75%], для расчета статистической значимости различий между подгруппами с наличием и отсутствием ИБС использован двусторонний U-критерий Манна — Уитни. В графе «Пол» представлены абсолютные значения. Для расчета статистической значимости различий по половому составу применен двусторонний точный критерий Фишера.

* Отличие от подгруппы с ИЛФ и ИБС статистически значимо ($p < 0,001$).

** Отличие от подгруппы с НСИП и ИБС статистически значимо ($p < 0,001$).

ИБС больные ЭАА были моложе, а больные НСИП — старше, чем при ее отсутствии.

У участников обеих групп регистрировались другие заболевания респираторной системы, которые на момент исследования были расценены как сосуществующие, не влияющие на интерпретацию результатов обследования в отношении ИБЛ. Эти заболевания чаще наблюдались у пациентов без ИБС: ХОБЛ — у 13,6% при ИЛФ, у 4,3% при НСИП и у 6,5% при ЭАА. Наличие бронхиальной астмы (БА) отмечено соответственно у 4,5%, 2,1% и 3,3% больных.

У пациентов с ИБС ХОБЛ имела место в 3 раза реже, чем при отсутствии ИБС, встречаемость этого заболевания в подгруппах НСИП (4,1%) и ЭАА (4,8%) была также ниже, чем у больных ИЛФ. БА отмечена у одного больного ЭАА, у пациентов других подгрупп она отсутствовала.

Единичные случаи ХОБЛ и БА, стабильность их течения, отсутствие обострений на момент включения в исследование отрицают влияние этих заболеваний на трактовку клинических симптомов.

У пациентов с ИЛФ и НСИП, ассоциированных с ИБС, респираторные симптомы интенсивнее, чем у лиц без этой ассоциации. По одному из симптомов (одышке) в этих подгруппах наблюдалось статистически значимое различие ($p < 0,001$), по двум другим (кашлю, выделению мокроты) значимой разницы не было, однако отмечена тенденция большей интенсивности признака при наличии ИБС.

Больные ИБЛ без ИБС имели большую длительность легочного заболевания. Сроки диагностики ИБЛ (от появления первых симптомов до постановки диагноза) превышали 3 года. По-видимому, это связано с тем, что морфологические проявления болезни опережали респираторные симптомы и функциональные нарушения. Возможно, мы анализировали субклинические формы заболевания.

Альтернативным объяснением поздней диагностики ИБЛ является медленное ее прогрессирование, клинические проявления болезни (одышка, кашель) оценивались пациентами как симптомы другого заболевания (ХОБЛ и БА). В этих случаях больные адаптировались к одышке, снижая свою активность. Появление нового события (развитие коронарного синдрома) заставляли повторно обратиться за медицинской помощью для поиска причин усиления респираторных симптомов и для уточнения характера функциональных нарушений.

При ИБС диагностика ИБЛ проведена в более ранние сроки: у больных НСИП и ИЛФ — в течение года, у больных ЭАА — в течение полутора лет, то есть они практически совпадали с длительностью ИБС. Можно предположить, что наличие ИБС сокращает сроки диагностики ИБЛ.

На обзорных рентгенограммах грудной клетки (табл. 2) у всех больных выявлялись ретикулярные изменения, с большей интенсивностью у участников с ИЛФ и НСИП, как при ИБС, так и без коронарной патологии. Характер этих изменений был различным. У больных ЭАА и НСИП ретикулярные

Таблица 2

Сравнительная оценка рентгенологической картины пациентов с интерстициальными болезнями легких (ИБЛ), n (%)

Признаки	ИЛФ без ИБС (n = 22)	ИЛФ с ИБС (n = 12)	НСИП без ИБС (n = 46)	НСИП с ИБС (n = 24)	ЭАА без ИБС (n = 59)	ЭАА с ИБС (n = 23)
Ретикулярные изменения	12 (54,6)	7 (58,3)	15 (32,6)	9 (37,5)	10 (16,9)	4 (17,3)
Изменения по всем полям	5 (22,7)	4 (33,3)	23 (50,0)	13 (54,2)	39 (66,1)	17 (73,9)
Изменения в базальных отделах	21 (95,4)	11 (91,6)	16 (34,8)	10 (41,6)	11 (18,6)	5 (21,7)
Неструктурность корней легких	21 (95,4)	11 (91,6)	28 (60,8)	14 (58,3)	32 (54,2)	13 (56,5)
Плевральные изменения	6 (27,3)	4 (33,3)	14 (30,4)	9 (37,5)	9 (15,2)	4 (17,3)
Внутригрудная лимфаденопатия	4 (18,2)	3 (25,0)	7 (15,2)	3 (12,5)	3 (5,1)	2 (8,6)
Гидроторакс	– *	2 (16,6)	– ***	1 (4,2)	– #	1 (4,3)
Симптомы легочной гипертензии	2 (9,1)	2 (16,6)	2 (4,3)	1 (4,2)	4 (6,7) ^{##}	4 (17,3)
Расширение левого желудочка	– *	2 (16,6)	– ***	1 (4,2)	– #	3 (13,0)
Расширение правого желудочка	2 (9,1)	1 (8,3)	6 (13,0)	2 (8,4)	4 (6,7) ^{##}	4 (17,3)
Обогащение/обеднение сосудистого рисунка	– *	1 (8,3)	4 (8,7)	2 (8,4)	– #	3 (13,0)
<i>Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки</i>						
«Матовое стекло»	5 (22,7)	3 (25,0)	38 (82,6)	20 (83,3)	40 (67,8)	16 (69,5)
«Сотовое» легкое	17 (77,3)	10 (83,3)	14 (30,4)	8 (33,3)	10 (16,9)	5 (21,7)
Субплевральные затемнения	7 (31,8)	4 (33,3)	13 (28,3)	8 (33,3)	9 (15,2)	4 (17,3)
Очаги консолидации	2 (9,1)	2 (16,6)	9 (19,5)	6 (25,0)	3 (3,4)	1 (4,3)
Тракционные бронхоэктазы	7 (31,8)	4 (33,3)	5 (10,8)	2 (8,4)	3 (5,1)	1 (4,3)
Внутригрудная лимфаденопатия	6 (27,3) ^{**}	6 (50,0)	7 (15,2)	4 (16,6)	6 (10,2) ^{##}	3 (13,0)

Примечания.

1. Для расчета статистической значимости различий между подгруппами с наличием и отсутствием ИБС использован двусторонний U-критерий Манна — Уитни.
2. Отличия от подгруппы с ИЛФ и ИБС статистически значимы: (*) — $p < 0,001$; (***) — $p < 0,05$.
3. Отличия от подгруппы с НСИП и ИБС статистически значимы: (***) — $p < 0,05$.
4. Отличия от подгруппы с ЭАА и ИБС статистически значимы: (#) — $p < 0,001$; (##) — $p < 0,05$.

изменения носили диффузный характер, у больных ИЛФ локализовались в базальных сегментах.

Плевральные изменения наблюдались с разной частотой: она колебалась от 15,2% у пациентов с хронической формой ЭАА до 37,5% у больных НСИП. Чаще плевральные изменения имели место при ИБС, но существенных различий между подгруппами не было.

Гидроторакс обнаружили у 16,6% больных ИЛФ, у 4,2% с НСИП, а также у 4,3% больных ЭАА в сочетании с ИБС с нарушениями ритма сердца (постоянной и пароксизмальной формами фибрилляции предсердий). Симптомы гиперволемии отсутствовали в группе больных без ИБС и регистрировались значимо чаще ($p < 0,001$) у лиц с ИБС при наличии аритмии.

Рентгенологические признаки застойных явлений малого круга кровообращения (усиление сосудистого рисунка с незначительным увеличением калибра артериол и расширением вен) наблюдались у больных НСИП как при наличии, так и при отсутствии ИБС; у пациентов с ИЛФ и ЭАА они отмечены только при ИБС.

Данная тенденция зафиксирована при анализе контуров и полостей сердца. Рентгенологические признаки дилатации правого предсердия и правого желудочка сочетались с клиническими проявлениями хронического легочного сердца при наличии и отсутствии ИБС, но чаще имели место у пациентов с кардиальной патологией. Наряду с увеличением правых отделов сердца происходили выбухание конуса легочной артерии, расширение корней легких, прикорневых сосудов при общем обеднении сосудистого рисунка. Эти рентгенологические данные могли свидетельствовать о легочной гипертензии.

Суммационный эффект (нечеткость легочной паренхимы, неровность контуров анатомических структур: сосудов, бронхов, плевральных оболочек) и недостаточная контрастная разрешающая способность обзорной рентгенографии не позволили использовать этот метод для изучения интерстициальных изменений и нарушений микроциркуляции у больных ИБЛ в сочетании с ИБС. Детальный анализ выявленных изменений осуществлен по результатам МСКТ органов грудной клетки.

На МСКТ признаки гиперволемии наблюдались при гипертрофии правых отделов сердца. Феномен «матового стекла» чаще определялся при НСИП и ЭАА. Формирование так называемого «сотого» легкого, тракционные бронхоэктазы чаще имели место у пациентов с ИЛФ.

Консолидация легочной ткани у больных ИБС в 1,5 раза чаще происходила при НСИП, чем при ИЛФ; у пациентов с ЭАА — лишь в единичных случаях.

МСКТ позволила выявить внутригрудную лимфаденопатию у 50,0% больных ИЛФ с ИБС, в то время как при обзорной рентгенографии легких она отмечена лишь у четверти из них. Тенденция большей частоты признака при ИБС прослеживается у пациентов с НСИП: у 12,5% этих больных внутригрудная лимфаденопатия выявлена на обзорной рентгенограмме и у 16,6% при проведении МСКТ легких.

Рентгенологическая картина отражала морфологические изменения легочной ткани, различалась при разных формах ИБЛ, а также при наличии и отсутствии кардиальной патологии. У пациентов с ИБС чаще выявлялись признаки гидроторакса, усиления сосудистого рисунка, увеличение ЛЖ.

Мы провели сравнительную оценку результатов лучевого исследования (обзорной рентгенографии органов грудной

клетки и МСКТ) исследуемых больных. Усиление сосудисто-легочного рисунка вследствие увеличения наполнения мелких сосудов и перибронхиального и перибронхиолярного отека, диффузная консолидация легочной ткани, нежная ретикулярная сеть, локализуемая преимущественно в кортикальных отделах легких, большая площадь «матового стекла» отмечены у больных НСИП с ИБС. У участников с ИЛФ и ИБС симптом «матового стекла» менее выражен, признаки гидроторакса, нарушения микроциркуляции малого круга кровообращения регистрировались только при наличии ИБС. Для них были характерны двусторонние ретикулярные изменения базальных отделов, наличие тракционных бронхоэктазов и элементов «сотого» легкого. Диффузное поражение паренхимы легких с преобладанием центрлобулярных узелков, меньшая частота «сотого» легкого, преимущественное поражение средних и верхних отделов легких отмечены у больных ЭАА.

Несмотря на различие рентгенологической картины разных форм ИБЛ, результаты спирометрии и исследования диффузионной способности легких фиксируют однотипность функциональных нарушений. Данные функционально-го обследования отражены в *таблице 3*.

При оценке ФВД уменьшение статистических объемов, растяжимости легких было более существенным у больных ИБЛ с ИБС, статистически значимые различия между группами не отмечены.

Рестриктивные (снижение жизненной емкости и форсированной жизненной емкости легких), обструктивные нарушения (уменьшение ОФВ₁) и снижение эластичности легких (остаточного объема и общей емкости легких) зафиксированы во всех подгруппах. Наибольшие изменения ФВД отмечены в подгруппе больных ИЛФ, наименьшие — в подгруппе НСИП.

Ухудшение газообменной функции легких происходило у всех больных: при исследовании артериальной крови регистрировалась незначительная гипоксия при неизменном парциальном давлении углекислого газа, статистически значимой разницы в показателях при наличии и отсутствии ИБС не было. У больных ИБС показатели Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide значительно снижены, диффузионная способность легких была статистически значимо меньше во всех подгруппах.

Можно предположить, что нарушения микроциркуляции альвеоларно-капиллярной мембраны и снижение диффузии через нее при ИБС более выражены. Пациенты с ИБС имели непродолжительный кардиальный анамнез (от 0,6 до 1,19 года), по-видимому, уменьшение этого показателя является ранним функциональным методом диагностики гемодинамических нарушений интерстициальной ткани у таких пациентов. Исследование диффузионной способности легких можно рекомендовать с целью выбора тактики лечения лиц с сочетанной патологией, проведение динамического контроля — для оценки эффективности терапии.

Данные эхокардиографического обследования участников представлены в *таблице 4*.

По результатам ЭхоКГ у пациентов с ИЛФ и НСИП установлено наличие умеренной легочной гипертензии, дилатации правого предсердия и гипертрофии правого желудочка, более выраженные изменения наблюдались у участников с ИБС. Существенных различий между подгруппами не было.

Глобальная сократимость ЛЖ сохранена: у всех больных фракция выброса находилась в пределах нормальных зна-

Таблица 3

Показатели функционального исследования пациентов с интерстициальными болезнями легких (ИБЛ)

Показатели	ИЛФ (n = 22)	ИЛФ с ИБС (n = 12)	НСИП (n = 46)	НСИП с ИБС (n = 24)	ЭАА (n = 59)	ЭАА с ИБС (n = 23)
Жизненная емкость легких, %	65,40 [54,4; 68,1]	60,29 [51,4; 69,8]	66,82 [60,2; 69,0]	63,90 [55,0; 68,8]	75,82 [68,4; 77,1]	73,16 [69,6; 75,9]
Форсированная жизненная емкость легких, %	68,10 [58,2; 69,2]	62,70 [54,5; 66,0]	71,27 [67,5; 73,1]	70,40 [66,2; 71,9]	76,78 [70,5; 78,4]	74,62 [69,8; 78,3]
Объем форсированного выдоха за первую секунду, %	54,59 [51,3; 65,4]	62,30 [59,1; 66,2]	69,20 [64,0; 73,6]	70,40 [62,2; 71,5]	68,67 [64,7; 71,4]	67,13 [65,3; 68,8]
Остаточный объем легких, %	66,11 [59,7; 69,1]	64,20 [61,7; 66,9]	72,16 [69,1; 74,8]	70,34 [68,8; 72,5]	70,44 [68,4; 77,1]	68,57 [64,1; 72,5]
Общая емкость легких, %	65,33 [60,2; 68,3]	60,22 [57,1; 63,4]	61,59 [61,41; 61,74]	69,24 [65,3; 73,0]	71,18 [69,2; 73,5]	70,07 [68,1; 71,4]
Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, %	48,67 [44,3; 59,1]*	31,45 [29,0; 34,6]	52,23 [47,8; 54,9]**	33,16 [30,2; 38,9]	55,72 [51,2; 59,1]***	37,11 [34,9; 41,2]
Парциальное давление кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.	68,5 [66,2; 69,0]	67,10 [65,2; 69,0]	71,44 [68,7; 72,9]	69,10 [68,0; 69,9]	69,09 [67,2; 71,3]	68,32 [66,5; 70,3]
Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, мм рт. ст.	36,40 [35,9; 37,3]	37,50 [35,9; 38,3]	39,08 [36,3; 40,1]	38,12 [37,5; 39,9]	37,62 [37,2; 41,3]	37,41 [36,8; 37,9]

* Отличие от подгруппы с ИЛФ и ИБС статистически значимо (p < 0,001).

** Отличие от подгруппы с НСИП и ИБС статистически значимо (p < 0,001).

*** Отличие от подгруппы с ЭАА и ИБС статистически значимо (p < 0,05).

Таблица 4

Результаты эхокардиографического обследования пациентов с интерстициальными болезнями легких (ИБЛ)

Показатели	ИЛФ без ИБС (n = 22)	ИЛФ с ИБС (n = 12)	НСИП без ИБС (n = 46)	НСИП с ИБС (n = 24)	ЭАА без ИБС (n = 59)	ЭАА с ИБС (n = 23)
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	27,34 [25,80; 28,10]	28,42 [26,3; 29,2]	26,27 [25,83; 26,91]	30,43 [29,60; 30,70]	25,88 [25,0; 26,20]	27,01 [26,7; 27,40]
Фракция выброса, %	57,12 [56,3; 58,0]	56,89 [56,30; 57,60]	58,61 [57,00; 60,52]	56,90 [55,40; 59,10]	56,8 [56,00; 57,30]	57,1 [56,20; 57,90]
Площадь правого предсердия, см ²	19,16 [18,9; 19,8]	20,02 [19,50; 20,40]	17,85 [17,20; 18,34]	18,79 [17,70; 19,40]	15,92 [15,10; 16,60]	16,03 [15,8; 16,40]
Толщина стенки правого желудочка, мм	5,42 [5,00; 5,96]	5,37 [5,10; 5,82]	4,46 [4,13; 4,90]	4,33 [4,09; 4,75]	3,64 [3,15; 4,02]	3,92 [3,38; 4,17]
Диастолический размер правого желудочка, см	1,84 [1,60; 1,97]	1,99 [1,65; 2,13]	1,74 [1,59; 1,86]	2,03 [1,74; 2,19]	1,26 [1,19; 1,34]	1,18 [1,16; 1,29]
Конечно-диастолический размер левого желудочка, см	5,51 [5,18; 5,74]	5,59 [5,09; 5,80]	5,19 [5,06; 5,50]	4,48 [4,27; 4,76]	3,89 [3,65; 3,97]	3,96 [3,44; 4,10]
Конечно-систолический размер левого желудочка, см	3,53 [3,24; 3,61]	3,46 [3,18; 3,56]	3,83 [3,16; 4,05]	4,07 [3,77; 4,29]	3,29 [3,08; 3,58]	3,37 [3,11; 3,60]

чений. Признаки ремоделирования левых отделов сердца (гипертрофия, дилатация ЛЖ) чаще встречались у пациентов с ИБС, в частности с нарушением сердечного ритма.

Таким образом, показатели ЭхоКГ свидетельствуют, что наличие ИБС у пациентов с ИБЛ приводит к более выраженным функциональным нарушениям не только левых, но и правых отделов сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании получены данные, свидетельствующие о большей интенсивности респираторной симптоматики, более выраженных нарушениях вентиляционных, диффузионных показателей легких, дилатации полостей сердца у пациентов с интерстициальными болезнями легких и коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

ЛИТЕРАТУРА

- Agrawal A., Verma I., Shah V., Agarwal A., Sikachi R.R. Cardiac manifestations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intractable Rare Dis. Res.* 2016; 5(2): 50–70. DOI: 10.5582/irdr.2016.01023
- Шмелёв Е.И., Макарьянц Н.Н. Гиперчувствительные пневмониты. В кн.: *Респираторная медицина. Руководство*. М.: Литтерра; 2017. 3: 40–51. [Shmelev E.I., Makar'yants N.N. Giperchuvstvitel'nye pnevmonity. V kn.: *Respiratornaya meditsina. Rukovodstvo*. M.: Litterra; 2017. 3: 40–51. (in Russian)]
- Шмелёв Е.И. Идиопатический легочный фиброз — современное состояние проблемы. *Терапевт. архив*. 2016; 88(12): 103–8. [Shmelev E.I. Idiopaticheskii legochnyi fibroz — sovremennoe sostoyanie problemy. *Terapevt. arkhiv*. 2016; 88(12): 103–8. (in Russian)]
- Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Евгущенко Г.В., Шмелёв Е.И. Дифференциальная диагностика и лечение различных вариантов ЭАА. *Врач*. 2013; 2: 7–12. [Makar'yants N.N., Lepexha L.N., Evgushchenko G.V., Shmelev E.I. *Differentsial'naya diagnostika i lechenie razlichnykh variantov EAA. Vrach*. 2013; 2: 7–12. (in Russian)]
- Макарьянц Н.Н., Шмелёв Е.И. Использование новых схем в терапии больных острым, подострым и хроническими вариантами ЭАА. *Вестн. РАМН*. 2012; 11: 39–44. [Makar'yants N.N., Shmelev E.I. *Ispol'zovanie novykh skhem v terapii bol'nykh ostrym, podostrym i khronicheskimi variantami EAA. Vestn. RAMN*. 2012; 11: 39–44. (in Russian)]
- Suzuki A., Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Investig.* 2017; 55(2): 94–103. DOI: 10.1016/j.resinv.2016.11.004
- Pack J., Song J. W., Kim D.K., Lee S.-D., Kim W.S., Kim D.S. et al. Prevalence of ischemic heart disease among the patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(suppl.A): 2962. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2010.181.1_MeetingAbstracts.A2962
- Stepanyan I., Ergeshov A., Zaytseva A., Shmelev E. Diagnostic mistakes in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(suppl.53): S118.
- Raghu G., Amatto V.C., Behr I.S., Stowasser S. Comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(4): 1113–30. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014
- Kim W.Y., Mok Y., Kim G.W., Baek S.J., Yun Y.D., Jee S.H. et al. Association between idiopathic pulmonary fibrosis and coronary artery disease: case-control study and cohort analysis. *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 31(4): 289–96.
- Orrego C.M., Cordero-Reyes A.M., Estep I.D., Seethamraju H., Scheinin S., Loebe M. et al. Atrial arrhythmias after lung transplant: underlying mechanisms, risk factors and prognosis. *I. Heart Lung Transplant.* 2014; 33(7): 734–40. DOI: 10.1016/j.healun.2014.02.032
- Эргешов А.Э. Роль эхокардиографии во фтизиатрии. *Вестн. рентгенологии и радиологии*. 2001; 3: 39–41. [Ergeshov A.E. *Rol' ekhokardiografii vo ftiziatrii. Vestn. rentgenologii i radiologii*. 2001; 3: 39–41. (in Russian)]
- Амансахедов Р.Б., Демикова О.В., Эргешов А.Э. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного аллергического альвеолита по данным компьютерной томографии. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 6: 15–16. [Amansakhedov R.B., Demikhova O.V., Ergeshov A.E. *Differentsial'naya diagnostika disseminirovannogo tuberkuleza legkikh i ekzogennogo allergicheskogo al'veolita po dannym komp'yuternoj tomografii. Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; 6: 15–16. (in Russian)]
- Task Force Members; Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary disease: the Task Force on the management of stable coronary disease of European Society Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34(38): 939–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов 2013. *Рос. кардиол. журн*. 2014; 7(111): 7–79. [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ishemicheskoi bolezni serdtsa Evropeiskogo obshchestva kardiologov 2013. *Ros. kardiol. zhurn*. 2014; 7(111): 7–79. (in Russian)]
- Raghu G., Rochweg B., Zhang Y., Garcia C.A., Azuma A., Behr J. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192(2): e3–19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АД	— артериальное давление	ОКС	— острый коронарный синдром
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за первую секунду
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ОШ	— отношение шансов
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ДИ	— доверительный интервал	СД	— сахарный диабет
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФВД	— функция внешнего дыхания
ИЛ	— интерлейкин	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИМТ	— индекс массы тела	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЛЖ	— левый желудочек	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	СРБ	— С-реактивный белок
МСКТ	— мультиспиральная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томограмма	NYHA	— New York Heart Association