

ISSN 2713-1912
EISSN 2713-1920

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
Т3, №3, 2021

2021
VOLUME 3
N 3

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2021, Volume 3, N 3

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Д.м.н., профессор **Юрий Павлович Успенский**

Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)

Академик РАН, д.м.н., профессор

А.В. Шабров (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.М. Галагудза (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

С.В. Орлов (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Н. Суворов (СПб)

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

Д.м.н., профессор **Д.Ю. Бутко** (СПб)

Д.м.н. **И.В. Вологодина** (СПб)

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

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

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

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

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

Д.м.н., доцент **М.С. Григорович** (Киров)

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова** (СПб)

Д.м.н., профессор **С.В. Дударенко** (СПб)

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

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

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

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Y.A. Fominikh, MD, PhD (St. Petersburg)

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

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

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

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

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

D.Yu. Butko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.V. Vologdina, MD, PhD (St. Petersburg)

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

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

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

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

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

M.S. Grigorovich, MD, PhD (Kirov)

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

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

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

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

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

Рецензируемый научно-практический журнал University therapeutic journal (Университетский терапевтический вестник)

Основан в 2019 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2713-1912

eISSN 2713-1920

Выпускается 4 раза в год

Учредители:

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

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

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

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Проект-макет: Титова Л.А.

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

Издатель, учредитель:

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

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

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100;
тел/факс: (812) 295-31-55;
e-mail: tervestnik@mail.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
tervestnik@mail.ru

Address for correspondence:

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

E-mail: tervestnik@mail.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 27.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО

СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Минздрава России. Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 93. Подписано в печать 03.11.2021.

Дата выхода 16.11.2021.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «University therapeutic journal» обязательна.

- Д.м.н., профессор **А.М. Королюк** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Н.Ю. Коханенко** (СПб)
 Д.б.н., профессор **А.В. Лысенко**
 (Ростов-на-Дону)
 Д.м.н., профессор **В.Н. Марченко** (СПб)
 Д.м.н., профессор **С.Н. Мехтиев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.Н. Минеев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **И.Б. Михайлов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.С. Мякотных** (Екатеринбург)
 Д.м.н., профессор **В.П. Новикова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Г. Обрезан** (СПб)
 Д.м.н., доцент **Я.А. Орлова** (Москва)
 Д.м.н., профессор **М.А. Осадчук** (Москва)
 Д.м.н., профессор **М.Ф. Осипенко** (Новосибирск)
 Д.м.н., доцент **О.А. Осипова** (Белгород)
 Д.м.н., проф. **В.Д. Пасечников** (Ставрополь)
 Д.м.н., профессор **С.В. Петров** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.О. Поздняк** (Казань)
 Д.м.н., профессор **М.О. Ревна** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Р.Г. Сайфутдинов** (Казань)
 Д.м.н., доцент **А.А. Самсонов** (Москва)
 Д.м.н., профессор **Н.Н. Смирнова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Л.Н. Сорокина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Р.И. Стрюк** (Москва)
 Д.м.н., профессор **Г.А. Сулова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.В. Ткачев** (Ростов-на-Дону)
 Д.м.н., профессор **В.И. Трофимов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.В. Тыренко** (СПб)
 Д.м.н., доцент **В.Н. Федорец** (СПб)
 Д.м.н. **И.Е. Хорошилов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Л.П. Хорошинина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Н.Л. Шапорова** (СПб)
 Д.м.н., доцент **М.А. Шевяков** (СПб)
 Д.м.н. **К.А. Шемеровский** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Н. Шишкин** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Ю.В. Шубик** (СПб)
 Д.м.н., доцент **О.Б. Щукина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.С. Эйберман** (Саратов)
 Д.м.н., профессор **Р.Р. Бектаева** (Казахстан)
 Д.м.н., профессор **С.И. Пиманов** (Белоруссия)
 PhD **M. Arumugam** (Дания)
 PhD **M. Baldassare** (Италия)
 Prof., MD, PhD **M. Leja** (Латвия)
 Prof., MD **Y. Niv** (Израиль)
 Prof., MD, PhD **A. Lawson** (Швеция)
 К.м.н., доцент **Н.В. Барышникова** (СПб)
 К.м.н. **А.В. Вовк** (СПб)
 К.м.н. **А.С. Галенко** (СПб)
 К.м.н. **Д.В. Захаров** (СПб)
 К.м.н. **Д.Д. Зотов** (СПб)
 К.м.н. **С.В. Иванов** (СПб)
 К.м.н., доцент **В.А. Исаков** (СПб)
- A.M. Korolyuk**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.Y. Kokhanenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Lysenko, Prof., Dr. of biol. science, PhD
 (Rostov-on-Don)
V.N. Marchenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
S.N. Mekhtiev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Mineev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
I.B. Mikhaylov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.S. Myakotnykh, Prof., MD, PhD (Yekaterinburg)
V.P. Novikova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.G. Obrezan, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.A. Orlova, MD, PhD (Moscow)
M.A. Osadchuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
M.F. Osipenko, Prof., MD, PhD (Novosibirsk)
O.A. Osipova, Prof., MD, PhD (Belgorod)
V.D. Pasechnikov, Prof., MD, PhD (Stavropol)
S.V. Petrov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.O. Pozdnyak, Prof., MD, PhD (Kazan)
M.O. Revnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.G. Sayfutdinov, Prof., MD, PhD (Kazan)
A.A. Samsonov, MD, PhD (Moscow)
N.N. Smirnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
L.N. Sorokina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.I. Stryuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
G.A. Suslova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Tkachev, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)
V.I. Trofimov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.V. Tyrenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)
I.E. Khoroshilov, MD, PhD (St. Petersburg)
L.P. Khoroshinina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.L. Shaporova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
M.A. Shevyakov, MD, PhD (St. Petersburg)
K.A. Shemerovskiy, MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.V. Shubik, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
O.B. Shchukina, MD, PhD (St. Petersburg)
A.S. Eyberman, Prof., MD, PhD (Saratov)
R.R. Bektaeva, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)
S.I. Pimanov, MD, PhD (Belarus)
M. Arumugam, PhD (Denmark)
M. Baldassare, PhD (Italy)
M. Leja, PhD (Latvia)
Y. Niv, Prof., MD (Israel)
A. Lawson, Prof., MD, PhD (Sweden)
N.V. Baryshnikova, PhD (St. Petersburg)
A.V. Vovk, PhD (St. Petersburg)
A.S. Galenko, PhD (St. Petersburg)
D.V. Zakharov, PhD (St. Petersburg)
D.D. Zotov, PhD (St. Petersburg)
S.V. Ivanov, PhD (St. Petersburg)
V.A. Isakov, PhD (St. Petersburg)

CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Д. О. Иванов, М. О. Ревнова*
Особенности формирования метаболических нарушений в перинатальный период, детском и подростковом возрасте..... 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Н. Я. Дзеранова, Д. Д. Зотов,
В. А. Исаков, А. В. Сизов*
Микробиом мокроты у пожилых пациентов с различными клиническими фенотипами хронической обструктивной болезни легких16

- Н. Ю. Коханенко, Н. Н. Артемьева,
А. В. Глебова, А. А. Кашинцев,
О. Г. Вавилова, А. Л. Иванов, С. А. Данилов,
А. А. Перминова, Ш. Р. Эшметов*
Особенности хирургического лечения осложненного хронического панкреатита 27

ОБЗОРЫ

- Ю. П. Успенский, И. А. Горбачева,
Ю. А. Фоминых, Н. В. Барышникова,
М. А. Шевяков*
Роль инфекции *Helicobacter pylori* и дрожжеподобных грибов *Candida* spp. в патогенезе метаболического синдрома 35

- С. Г. Щербак, Д. А. Вологжанин,
Е. В. Васильев, А. А. Смольяников*
Жировая ткань, липидный метаболизм и иммунный ответ 47

- М. М. Гурова*
Модификация стиля жизни: значение и возможности коррекции у детей с ожирением (обзор литературы) 59

- М. А. Шевяков*
Иммунологические и клинические особенности терапевтических бактериальных лизатов с позиций доказательной медицины..... 69

- А. В. Шабров, Г. А. Кухарчик*
Кардиологические проявления и осложнения метаболического синдрома..... 77

EDITORIAL

- D. O. Ivanov, M. O. Revnova*
Features of the formation of metabolic disorders in the perinatal period, childhood and adolescence..... 5

ORIGINAL PAPERS

- N. J. Dzeranova, D. D. Zotov,
V. A. Isakov, A. V. Sizov*
Sputum microbiome in aged patients with different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease16

- N. Yu. Kohanenko, N. N. Artemyeva,
A. V. Glebova, A. A. Kashintsev,
O. G. Vavilova, A. L. Ivanov, S. A. Danilov,
A. A. Perminova, S. R. Ishmetov*
Features of surgical treatment of complicated chronic pancreatitis..... 27

REVIEWS

- Yu. P. Uspenskiy, I. A. Gorbacheva,
Y. A. Fominykh, N. V. Baryshnikova,
M. A. Shevyakov*
The role of *Helicobacter pylori* infection and *Candida* spp. in the pathogenesis of metabolic syndrome..... 35

- S. G. Shcherbak, D. A. Vologzhanin,
E. V. Vasilyev, A. A. Smolyannikov*
Adipose tissue, lipid metabolism and immune response 47

- M. M. Gurova*
Lifestyle modification: importance and possibilities of correction in children with obesity (literature review)..... 59

- M. A. Shevyakov*
Immunological and clinical features of therapeutic bacterial lysates from the standpoint of evidence-based medicine..... 69

- A. V. Shabrov, G. A. Kukharchik*
Cardiological manifestations and complications of metabolic syndrome..... 77

<i>В. Н. Федорец, Н. О. Гончар, Е. И. Скоробогатова</i>	<i>V. N. Fedorets, N. O. Gonchar, E. I. Skorobogatova</i>
Синдром Бругада 100	Brugada syndrome 100
<i>Т. М. Лалаева, В. И. Трофимов, Н. Л. Шапорова, К. А. Лалаев</i>	<i>T. M. Lalaeva, V. I. Trofimov, N. L. Shaporova, K. A. Lalaev</i>
Бронхолегочная патология у больных метаболическим синдромом: клинико-патогенетические особенности и лечебная тактика 111	Bronchopulmonary pathology in patients with metabolic syndrome: clinical and pathogenetic features and therapeutic tactics 111
<i>О. В. Корнюшин, В. К. Байрашева, И. Н. Данилов</i>	<i>O. V. Kornyushin, V. K. Bayrasheva, I. N. Danilov</i>
Влияние метаболической хирургии на течение сердечно-сосудистых заболеваний 127	Influence of metabolic surgery on the course of cardiovascular diseases 127
<i>Д. Д. Зотов, А. С. Галенко, Я. В. Соусова</i>	<i>D. D. Zotov, A. S. Galenko, I. V. Sousova</i>
Клинические особенности и подходы к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов старшего возраста 140	Clinical features and approaches to medical therapy of chronic heart failure in older age patients 140
<i>Л. П. Хорошинина, В. Н. Федорец</i>	<i>L. P. Khoroshinina, V. N. Fedorets</i>
Некоторые особенности липидного спектра и риски развития кардиоваскулярных заболеваний у пожилых и старых людей 152	Some features of the lipid spectrum and the risk of developing of cardiovascular diseases in the elderly and old people 152

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

<i>Ю. А. Фоминых, Я. В. Соусова</i>
Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению антибиотикоассоциированной диареи 159
<i>А. Н. Суворов, Н. В. Барышникова</i>
Практические рекомендации по диагностике и лечению инфекции <i>Helicobacter pylori</i> 166
<i>Д. А. Вологжанин, Я. В. Соусова</i>
Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению алкогольной болезни печени 179
<i>М. А. Шевяков, А. А. Гнутов</i>
Практические рекомендации по диагностике и лечению функциональной диспепсии 192
<i>Ю. А. Фоминых, Н. В. Барышникова, Я. В. Соусова</i>
Практические рекомендации по диагностике и лечению функциональных кишечных расстройств (синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональная диарея) 200

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 212

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

<i>Y. A. Fominykh, I. V. Sousova</i>
Practical recommendations for therapists to diagnose and treat antibiotic-associated diarrhea 159
<i>A. N. Suvorov, N. V. Baryshnikova</i>
Practical recommendations to diagnose and treat <i>Helicobacter pylori</i> infection 166
<i>D. A. Vologzhanin, I. V. Sousova</i>
Practical recommendations for therapists for diagnostics and treatment of alcoholic liver disease 179
<i>M. A. Shevyakov, A. A. Gnutov</i>
Practical guidelines for the diagnosis and management of functional dyspepsia 192
<i>Y. A. Fominykh, N. V. Baryshnikova, I. V. Sousova</i>
Practical recommendations to diagnose and treat functional intestinal disorders (irritable bowel syndrome, functional constipation, functional diarrhea) 200

INFORMATION

Rules for authors 212

УДК 616-036.12-053.2/.7-056.52-056.716/.717+618.2-06+159.96+614.8.027.1

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД, ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

© *Дмитрий Олегович Иванов, Мария Олеговна Ревнова*

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

Контактная информация: Мария Олеговна Ревнова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура. E-mail: revnoff@mail.ru

Поступила: 01.02.2021

Одобрена: 17.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. Как известно, практически все заболевания взрослого населения уходят корнями в детство, и метаболический синдром — далеко не исключение. Однако, если у взрослых это давно изучаемая и чётко определенная проблема, которой посвящены тысячи исследований, то с педиатрической практикой всё гораздо сложнее. В данной статье обсуждаются патогенетические и клинические особенности формирования компонентов метаболического синдрома на этапе фетального программирования в детском и подростковом возрасте. Рассматриваются также клинические подходы к ведению данной группы пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром у детей; фетальное программирование; ожирение; дети; подростки.

FEATURES OF THE FORMATION OF METABOLIC DISORDERS IN THE PERINATAL PERIOD, CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

© *Dmitry O. Ivanov, Maria O. Revnova*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Maria O. Revnova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics named after academic A.F. Tur. E-mail: revnoff@mail.ru

Received: 01.02.2021

Revised: 17.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. As you know, almost all diseases of the adult population are rooted in childhood, and the metabolic syndrome is no exception. However, if in adults this is a long-studied and well-defined problem, which is devoted to thousands of studies, then with pediatric practice, everything is much more complicated. This article discusses the pathogenetic and clinical features of the formation of the components of the metabolic syndrome at the stage of fetal programming, in childhood and adolescence. Clinical approaches to the management of this group of patients are also considered.

KEY WORDS: metabolic syndrome in children, fetal programming, obesity, children, adolescents.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема метаболического синдрома затрагивает все возрастные группы. В педиатрической практике эта проблема имеет свою специфику. Ожирение всегда было только делом эндокринологов, которые лечили ожирение, не углубляясь в проблему и не выводя её за рамки эндокринологии. Остальные специалисты, будь то гастроэнтерологи, нутрициологи, кардиологи, констатируя факт ожирения, ещё менее, чем эндокринологи, стремились выявить дальнейшие риски. В результате метаболический синдром в педиатрии, оказавшись на междисциплинарной грани, потерял право на глубокое изучение проблемы на многие годы и на это есть определённые причины. Если у взрослых имеются строго определённые критерии постановки диагноза, то у детей их нет. Есть модифицированные критерии для взрослых, но не всегда и не все они подлежат адаптации к детям. Дело в том, что по мере роста и полового развития меняются показатели артериального давления, уровня липидов, чувствительности к инсулину и распределения размеров тела и, кроме этого, отсутствуют жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы [49, 67]. Есть мнение, что метаболический синдром возможно выносить в диагноз только детям старше 10–12 лет и ещё с большой вероятностью — подросткам 16 лет и старше, у которых хотя бы могут быть использованы критерии, применяемые во взрослой практике. Данные по возрастной группе от 12 до 19 лет, полученные в США в ходе Национального диагностического исследования, посвященного здоровью и питанию (NHANES III, National Health and Nutrition Examination Survey) и использовавшего модифицированные критерии АТР III для подростков, показали, что этим синдромом страдают примерно 10% [23]. Однако всяческие адаптации к использованию «взрослых критериев» диагностики метаболического синдрома у детей приводят к неточной диагностике, и, следовательно, к невозможности определить истинную частоту заболевания, которая, по данным авторов, колеблется от 0,9 до 11,4% [25, 26, 36].

Существуют показатели, которые можно использовать у всех детей, — это объём талии, выраженный в перцентилях. Чрезмерное развитие висцеральной жировой ткани — независимый предвестник нечувствительности к инсулину, изменения уровня липидов и повышения артериального давления [6]. Дети с

объёмом талии свыше 90 перцентилей более подвержены многочисленным факторам риска развития метаболического синдрома, нежели те, перцентили объёма талии которых ниже [1, 44].

ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ. ВНУТРИУТРОБНЫЙ СТРЕСС

Описание и изучение факторов риска обычно происходит у пациентов с уже развернутым метаболическим синдромом. Однако существуют некоторые предикторы, которые уходят корнями в глубокое детство, точнее, в период зачатия и раннего развития эмбриона. И тут, как оказалось, выявляются факторы риска метаболического синдрома, зависящие от степени внутриутробного стресса. В широко известных работах D.J. Barker и С. Osmond [9] была выведена концепция фетального программирования и раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых как результат внутриутробного стресса, проявившегося низкой массой тела при рождении. Тем не менее в реализации заболевания роль играют не только внутриутробный период жизни, но и компенсирующий его внеутробный период, который снижает риски заболеваний при оптимальных условиях развития [3, 10]. Неотъемлемой частью концепции перепрограммирования является наличие некоторых периодов времени («окон») повышенной чувствительности, во время которых организм наиболее чувствителен к воздействию факторов окружающей среды. В соответствии с гипотезой Баркера ключевым этапом пластического развития является внутриутробный, однако существуют дополнительные периоды, включая период до зачатия и ранний постнатальный период [61].

Критические периоды повышенной чувствительности для стресса, которые сказываются на проявлении метаболического синдрома:

- до зачатия;
- предимплантационный период — деметилирование генома;
- на ранних сроках беременности — риск заболеваний коронарных артерий у взрослых;
- на средних сроках беременности — большая частота заболеваний почек;
- на поздних сроках беременности — снижение веса при рождении и нарушение промежуточного метаболизма;
- после рождения.

По данным Т. Roseboom и соавт. (2006) нарушение толерантности к глюкозе является общим следствием внутриутробного стресса независимо от времени начала [57]. Стресс на ранних сроках гестации приводит к высокому риску развития атерогенного липидного профиля, ожирению у женщин и ишемической болезни сердца. Стресс во II триместре беременности, когда происходит резкое увеличение количества нефронов, связан с трехкратным увеличением риска микроальбуминурии. Стресс во II триместре беременности, когда происходит отложение жира, приводит к снижению веса при рождении.

Оппоненты теории Баркера утверждают, что ранний постнатальный период не менее важен, чем внутриутробный. Кроме того, существуют гипотезы, в которых длительному периоду внеутробной жизни отводится главная роль, а внутриутробный стресс является лишь предрасположением для стрессов и заболеваний в течение дальнейшей жизни (таких как ожирение или питание с повышенным количеством жиров) [2, 17]. Реакция развивающихся тканей эмбриона, плода и новорожденного достаточно разнообразна и пластична. Во время периода внутриутробного развития эмбрион и плод развиваются из единичных клеток до триллионов, которые делятся на 250 подтипов. Таким образом, любое проявление стрессорного воздействия в этот период может отразиться на дальнейшей жизни организма и его потомства, что легче моделируется на нескольких поколениях животных [65]. Так, самки крыс, которых ограничивали в еде в перинатальном периоде, даже при условии хорошего питания во время беременности, давали потомство со сниженным количеством β -клеток в поджелудочной железе [12]. Подобный фенотип также проявляется во втором поколении потомства самок крыс, больных сахарным диабетом [29]. Для изучения внутриутробного стресса были применены различные экспериментальные модели, показавшие его механизмы и влияние на развитие метаболического синдрома [11, 31, 42, 47].

К наиболее изученным причинам внутриутробного стресса можно отнести:

- а) пищевой стресс с изменением количества макронутриентов (снижение калоража до 50–70% от контроля, низкобелковые или высокожировые диеты) либо макронутриентов (железо, цинк, натрий, кальций);
- б) хирургический стресс (уменьшение функционирующей площади плаценты);
- в) фармакологическое воздействие (дексаметазон или streptozotocin, провоцирующий диабет);

г) воздействие психологического стресса и токсинов во время беременности (курение, инфекция).

Следствием внутриутробного стресса является перепрограммирование на клеточном, тканевом и системном уровнях с накоплением липидов и повышением реактивности сердечно-сосудистой системы, которые являются ключевыми составляющими метаболического синдрома [30].

Достаточно сложно определить временные рамки внутриутробного стресса не на моделях, а в клинической практике. Одним из примеров являются дети, родившиеся с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а таких детей родилось более 3 миллионов. Стресс, наблюдаемый в период до имплантации, связан с ранними изменениями в метаболическом профиле. Эпидемиологические данные ограничены небольшим периодом времени применения технологии ЭКО, которая впервые была применена в 1978 году. Имеются убедительные доказательства, что дети, рожденные путем ЭКО, имеют несколько отличные пути метаболического профиля уже при рождении. Среди детей, рожденных в срок с искусственным зачатием, риск рождения с низкой массой тела повышен в 2,6 раз по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем [60]. При обследовании 233 детей в возрасте 8–18 лет, рожденных путем ЭКО, и сравнении их с группой детей, идентичной по полу и возрасту, зачатых естественным путем, выявлено, что у детей ЭКО наблюдалось значительное превышение периферической массы тела, так же как и тенденция к превышению общего количества жировой ткани [15]. Окружность талии в обеих группах практически не отличалась. Костный возраст (определяемый по рентгенограммам запястья левой руки) у девочек пубертатного возраста, рожденных при помощи ЭКО, достоверно превышал костный возраст в контрольной группе [16]. Значительный интерес также представляют данные по измерению уровня систолического и диастолического артериального давления и уровня глюкозы, взятой натощак, у детей пубертатного возраста, зачатых искусственно и естественным путем. В первой группе показатели артериального давления, так же как и уровни глюкозы, были выше значений во второй группе [16].

Проявления внутриутробного стресса различаются по времени их появления. Например, у крыс и овец недостаток питания матери во время периода зачатия и имплантации приводит к гипертензии и кардиоваскулярной

дисфункции у потомства [21]. Изучение последствий голода в Дании, который длился с декабря 1944 по апрель 1945 года, когда люди получали 400–800 ккал в сутки, обратило внимание исследователей на стресс плода. Внутриутробное голодание на ранних сроках гестации приводило к повышению атерогенности липидного профиля и повышенному риску ишемических заболеваний сердца во взрослом возрасте, а также снижению когнитивных функций [56, 57]. Недостаток питания в середине гестации повышал частоту микроальбуминурии и обструкции дыхательных путей. Нарушение толерантности к глюкозе было выявлено у всех, перенесших голод внутриутробно, но особенно на поздних сроках гестации [54]. Необходимо сказать о последствиях стресса плодов женского пола: в случае низкого веса при рождении и превышении веса в возрасте 1 года наблюдался очень высокий риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, чего не наблюдалось у мужчин [50].

РОЛЬ АДИПОЦИТОКИНОВ. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

В течение многих лет белая жировая ткань считалась местом простого скопления жира, однако сейчас нет сомнений в том, что она является важным эндокринным органом, секретирующим сотни биологически активных веществ, объединённых общим названием адипоцитокينات. Они включают в себя классические гормоны (лептин), факторы роста, провоспалительные медиаторы, ферменты и метаболиты (жирные кислоты), активно воздействующие на органы и ткани организма, принимая участие в росте, репродукции, костном метаболизме, иммунном ответе, канцерогенезе и других процессах [41], о чём подробно говорится в главах, посвящённых патогенезу. Изменение нормального содержания адипоцитокينات выявлено при ожирении, неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме у детей и подростков [4, 22, 37].

Лептин, являясь основным гормоном, выступает в роли сигнала к насыщению через гипоталамус и предохраняет организм от переедания, координируя регуляцию пищевого поведения, процессов метаболизма, участие вегетативной нервной системы, тем самым контролирует жировые запасы и баланс энергии в организме. Более того, в недавно проведённых исследованиях показано перифери-

ческое действие лептина и его связь с инсулином. Повышение уровня лептина описано у детей с ожирением, но, в отличие от здоровых детей, оно не приводит к насыщению и прекращению приёма пищи. Это состояние относительной периферической резистентности к лептину (в основном в скелетных мышцах) тесно связано с инсулиновой резистентностью и развитием метаболического синдрома и неалкогольного жирового заболевания печени у детей [4, 8, 37, 41]. У матерей с высоким уровнем лептина рождаются дети с избытком жировой ткани [35].

Однако гораздо более информативным предиктором развития метаболического синдрома у детей и подростков является адипонектин, также относящийся к адипоцитокинам [38]. В противоположность другим адипоцитокинам он выступает в роли антиатерогенного, антидиабетогенного, противовоспалительного и антипролиферативного фактора и, таким образом, работает для предотвращения развития диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии у ребёнка и в дальнейшем — у взрослого [39]. Адипонектин, обладая противовоспалительным и антиоксидантным действием, усиливает чувствительность тканей к инсулину. Низкий уровень адипонектина в плазме у детей и подростков тесно связан с дальнейшим развитием ожирения, инсулинорезистентности, диабетом 2-го типа, повышенным артериальным давлением и повышенным риском злокачественных опухолей [4, 8, 41].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДЕТЯМ С ОЖИРЕНИЕМ. ДИАГНОСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

В детском возрасте, в отличие от взрослого, более значима роль органического поражения мозга в развитии ожирения. Таких детей немного даже в специализированных клиниках, но они должны быть выявлены и находиться под особым наблюдением. Первичная диагностика любой формы ожирения ложится на участкового педиатра, однако наблюдаются такие дети у эндокринолога. Симптомами тревоги должны быть [7]:

- очень быстрый набор веса в любом возрасте или существенная прибавка в весе в грудном и раннем возрасте (особенно у детей с множественными стигмами дизэмбриогенеза);
- кровоточивость;
- лечение экзогенными кортикостероидами;
- головные боли;



Рис. 1. Факторы риска развития метаболического синдрома [14]

- нарушение зрения или другие симптомы повышения внутричерепного давления;
- синдром Кушинга;
- гипотиреоз.

В анамнезе обязательно выяснение наличия диабета у матери во время беременности, гипертензии или внутриутробной задержки развития плода.

У детей, рождённых с малым весом, в дальнейшем интраабдоминальные отложения жира значительно превышают таковые у детей, рождённых с нормальной массой тела, причём риск ожирения возрастает к подростковому возрасту [19, 33, 34]. Более того, у детей, рождённых с малой окружностью головы (менее 10 центиля), указывающей на значительное отставание внутриутробного развития, имеется очень высокий риск развития инсулинорезистентности, а также сахарного диабета 2-го типа во взрослом возрасте [19].

Чрезвычайно важна прицельная оценка антропометрических данных ребёнка в течение жизни, используя соответствующие графики и таблицы, с фокусировкой внимания на набор веса и роста (догоняющий рост) детей, родившихся с задержкой. Резко ускоренный набор веса в первый год жизни, особенно в первые месяцы жизни, может быть угрозой развития метаболического синдрома в дальнейшем [32].

У детей с ожирением также необходимо выяснение общего калоража пищи, но ещё большего внимания требуют некоторые составляющие пищи, оказывающие влияние на прогрессирование ожирения и развитие метаболического синдрома. Например, снижение коли-

чества, а еще лучше полный отказ от сладких напитков, в которых доминирует фруктоза, является первым шагом на пути к здоровой диете и профилактике жировых отложений в печени [13, 58]. Недавно проведённые исследования J.M. Schwarz и соавт. (2017) наглядно показали, что краткосрочная замена фруктозы (путём элиминации простого сахара в форме сахарозы) на крахмал без изменения общего калоража вызвала быстрое снижение внутрипечёночного жира, приведя в норму уровни глюкозы и липидов [59]. Таким образом, особое внимание должно быть обращено на питание ребёнка, так как изменение некоторых компонентов диеты может привести к улучшению метаболизма даже без большого снижения в весе.

Кроме питания очень важна физическая активность, которой дети с ожирением всячески пытаются избежать. Например, сидение за компьютером и телевизором более двух часов в день связано с риском ожирения. Наоборот, любая форма физической активности, даже не интенсивной, сильно влияет на состав тела и чувствительность к инсулину. Так же, как и коррекция диеты, физическая активность не обязательно способствует потере веса, но всегда улучшает показатели метаболизма и тем самым препятствует развитию метаболического синдрома [53].

Различные работы представляют разные критерии диагностики метаболического синдрома у детей и подростков. Так, по критериям Американской ассоциации заболеваний сердца (АНА) для диагностики требуется 3 из 5 критериев, диагноз ставится в возрасте 12 лет и старше, основные критерии не определены,

окружность талии более 90 перцентилей [51]. В соответствии с критериями ВОЗ должны присутствовать по меньшей мере 3 критерия или гиперинсулинизм в сочетании с двумя другими критериями [31, 51]. Возраст не указывается, но в качестве основного критерия определена инсулинорезистентность. Учитывается отношение окружности талии к окружности бедра: более 0,9 у мальчиков и более 0,85 у девочек [64].

Несколько отличаются также критерии постановки диагноза предиабета, нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа по данным ВОЗ и Американской диабетической ассоциации (АДА). При предиабете по критериям ВОЗ уровень глюкозы натощак составляет 6,1–6,9 ммоль/л, по критериям АДА — 5,6–6,9 ммоль/л. Тест на толерантность к глюкозе имеет одинаковые критерии для предиабета и составляет 7,8–11,0 ммоль/л. Гликированный гемоглобин в этой группе равен 5,7–6,4% в АДА и не указывается в качестве критерия в ВОЗ [28]. Критериями диагностики нарушения толерантности к глюкозе по пробе толерантности к глюкозе (ПТГ) по данным АДА является уровень глюкозы через 2 часа после нагрузочной пробы 1,75 г/кг массы тела и составляющий 7,8–11,0 ммоль/л [5].

Говоря о сахарном диабете 2-го типа, по данным АДА уровень глюкозы натощак составляет 7,0 ммоль/л, имеются симптомы сахарного диабета, и уровень глюкозы равен или превышает 11,1 ммоль/л. В отсутствие явной гипергликемии диагноз подтверждается, если два разных теста на глюкозу выше 11,1 ммоль/л или единичный тест в два раза превышает пороговые значения. Диагноз «диабет» также выставляется при ПТГ выше или равной 11,1 ммоль/л и уровне гликированного гемоглобина равном или более 6,5%.

Таким образом, метаболический синдром (или синдром резистентности к инсулину) может быть определён как влияние физиологических, биохимических и метаболических факторов, повышающих риск заболеваний сердечно-сосудистой системы и развития сахарного диабета 2-го типа. Эти факторы включают резистентность к инсулину, сахарный диабет 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе, повышение артериального давления и центральное ожирение [18, 26, 55, 68].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В дополнение к традиционным составляющим метаболического синдрома у детей необходимо отнести и часто обсуждаемые

неалкогольную жировую болезнь печени, гиперурикемию, нарушения сна, которые могут быть предикторами заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей и взрослых. За последние 20 лет частота заболеваемости неалкогольной жировой болезни печени возросла в два раза, и само заболевание превратилось в наиболее часто встречающееся поражение печени в детском возрасте [46]. Если исходить из данных физиологического содержания жира в печени, которое составляет 5% от печёночной массы, то, следовательно, жировая инфильтрация печени, превышающая 5% и подтверждённая гистологически, при отсутствии вирусных, аутоиммунных, токсических лекарственных или алкогольных болезней печени, определяется как стеатоз [20, 45].

Неалкогольная жировая болезнь печени охватывает широкий спектр заболеваний от простого стеатоза до стеатогепатита с фиброзом или без него и настолько тесно связана с метаболическим синдромом, что определяется как «печёночная манифестация» метаболического синдрома [43]. Проведённое недавно исследование показало, что у 66% детей с неалкогольной жировой болезнью печени, подтверждённой гистологически по биоптатам печени, был выявлен метаболический синдром. У 63% был повышен уровень триглицеридов, у 45% снижен уровень липопротеидов высокой плотности, у 40% отмечалась гипертензия и у 10% — нарушение толерантности к глюкозе. Кроме того, выявлена ассоциация между тяжестью морфологических проявлений и проявлениями метаболического синдрома [62], однако, несмотря на углублённое изучение жировой болезни печени в педиатрической практике, причины и следствия до сих пор остаются неясными [52].

Обсуждаются также роль гиперурикемии и участие фруктозы в генезе метаболического синдрома у детей. Являясь конечным продуктом метаболизма пуринов, мочевая кислота и ураты сыворотки крови непосредственно зависят от количества поступаемых продуктов, содержащих пурины, и фруктозу [27]. Патофизиологические механизмы гипертензии, хронической болезни почек, сердечной недостаточности, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза включают в себя и гиперурикемию. И хотя уровень мочевой кислоты ещё не включён в диагностические критерии метаболического синдрома, он должен рассматриваться в качестве дополнительного диагностического параметра и у взрослых, и у детей [24].

У детей, так же как и у взрослых, имеется отчётливая связь длительности и качества сна с ожирением. Несмотря на меньшее количество исследований у детей и подростков, обнаружено, что длительность сна менее 8 часов, а также некачественный сон у детей и подростков ассоциирован с элементами метаболического синдрома, такими как повышение артериального давления, инсулинорезистентность при отсутствии ожирения, нарушение липидного профиля даже у дошкольников. Здесь, скорее всего, роль в патогенезе играют уровень лептина, мелатонин и различные варианты диет [40, 48, 63, 66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует лишний раз подчеркнуть неоднозначность термина «метаболический синдром» у детей, меньшее количество исследований по сравнению с взрослой популяцией, сложность в диагностических подходах в различные периоды детства, проблематичность установления данного диагноза. Тем не менее для клинической практики данная задача представляется крайне актуальной и необходимой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М. и др. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. СПб. СпецЛит; 2014.
2. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(1): 6–16.
3. Петренко Ю.В., Новикова В.П., Полунина А.В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста. Педиатр. 2018; 9(3): 24–7. DOI: 10.17816/PED9324-27.
4. Alterio A., Alisi A., Liccardo D., Nobili V. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. *Horm Res Paediatr.* 2014; 82: 283–9.
5. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014; 37: 81–90.
6. Vacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S.A. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care.* 2006; 29: 1599–604.
7. Baker J.L., Farpour-Lambert N.J., Nowicka P. et al. Childhood Obesity Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Evaluation of the overweight/obese child—practical tips for the primary health care provider: recommendations from the Childhood Obesity Task Force of the European Association for the Study of Obesity. *Obes Facts.* 2010; 3: 131–7.
8. Balagopal P., de Ferranti S.D., Cook S. et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth. *Circulation.* 2011; 123: 2749–69.
9. Barker D.J., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986; 1: 1077–81.
10. Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T. et al. Developmental plasticity and human health. *Nature.* 2004; 430: 419–21.
11. Bertram C.E., Hanson M.A. Animal models and programming of the metabolic syndrome. *Br Med Bull.* 2001; 60: 103–21.
12. Blondeau B., Avril I., Duchene B., Breant B. Endocrine pancreas development is altered in foetuses from rats previously showing intra-uterine growth retardation in response to malnutrition. *Diabetologia.* 2002; 45: 394–401.
13. Bray G.A., Popkin B.M. Calorie-sweetened beverages and fructose: what have we learned 10 years later. *Pediatr Obes.* 2013; 8: 242–8.
14. Bussler S., Penke M., Flemming G. et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017; 88: 181–93.
15. Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Roos J.C. et al. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3417–23.
16. Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Vermeiden J.P. et al. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1682–88.
17. Chan J.C., Malik V., Jia W. et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA.* 2009; 301: 2129–40.
18. Dulloo A.G., Montani J.P. Pathways from dieting to weight regain, to obesity and to the metabolic syndrome: An overview. *Obes. Rev.* 2015; 16: 1–6.
19. Efstathiou S.P., Skeva I.I., Zorbala E. et al. Metabolic syndrome in adolescence: can it be predicted from natal and parental profile? The Prediction of Metabolic Syndrome in Adolescence (PREMA) study. *Circulation.* 2012; 125: 902–10.
20. Elizondo-Montemayor L., Ugalde-Casas P.A., Lam-Franco L. et al. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obes Res Clin Pract.* 2014; 8: 87.
21. Fernandez-Gonzalez R., Moreira P., Bilbao A. et al. Long-term effect of in vitro culture of mouse embryos with serum on mRNA expression of imprinting genes, development, and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 5880–5.
22. Fischer-Posovszky P., Roos J., Kotnik P. et al. Functional significance and predictive value of microRNAs

- in pediatric obesity: tiny molecules with huge impact? *Horm Res Paediatr*. 2016; 86: 3–10.
23. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287: 356–9.
 24. Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among us children and adolescents. *Circulation*. 2007; 115: 2526–32.
 25. Graf C., Ferrari N. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Visc. Med*. 2016; 32: 357–62.
 26. Grundy S.M. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc. Med*. 2016; 26: 364–73.
 27. Gustafsson D., Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol*. 2013; 14: 164.
 28. Haemer M.A., Grow H.M., Fernandez C. et al. Addressing prediabetes in childhood obesity treatment programs: Support from research and current practice. *Child. Obes*. 2014; 10: 292–303.
 29. Holemans K., Aerts L., Van Assche F.A. Evidence for an insulin resistance in the adult offspring of pregnant streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*. 1991; 34: 81–5.
 30. Holemans K., Van Bree R., Verhaeghe J. et al. Maternal semistarvation and streptozotocin-diabetes in rats have different effects on the in vivo glucose uptake by peripheral tissues in their female adult offspring. *J Nutr*. 1997; 127: 1371–6.
 31. Huang T.T.K., Ball G.D.C., Franks P.W. Metabolic syndrome in youth: Current issues and Challenges. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2007; 32: 13–22.
 32. Ibáñez L., Lopez-Bermejo A., Diaz M., de Zegher F. Catch-up growth in girls born small for gestational age precedes childhood progression to high adiposity. *Fertil Steril*. 2011; 96: 220–3.
 33. Ibáñez L., Lopez-Bermejo A., Suárez L. et al. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2079–83.
 34. Ibáñez L., Suárez L., Lopez-Bermejo A. et al. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 925–8.
 35. Josefson J.L., Zeiss D.M., Rademaker A.W., Metzger B.E. Maternal leptin predicts adiposity of the neonate. *Horm Res Paediatr*. 2014; 81: 13–9.
 36. Kelishadi R., Hovsepian S., Djalalinia S., Qorbani M. A systematic review on the prevalence of metabolic syndrome in Iranian children and adolescents. *J. Res. Med. Sci*. 2016; 21: 90.
 37. Koerner A., Kratzsch J., Kiess W. Adipocytokines: leptin — the classical, resistin — the controversial, adiponectin — the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19: 525–46.
 38. Körner A., Kratzsch J., Gausche R. et al. New predictors of the metabolic syndrome in children — role of adipocytokines. *Pediatr Res*. 2007; 61: 640–5.
 39. Körner A., Kratzsch J., Gausche R. et al. Metabolic syndrome in children and adolescents — risk for sleep-disordered breathing and obstructive sleep-apnoea syndrome? *Arch Physiol Biochem*. 2008; 114: 237–43.
 40. Koren D., Dumin M., Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016; 9: 281–310.
 41. Kotnik P., Fischer P.P., Wabitsch M. Endocrine and metabolic effects of adipose tissue in children and adolescents. *Zdr Varst*. 2015; 54: 131–8.
 42. Langley-Evans S.C. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. *J Anat*. 2009; 215: 36–51.
 43. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P., Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015; 47: 181–90.
 44. Maffei C., Pietrobelli A., Grezzani A. et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res*. 2001; 9: 179–87.
 45. Marzuillo P., Del Giudice E.M., Santoro N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: new insights and future directions. *World J Hepatol*. 2014; 6: 217–25.
 46. Marzuillo P., Miraglia del Giudice E., Santoro N. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 7347–55.
 47. McMillen I.C., Robinson J.S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev*. 2005; 85: 571–633.
 48. Mullins E.N., Miller A.L., Cherian S.S. et al. Acute sleep restriction increases dietary intake in preschool-age children. *J Sleep Res*. 2017; 26: 48–54.
 49. Nelson R.A., Bremer A.A. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in the Pediatric Population. *Metab. Syndr. Relat. Disord*. 2010; 8: 1–14.
 50. Osmond C., Barker D.J., Winter P.D., Fall C.H., Simmonds S.J. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *Br Med J*. 1993; 307: 1519–24.
 51. Pacifico L., Anania C., Martino F. et al. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2011; 21: 455–66.
 52. Penke M., Kiess W., Giorgis T. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29: 1329–30.
 53. Poitras V.J., Gray C.E., Borghese M.M. et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016; 41(6 Suppl 3): 197–239.
 54. Ravelli A.C., van der Meulen J.H., Michels R.P. et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*. 1998; 351: 173–7.
 55. Rodríguez-Monforte M., Sánchez E., Barrio F. et al. Metabolic syndrome and dietary patterns: A systematic

- review and meta-analysis of observational studies *Eur. J. Nutr.* 2016; 56: 925–47.
56. de Rooij S.R., Wouters H., Yonker J.E. et al. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 16881–86.
 57. Roseboom T., de Rooij S., Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006; 82: 485–91.
 58. Scharf R.J., DeBoer M.D. Sugar-Sweetened Beverages and Children’s Health. *Annu Rev Public Health.* 2016; 37: 273–93.
 59. Schwarz J.M., Noworolski S.M., Erkin-Cakmak A. et al. Effects of Dietary Fructose Restriction on Liver Fat, De Novo Lipogenesis, and Insulin Kinetics in Children With Obesity. *Gastroenterology.* 2017; 153: 743–52.
 60. Schieve L.A., Meikle S.F., Ferre C. et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med.* 2002; 346: 731–7.
 61. Srinivasan M., Patel M.S. Metabolic programming in the immediate postnatal period. *Trends Endocrinol Metab.* 2008; 19: 146–52.
 62. Sundaram S.S., Zeitler P., Nadeau K. The metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21: 529–35.
 63. Tian Z., Ye T., Zhang X. et al. Sleep duration and hyperglycemia among obese and nonobese children aged 3–6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010; 64: 46–52.
 64. Titmuss A.T., Srinivasan S. Metabolic syndrome in children and adolescents: Old concepts in a young population. *J. Paediatr. Child Health.* 2016; 52: 928–34.
 65. Walters E., Edwards R.G. On a fallacious invocation of the Barker hypothesis of anomalies in newborn rats due to mothers’ food restriction in preimplantation phases. *Reprod Biomed Online.* 2003; 7: 580–2.
 66. Wang F., Liu H., Wan Y. et al. Sleep duration and overweight/obesity in preschool-aged children: a prospective study of up to 48,922 children of the Jiaxing birth cohort. *Sleep.* 2016; 39: 2013–2019.
 67. Weiss R., Bremer A.A., Lustig R.Y. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2013; 1281: 123–40.
 68. Yamaoka K., Tang T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2012; 10: 138.
- patogeneticheskie paralleli [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2020; 2(1): 6–16. (in Russian)
3. Petrenko Yu.V., Novikova V.P., Polunina A.V. Ozhirenie u materej i zdorov’e detej raznogo vozrasta [Obesity in mothers and the health of children of different ages]. *Pediatr.* 2018; 9(3): 24–7. DOI: 10.17816/PED9324-27 (in Russian)
 4. Alterio A., Alisi A., Liccardo D., Nobili V. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. *Horm Res Paediatr.* 2014; 82: 283–9.
 5. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014; 37: 81–90.
 6. Bacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S.A. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care.* 2006; 29: 1599–604.
 7. Baker J.L., Farpour-Lambert N.J., Nowicka P. et al. Childhood Obesity Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Evaluation of the overweight/obese child—practical tips for the primary health care provider: recommendations from the Childhood Obesity Task Force of the European Association for the Study of Obesity. *Obes Facts.* 2010; 3: 131–7.
 8. Balagopal P., de Ferranti S.D., Cook S. et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth. *Circulation.* 2011; 123: 2749–69.
 9. Barker D.J., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986; 1: 1077–81.
 10. Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T. et al. Developmental plasticity and human health. *Nature.* 2004; 430: 419–21.
 11. Bertram C.E., Hanson M.A. Animal models and programming of the metabolic syndrome. *Br Med Bull.* 2001; 60: 103–21.
 12. Blondeau B., Avril I., Duchene B., Breant B. Endocrine pancreas development is altered in foetuses from rats previously showing intra-uterine growth retardation in response to malnutrition. *Diabetologia.* 2002; 45: 394–401.
 13. Bray G.A., Popkin B.M. Calorie-sweetened beverages and fructose: what have we learned 10 years later. *Pediatr Obes.* 2013; 8: 242–8.
 14. Bussler S., Penke M., Flemming G. et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017; 88: 181–93.
 15. Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Roos J.C. et al. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3417–23.
 16. Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Vermeiden J.P. et al. Cardiometabolic differences in children born after

REFERENCES

1. Aleshina E.I., Andriyanov A.I., Bogdanova N.M. i dr. Metody issledovaniya nutritivnogo statusa u detej i podrostkov [Methods of studying the nutritional status in children and adolescents]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2014. (in Russian)
2. Ivanov D.O., Uspenskij Yu.P., Gurova M.M. i dr. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskij sindrom:

- in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1682–88.
17. Chan J.C., Malik V., Jia W. et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA.* 2009; 301: 2129–40.
 18. Dulloo A.G., Montani J.P. Pathways from dieting to weight regain, to obesity and to the metabolic syndrome: An overview. *Obes. Rev.* 2015; 16: 1–6.
 19. Efstathiou S.P., Skeva I.I., Zorbala E. et al. Metabolic syndrome in adolescence: can it be predicted from natal and parental profile? The Prediction of Metabolic Syndrome in Adolescence (PREMA) study. *Circulation.* 2012; 125: 902–10.
 20. Elizondo-Montemayor L., Ugalde-Casas P.A., Lam-Franco L. et al. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obes Res Clin Pract.* 2014; 8: 87.
 21. Fernandez-Gonzalez R., Moreira P., Bilbao A. et al. Long-term effect of in vitro culture of mouse embryos with serum on mRNA expression of imprinting genes, development, and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 5880–5.
 22. Fischer-Posovszky P., Roos J., Kotnik P. et al. Functional significance and predictive value of microRNAs in pediatric obesity: tiny molecules with huge impact? *Horm Res Paediatr.* 2016; 86: 3–10.
 23. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002; 287: 356–9.
 24. Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among us children and adolescents. *Circulation.* 2007; 115: 2526–32.
 25. Graf C., Ferrari N. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Visc. Med.* 2016; 32: 357–62.
 26. Grundy S.M. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc. Med.* 2016; 26: 364–73.
 27. Gustafsson D., Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 164.
 28. Haemer M.A., Grow H.M., Fernandez C. et al. Addressing prediabetes in childhood obesity treatment programs: Support from research and current practice. *Child. Obes.* 2014; 10: 292–303.
 29. Holemans K., Aerts L., Van Assche F.A. Evidence for an insulin resistance in the adult offspring of pregnant streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia.* 1991; 34: 81–5.
 30. Holemans K., Van Bree R., Verhaeghe J. et al. Maternal semistarvation and streptozotocin-diabetes in rats have different effects on the in vivo glucose uptake by peripheral tissues in their female adult offspring. *J Nutr.* 1997; 127: 1371–6.
 31. Huang T.T.K., Ball G.D.C., Franks P.W. Metabolic syndrome in youth: Current issues and Challenges. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007; 32: 13–22.
 32. Ibáñez L., Lopez-Bermejo A., Diaz M., de Zegher F. Catch-up growth in girls born small for gestational age precedes childhood progression to high adiposity. *Fertil Steril.* 2011; 96: 220–3.
 33. Ibáñez L., Lopez-Bermejo A., Suárez L. et al. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2079–83.
 34. Ibáñez L., Suárez L., Lopez-Bermejo A. et al. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 925–8.
 35. Josefson J.L., Zeiss D.M., Rademaker A.W., Metzger B.E. Maternal leptin predicts adiposity of the neonate. *Horm Res Paediatr.* 2014; 81: 13–9.
 36. Kelishadi R., Hovsepian S., Djalalinia S., Qorbani M. A systematic review on the prevalence of metabolic syndrome in Iranian children and adolescents. *J. Res. Med. Sci.* 2016; 21: 90.
 37. Koerner A., Kratzsch J., Kiess W. Adipocytokines: leptin — the classical, resistin — the controversial, adiponectin — the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19: 525–46.
 38. Körner A., Kratzsch J., Gausche R. et al. New predictors of the metabolic syndrome in children — role of adipocytokines. *Pediatr Res.* 2007; 61: 640–5.
 39. Körner A., Kratzsch J., Gausche R. et al. Metabolic syndrome in children and adolescents — risk for sleep-disordered breathing and obstructive sleep-apnoea syndrome? *Arch Physiol Biochem.* 2008; 114: 237–43.
 40. Koren D., Dumin M., Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016; 9: 281–310.
 41. Kotnik P., Fischer P.P., Wabitsch M. Endocrine and metabolic effects of adipose tissue in children and adolescents. *Zdr Varst.* 2015; 54: 131–8.
 42. Langley-Evans S.C. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. *J Anat.* 2009; 215: 36–51.
 43. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P., Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis.* 2015; 47: 181–90.
 44. Maffei C., Pietrobelli A., Grezzani A. et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res.* 2001; 9: 179–87.
 45. Marzuillo P., Del Giudice E.M., Santoro N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: new insights and future directions. *World J Hepatol.* 2014; 6: 217–25.
 46. Marzuillo P., Miraglia del Giudice E., Santoro N. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 7347–55.
 47. McMillen I.C., Robinson J.S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.* 2005; 85: 571–633.
 48. Mullins E.N., Miller A.L., Cherian S.S. et al. Acute sleep restriction increases dietary intake in preschool-age children. *J Sleep Res.* 2017; 26: 48–54.

49. Nelson R.A., Bremer A.A. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in the Pediatric Population. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2010; 8: 1–14.
50. Osmond C., Barker D.J., Winter P.D., Fall C.H., Simmonds S.J. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *Br Med J.* 1993; 307: 1519–24.
51. Pacifico L., Anania C., Martino F. et al. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2011; 21: 455–66.
52. Penke M., Kiess W., Giorgis T. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 29: 1329–30.
53. Poitras V.J., Gray C.E., Borghese M.M. et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016; 41(6 Suppl 3): 197–239.
54. Ravelli A.C., van der Meulen J.H., Michels R.P. et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet.* 1998; 351: 173–7.
55. Rodríguez-Monforte M., Sánchez E., Barrio F. et al. Metabolic syndrome and dietary patterns: A systematic review and meta-analysis of observational studies *Eur. J. Nutr.* 2016; 56: 925–47.
56. de Rooij S.R., Wouters H., Yonker J.E. et al. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 16881–86.
57. Roseboom T., de Rooij S., Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006; 82: 485–91.
58. Scharf R.J., DeBoer M.D. Sugar-Sweetened Beverages and Children’s Health. *Annu Rev Public Health.* 2016; 37: 273–93.
59. Schwarz J.M., Noworolski S.M., Erkin-Cakmak A. et al. Effects of Dietary Fructose Restriction on Liver Fat, De Novo Lipogenesis, and Insulin Kinetics in Children With Obesity. *Gastroenterology.* 2017; 153: 743–52.
60. Schieve L.A., Meikle S.F., Ferre C. et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med.* 2002; 346: 731–7.
61. Srinivasan M., Patel M.S. Metabolic programming in the immediate postnatal period. *Trends Endocrinol Metab.* 2008; 19: 146–52.
62. Sundaram S.S., Zeitler P., Nadeau K. The metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21: 529–35.
63. Tian Z., Ye T., Zhang X. et al. Sleep duration and hyperglycemia among obese and nonobese children aged 3–6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010; 64: 46–52.
64. Titmuss A.T., Srinivasan S. Metabolic syndrome in children and adolescents: Old concepts in a young population. *J. Paediatr. Child Health.* 2016; 52: 928–34.
65. Walters E., Edwards R.G. On a fallacious invocation of the Barker hypothesis of anomalies in newborn rats due to mothers’ food restriction in preimplantation phases. *Reprod Biomed Online.* 2003; 7: 580–2.
66. Wang F., Liu H., Wan Y. et al. Sleep duration and overweight/obesity in preschool-aged children: a prospective study of up to 48,922 children of the Jiaxing birth cohort. *Sleep.* 2016; 39: 2013–2019.
67. Weiss R., Bremer A.A., Lustig R.Y. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2013; 1281: 123–40.
68. Yamaoka K., Tang T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2012; 10: 138.

УДК 616.24-002-008.8-076.5-078+616-06+579+612.081+57.063.8+615.33

МИКРОБИОМ МОКРОТЫ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФЕНОТИПАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

© Наталья Яковлевна Дзеранова, Дмитрий Дмитриевич Зотов,
Владимир Анатольевич Исаков, Алексей Викторович Сизов

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

Контактная информация: Наталья Яковлевна Дзеранова — к.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. E-mail: slon1501@rambler.ru

Поступила: 26.07.2021

Одобрена: 17.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. Цель: Проанализировать состав микробиома мокроты и тяжесть нарушения бронхиальной проходимости в период обострения у возрастных пациентов с различными клиническими фенотипами хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Методы:** Ретроспективный анализ 86 историй болезни пациентов старше 60 лет, каждый из которых имел в анамнезе ХОБЛ не менее 5 лет и был госпитализирован по поводу очередного обострения ХОБЛ. В зависимости от клинического фенотипа пациенты разделены на 2 группы: с редкими ($n=56$) и частыми ($n=30$) обострениями. Каждому пациенту проводились спирометрия и бактериологическое исследование мокроты. Использовался точный метод Фишера и другие методы статистики. **Результаты:** В группе с редкими обострениями показатель $ОФВ_1 > 60\%$ выявлен у 18 больных из 56, что значительно больше ($p < 0,05$), чем в группе с частыми обострениями — 3 человека из 30. В группе с частыми обострениями чаще (15 из 30) выявлялось одновременное снижение $ОФВ_1$ ниже 50% и $ФЖЕЛ$ ниже 50% , чем в группе с редкими обострениями (13 из 56, $p < 0,05$). Разнообразные представители фирмикутов (44,3% [95% ДИ 37,1–51,5%]), протеобактерий (25,9% [95% ДИ 19,6–32,2%]), актинобактерий (2,7% [95% ДИ 0,9–5,5%]), а также грибы рода кандиды (27% [95% ДИ 20,6–33,4%]) были обнаружены в мокроте в обеих группах. Потенциально опасные микроорганизмы преобладали в 26 случаях. Высевались клебсиелла пневмонии, синегнойная палочка, золотистый стафилококк, моракселлы, ацинето- и энтеробактеры. Случаев выявления пневмококка и гемофильной палочки не зарегистрировано. Представители родов Ацинетобактеров и Моракселл, принадлежащие к одному семейству моракселловых, встречались в группе пациентов с частыми обострениями 6 раз из 64 (9,4% [95% ДИ 5,6–21,7%]) против 2 раз из 121 в группе пациентов с редкими обострениями (1,7% [95% ДИ 0,2–4,8%]) $p < 0,05$. **Выводы:** 1) Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями у пожилых пациентов отличается большей тяжестью нарушений бронхиальной проходимости; 2) в микробиоме мокроты пожилых пациентов с различными фенотипами ХОБЛ представлены три типа бактерий: фирмикуты, протеобактерии и актинобактерии, а также грибы рода кандиды; 3) у пожилых пациентов с частыми обострениями ХОБЛ наблюдается смещение соотношений типов микроорганизмов в микробиоме мокроты в сторону протеобактерий в основном за счет увеличения представителей семейства моракселловых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ; фенотип; микробиом; мокрота; моракселла; ацинетобактер; кандиды; спирометрия.

SPUTUM MICROBIOME IN AGED PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL PHENOTYPES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

© Natal'ja J. Dzeranova, Dmitry D. Zotov, Vladimir A. Isakov, Aleksej V. Sizov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

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

Received: 26.07.2021

Revised: 17.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. Objective: To analyze the sputum microbiome and air flow limitation during an exacerbation in aged patients with different clinical phenotypes of COPD. **Methods:** Patients over 60 years old hospitalized for exacerbation of COPD were enrolled in retrospective study. Everyone has had a history of COPD for at least 5 years. According to the clinical phenotype 2 groups were formed: rare exacerbators (RE, n=56) versus frequent exacerbators (FE, n=30). Spirometry was performed in every case, and one sample of sputum for bacteriological examination from every patient also was taken. Two tailed Fisher's exact test and others methods were performed for comparisons. **Results:** The average age was $80,4 \pm 5,8$ years in RE versus $77,9 \pm 8,2$ years in FE. RE had 18 persons out of 56 with FEV₁ more than 60% whereas among FE there were only 3 of them out of 30 ($p < 0,05$). A simultaneous decrease in FEV₁ ($< 50\%$) and FVC ($< 50\%$) was more often observed in the FE (15 cases out of 30) than in RE (13 cases out of 56, $p < 0,05$). Various microorganisms of firmicutes (44,3% [95% CI, 37.1% — 51.5%]), proteobacteria (25,9% [95% CI, 19.6% — 32.2%]), actinobacteria (2,7% [95% CI, 0.9% — 5.5%]) and candida (27% [95% CI, 20.6% — 33.4%]) were identified totally 185 times in 83 sputum samples. Three more were sterile. Potentially dangerous microorganisms predominated in the 26 cases from both groups. *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella*, *Acinetobacter* and *Enterobacter* were detected. Pneumococcus and *Haemophilus influenzae* have never been found. Genera *Moraxella* and *Acinetobacter* belonging to the same family Moraxellaceae were revealed 6 times out of 64 (9.4% [95% CI, 5.6% — 21.7%]) in FE versus 2 times out of 121 in RE (1.7% [95% CI, 0.2% — 4.8%]) $p < 0,05$. **Conclusions:** 1) Frequent exacerbators have showed more severe air flow limitation then rare exacerbators; 2) firmicutes, proteobacteria, actinobacteria and candida consist the sputum microbiome in both phenotypes; 3) the detection rates of family of Moraxellaceae was a little higher in frequent exacerbators, and their contribution pushed the ratio proteobacteria/furmicutes up in this group.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease; COPD; phenotype; microbiome; sputum, moraxella; acinetobacter; candida; spirometry/

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к заболеваниям, которые вызывают поражение всей респираторной системы — бронхов, паренхимы и интерстиция с малообратимым характером изменений. Исследования последних лет показали, что ХОБЛ представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которая различается по течению, по симптоматике, прогнозу и другим показателям, и это привело к попыткам выделить определенные фенотипы болезни с целью разработать индивидуальный подход к лечению — к так называемой персонифицированной терапии [1]. Одной из важных особенностей в течении ХОБЛ

является частота обострений, поскольку после каждого обострения, как правило, регистрируется ухудшение показателей функции внешнего дыхания. У пациентов с частыми обострениями наблюдаются более выраженные признаки воспаления дыхательных путей, более быстрое снижение легочных функций, ухудшение качества жизни и увеличение смертности [2, 6, 7, 16, 37]. Единственным методом профилактики частых обострений до настоящего времени считается длительное применение ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) в сочетании с длительно действующими бронходилататорами, хотя в отдельных работах показано, что отмена ИГКС не приводит при продолжении терапии бронходилататорами к увеличению

частоты рецидивов даже при тяжелом течении ХОБЛ [20].

В связи с этим представляется необходимым поиск причин возникновения частых обострений ХОБЛ с целью предупреждения и лечения этих состояний. В настоящее время в качестве одной из таких причин рассматривается изменение в сообществе микроорганизмов бронхиального дерева — в респираторном микробиоме.

Применение современных технологий убедительно показало, что флора, населяющая бронхиальное дерево, гораздо более многообразна, чем предполагалось ранее. Оказалось, что у здоровых людей не только верхние, но и нижние дыхательные пути в норме содержат различные сообщества микроорганизмов — бронхиальную микробиоту. Типичной резидентной флорой являются представители типов *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* [8, 10, 12, 13, 26, 39].

Бронхиальная микробиота в совокупности с микрофлорой верхних дыхательных путей и легких образуют в совокупности респираторный микробиом, в состав которого помимо бактерий входят грибы, в частности рода кандиды, археи и вирусы [26, 41].

В последнее время с использованием генетических методов исследования, в частности секвенирования *16S rRNA* гена, накапливается все больше доказательств, что бронхиальная микробиота, ее состав и структура, количество и разнообразие связаны с тяжестью заболевания и его исходами. Показаны изменения соотношений различных сообществ бактерий при бронхообструктивных заболеваниях, в частности, увеличение протеобактерий и снижение представителей бактероидов [14].

В то же время, несмотря на значительное развитие методов изучения микробного биоценоза дыхательных путей и легких, в практической работе приходится пользоваться преимущественно культуральными исследованиями с целью выяснения причин обострений ХОБЛ как состояний, приводящих к быстрому прогрессированию заболевания. И хотя микробиом мокроты лишь в какой-то степени отражает респираторный микробиом, ее бактериологическое исследование остается предпочтительным методом в клинической практике как при стабильном течении ХОБЛ, так и в период обострений [3, 5].

При стабильном течении ХОБЛ уменьшение бактериального разнообразия в мокроте может быть связано с более тяжелой бронхиальной обструкцией [8, 10, 12].

A. Galiana и соавт. установили, что у пациентов с более тяжелой бронхиальной обструкцией наблюдалось уменьшение бактериального разнообразия в альфа-подгруппе протеобактерий и общее увеличение бактериальной нагрузки в мокроте по сравнению с пациентами с умеренной или легкой бронхиальной обструкцией. Дальнейшие исследования подтвердили, что при более тяжелом течении заболевания может происходить сдвиг к потенциально патогенным бактериям, относящимся к протеобактериям, в частности, к роду *Haemophilus* или *Pseudomonas* [10].

D.S. Garcha и другие показали, что увеличение бактериальной нагрузки потенциальных патогенов, таких как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, коррелирует с более тяжелой обструкцией бронхов у больных стабильной ХОБЛ [11]. Сходные данные в отношении *Pseudomonas* были получены при стабильной ХОБЛ у лиц пожилого возраста [24].

Дыхательные пути у пациентов с ХОБЛ, особенно при тяжелом течении, часто колонизированы бактериями рода *Haemophilus* или *Pseudomonas* (главным образом *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*), а также *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* [27, 31, 33]. Обнаружена связь патогенов — гемофилюс и моракселлы с тяжестью заболевания, обострениями и бронхоэктазами [23].

Колонизация потенциально патогенных бактерий и грибов рода кандиды в нижних дыхательных путях при стабильной ХОБЛ не считается безвредным процессом, она ассоциируется с воспалением дыхательных путей, измененным иммунным ответом, увеличением клинической симптоматики, повышенным риском обострений [9, 18, 41].

В ряде исследований с изучением микробиоты бронхов и показателей воспаления подтверждено, что у больных стабильной ХОБЛ при колонизации бронхов отмечаются признаки текущего воспаления и таким образом стирается граница между бессимптомной колонизацией и персистирующим воспалением. Так, результаты исследования S. Sethi и соавт. продемонстрировали достоверную связь между колонизацией потенциально патогенными микроорганизмами, особенно гемофильной палочкой, пневмококком, моракселлой, золотистым стафилококком, синегнойной палочкой и грамотрицательными энтеробактериями и нейтрофильным воспалением в дистальных отделах бронхиального дерева, ключевым медиатором которого оказался интерлейкин-8

[36]. Аналогичные данные о связи колонизации бронхиального дерева и бронхиального воспаления были представлены в работе A. Marin и других исследователей [4, 21, 22].

Бактериальный состав мокроты подвергается динамическим изменениям при возникновении обострения, включая прирост патогенов, увеличение количества патогенных бактериальных сообществ, уменьшение бактериального разнообразия [19, 24, 25, 40].

При обострении в мокроте увеличивается количество протеобактерий и соотношение *Proteobacteria/Firmicutes* [13, 39]. Предполагается, что изменения состава сапрофитной бактериальной флоры (дисбиоз), происходящие в период обострения, ассоциируются с худшим состоянием здоровья, легочной функции и неблагоприятными исходами. Leitao Filho и соавт. обнаружили, что уменьшение разнообразия в α - и β -классах протеобактерий во время обострения ХОБЛ ассоциировано с увеличением годовой летальности; они же подтвердили, что как присутствие стафилококка, так и отсутствие сапрофита *Veillonella* в мокроте тесно связано с годовой летальностью [17].

Данные ряда исследований указывают на то, что причиной обострений может быть появление новых бактериальных штаммов, не встречающихся в период стабильного течения заболевания [22, 28–30, 35, 38].

В других случаях в период обострения исследователями выявлено существенное увеличение количества непатогенных протеобактерий одновременно с увеличением патогенных, сопровождающееся перераспределением доли непатогенных бактерий — развитием дисбиоза [40]. В некоторых работах утверждается связь частоты обострений с более высокой частотой обнаружения грибов рода кандиды в нижележащих отделах респираторного тракта [41].

По мнению Z. Wang и соавт. именно дисбиоз, сопровождающийся измененным взаимодействием между микробами, между микробами и макроорганизмом, ведет к дисрегуляции воспалительного ответа [40].

При этом, по данным других авторов, основанных на длительных наблюдениях и сравнении микробиоты бронхов с помощью генетических исследований, показано, что бактериальные обострения имеют тенденцию к идентичности фенотипа обострения у одного и того же субъекта, причем стабильность микробиома меняется мало и преимущественно в период обострения.

Отдельно рассматривается влияние на респираторный микробиом лечения стероидами,

которое существенно изменяет его бактериальный состав, в частности, понижается разнообразие α -класса протеобактерий, возрастает общее количество протеобактерий, включая патогенные виды, увеличивается соотношение между протеобактериями и фирмикутами, что может указывать на развитие микробного дисбаланса, который требует коррекции [15, 39, 40]. В тех же работах отмечено, что лечение антибиотиками оказывает противоположное действие, подавляя увеличение протеобактерий [15, 40]. Лечение ХОБЛ азитромицином приводит к уменьшению разнообразия α -класса протеобактерий и к увеличению продукции микробных метаболитов, влияющих на интенсивность воспалительного ответа [34].

Таким образом, современное состояние знаний указывает на то, что тяжесть ХОБЛ отрицательно коррелирует с микробным разнообразием мокроты и положительно с потенциально патогенными бактериями. В период обострения имеют место измененные микробные характеристики мокроты, что может определять потенциальные мишени для уточненной целенаправленной терапии. Лечение должно быть направлено не только на подавление патогенных бактерий, но и на восстановление нормальной бронхиальной микробиоты и модуляцию воспалительного ответа со стороны макроорганизма.

Сведений о влиянии возраста на респираторный микробиом мало, имеются лишь единичные указания на изменения бактериального разнообразия в зависимости от возраста у больных с умеренной и тяжелой ХОБЛ [32], что и определило направление настоящей работы.

Учитывая эти данные, представляло значительный интерес определить микробный состав мокроты в период обострений ХОБЛ у лиц пожилого возраста, сопоставить виды микробной флоры с частотой обострений и, возможно, найти основания для целенаправленной терапии.

ЦЕЛЬ

Проанализировать состав микробиома мокроты и тяжесть нарушения бронхиальной проходимости в период обострения у возрастных пациентов с различными клиническими фенотипами хронической обструктивной болезни легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включались пациенты обоего пола в возрасте 60 лет

и старше, госпитализированные в связи с обострением хронической обструктивной болезни легких и имеющие в анамнезе ХОБЛ в течение 5 лет и более.

В группу не включались пациенты с текущей пневмонией, с нестабильным течением артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, с недостаточностью питания и дефицитом массы тела, с онкопатологией, а также находящиеся на заместительной почечной терапии.

Пациенты подразделялись на 2 группы в зависимости от фенотипа заболевания: с редкими (1 раз в год и реже) и частыми обострениями (2–3 раза в год).

В первую группу с редкими обострениями ХОБЛ вошли 56 пациентов (30 женщин и 26 мужчин, средний возраст — $80,4 \pm 5,8$ года).

Во вторую, с частыми обострениями — 30 пациентов (20 женщин и 10 мужчин, средний возраст $77,9 \pm 8,2$ года).

Пациентам обеих групп помимо лабораторного минимума, рентгенологического исследования органов грудной клетки и электрокардиографии выполнялись бактериологическое исследование мокроты и спирометрия.

Проведено статистическое сравнение спектра бактериальной флоры и показателей функции внешнего дыхания в первой и второй группах. Результаты представлены в виде долей или средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Сравнение средних значений проведено по t-критерию Стьюдента, долей с использованием критерия χ^2 , точного критерия Фишера для четырехпольных таблиц и углового преобразования Фишера для сравнения долей. 95% доверительные интервалы (95% ДИ) вычислялись с использованием углового преобразования Фишера для долей меньших 25% или больших 75% и по формуле Вальда в остальных случаях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Половозрастной состав групп не отличался. У пациентов обеих групп при поступлении отмечались сходные данные анамнеза и клинические симптомы: усиление кашля, затруднение отхождения мокроты, появление дистантных сухих хрипов, нарастание одышки, снижение эффективности используемых амбулаторно препаратов.

После проведенного стационарного лечения в группе с редкими обострениями

ХОБЛ объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха ($ОФВ_1$) более 60% выявлен у 18 больных (32,1%), что значительно больше ($p < 0,05$), чем в группе с частыми обострениями — 3 человека (10%). Различия статистически достоверны ($p < 0,05$, табл. 1).

Похожая картина наблюдается и по форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Уровень выше 55% выявлен у 35 больных (62,5%) в группе с редкими обострениями, тогда как в группе с частыми обострениями таких пациентов обнаружено только 9 (30%). Различия статистически достоверны ($p < 0,05$, табл. 1).

В группе с частыми обострениями ХОБЛ, несмотря на проведенное лечение, нередко наблюдалось ассоциированное снижение показателей. Сочетание низкого $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ (ниже 50% по обоим показателям) выявлено у 15 больных (50%), тогда как в группе с редкими обострениями — у 13 (23,2%). Различия статистически достоверны ($p < 0,05$, табл. 1). Достоверных отличий по отношению $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ и индексу Тиффно в группах обнаружено не было.

Разнообразные представители фирмикутов (44,3% [95% ДИ 37,1–51,5%]), протеобактерий (25,9% [95% ДИ 19,6–32,2%]), актинобактерий (2,7% [95% ДИ 0,9–5,5%]), а также грибы рода кандиды (27% [95% ДИ 20,6–33,4%]) были обнаружены в мокроте в обеих группах по результатам бактериологического исследования.

В мокроте, главным образом, выявлено наличие ассоциаций непатогенных или условно-патогенных бактерий. Преобладание потенциально опасных микроорганизмов: клебсиеллы пневмонии, золотистого стафилококка, синегнойной палочки, моракселл, ацинетобактеров и энтеробактерий — обнаружено

Таблица 1

Показатели спирометрии в группах с различным фенотипом ХОБЛ

Показатель	Группа I с редкими обострениями ХОБЛ (n = 56)	Группа II с частыми обострениями ХОБЛ (n = 30)
$ОФВ_1 > 60\%$	18	3*
$ФЖЕЛ > 55\%$	35	9*
$ОФВ_1 < 50\%$ и $ФЖЕЛ < 50\%$	13	15*

* $p < 0,05$, точный критерий Фишера для четырехпольных таблиц.

в микробиоме у 26 больных (30,2% [95% ДИ 20,5%; 39,9%]). Обращала на себя внимание высокая встречаемость в пробах грибов рода кандиды (50 пациентов — 58,1% [95% ДИ 47,7%; 68,5%]). Пневмококк и гемофильная палочка не выявлялись.

Всего у 68 больных обнаружены ассоциации из двух и более микроорганизмов, у 15 выделена монокультура, у трех пациентов посеы оказались стерильны.

Суммарно в 86 пробах мокроты микроорганизмы были высеяны в 185 случаях (121 — в первой группе и 64 — во второй). Их распределение представлено в таблице 2.

В обеих группах в наибольшей степени микрофлора представлена фирмикутами, главным образом стрептококками, существенно реже — стафилококками и лактобактериями.

Присутствует тенденция к повышению представительства протеобактерий, в большей степени выраженное в группе с частыми обострениями. Эта закономерность обусловлена достоверно ($p < 0,05$) более высокой встречаемостью во второй группе бактерий из родов моракселл (в том числе *Moraxella catarrhalis*) и ацинетобактеров, принадлежащих семейству моракселловых (6 случаев из 64 — 9,4% [95% ДИ 5,6%; 21,7%]), в сравнении с первой группой (2 случая из 121 — 1,7% [95% ДИ 0,2%; 4,8%]).

Следует отметить, что во второй группе в отличие от первой, моракселловые бактерии всегда обнаруживались в наибольших титрах по сравнению с другими микроорганизмами — фирмикутами и грибами рода кандиды. Кроме того, у одного больного из второй группы в микробиоме мокроты выявлено сообщество моракселл и ацинетобактеров.

Из других протеобактерий с примерно одинаковой частотой в группах встречались представители родов нейссерий и энтеробактерий, а кроме того — кишечная палочка, клебсиелла пневмонии и синегнойная палочка.

Статистический анализ особенностей микробиома мокроты при распределении на подгруппы в зависимости от тяжести нарушений бронхиальной проходимости, проводимой стероидной и/или антибактериальной терапии не дал значимых результатов, очевидно, из-за недостаточного объема выборки.

Тип актинобактерий был представлен в существенно меньшем числе случаев недифтерийными коринебактериями, а бактериоидеты не были обнаружены.

Таблица 2

Показатели микробиома мокроты в группах больных с различным фенотипом ХОБЛ

Тип микроорганизмов	Микроорганизмы (n=121), выделенные из мокроты больных группы I	Микроорганизмы (n=64), выделенные из мокроты больных группы II
Фирмикуты	55 (45,5%) [95% ДИ 36,6%; 54,4%]	27 (42,2%) [95% ДИ 30,1%; 54,3%]
Протеобактерии, в том числе моракселловые	27 (22,3%) 95% ДИ (15,4%; 30,1%) 2 (1,7%) [95% ДИ 0,2%; 4,8%]	21 (32,8%) 95% ДИ (21,3%; 44,3%) 6 (9,4%)* [95% ДИ 5,6%; 21,7%]
Грибы рода кандиды	36 (29,8%) [95% ДИ 21,6%; 38,0%]	14 (21,9%) [95% ДИ 12,7%; 32,7%]
Актинобактерии	3 (2,5%) [95% ДИ 0,5%; 6,0%]	2 (3,1%) [95% ДИ 0,3%; 8,7%]
Бактероидеты	0	0

* $p < 0,05$, критерий углового преобразования Фишера.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты во многом согласуются с литературными данными. Значимая тяжесть нарушений бронхиальной проходимости определяется при большем числе обострений. Однако нередко у значительной части пациентов в обеих группах, хотя и с большей частотой в группе с частыми обострениями, снижение ОФВ₁ выявляется одновременно со снижением ФЖЕЛ, из-за чего отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ у этих пациентов остается нормальным, что косвенно свидетельствует о наличии нарушений не только по обструктивному, но и по рестриктивному варианту и, следовательно, формированию нарушений бронхиальной проходимости по смешанному типу. Отчасти этот феномен может быть связан с возрастным снижением жизненной емкости легких.

В пробах мокроты в период обострения ХОБЛ у пожилых больных в большинстве случаев зачастую невозможно выделить доминирующий патогенный микроорганизм. Микробиом складывается из сообществ непатогенных и условно-патогенных бактерий и грибов рода кандиды, которых также можно рассматривать как представителей сапрофитной флоры.

Несмотря на преобладание в респираторном микробиоме фирмикутов, предположе-

ние о смещении соотношения протеобактерии/фирмикуты в пользу протеобактерий в группе больных с частыми обострениями ХОБЛ является допустимым. Названное смещение формируется за счет увеличения доли моракселловых бактерий (моракселлы + ацинетобактеры), значение которых в патогенезе обострений подтверждено многими исследователями. Одновременно фиксируется обеднение типового разнообразия за счет уменьшения доли актинобактерий, представленных лишь недифтерийными коринебактериями, и полного отсутствия бактериоидет.

Заслуживает внимания факт отсутствия в мокроте пневмококков и гемофильной палочки, роль которых в патогенезе обострений ХОБЛ многими авторами считается значимой. Возможно, эти микроорганизмы не являются типичными для респираторного микробиома пожилых жителей Санкт-Петербурга, страдающих ХОБЛ.

Таким образом, у пожилых пациентов с частыми обострениями ХОБЛ отмечается сужение состава микробиома мокроты. Это, по-видимому, до некоторой степени может быть связано с лечением пациентов, длительно страдающих ХОБЛ с частыми обострениями, а именно с неоднократными курсами антибактериальной терапии. Угнетение и даже исчезновение одних видов микробов, казалось бы, более распространенных и более чувствительных к антибиотикам (пневмококки и гемофильная палочка, по данным литературы), может приводить к беспрепятственному росту других, более патогенных типов бактерий в условиях отсутствия естественной конкуренции между различными представителями микробиома мокроты.

ВЫВОДЫ

- Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями у пожилых пациентов отличается большей тяжестью нарушений бронхиальной проходимости.
- В микробиоме мокроты пожилых пациентов с различными фенотипами ХОБЛ представлены три типа бактерий: фирмикуты, протеобактерии и актинобактерии, а также грибы рода кандиды.
- У пожилых пациентов с частыми обострениями ХОБЛ наблюдается смещение соотношений типов микроорганизмов в микробиоме мокроты в сторону протеобактерий, в основном за счет увеличения представителей семейства моракселловых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемы сегодняшнего дня. Практическая пульмонология. 2015; (3):18–23.
2. Бреслав И.С., Брянцева Л.А., Воронов И.Б. и др. Физиология дыхания. СПб. Наука; 1994.
3. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н. и др. Справочник по лабораторным методам исследования. М. Питер; 2003.
4. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунология. 1995; 16(3): 30–44.
5. Ditz B., Christenson S., Rossen J. et al. Sputum microbiome profiling in COPD: beyond singular pathogen detection. *Thorax*. 2020; 75(4): 338–44. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214168.
6. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57(10): 847–52. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
7. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005; 128(4): 1995–2004. DOI:10.1378/chest.128.4.1995.
8. Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K. et al. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. *PLoS One*. 2011; 6(2): e16384. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016384>. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0016384.
9. Finney L.J., Ritchie A., Pollard E. et al. Lower airway colonization and inflammatory response in COPD: a focus on *Haemophilus influenzae*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 1119–32. DOI: 10.2147/COPD.S54477.
10. Galiana A., Aguirre E., Rodriguez J.C. et al. Sputum microbiota in moderate versus severe patients with COPD. *Eur Respir J*. 2014; 43(6): 1787–90. DOI: 10.1183/09031936.00191513.
11. Garcha D.S., Thurston S.J., Patel A.R. et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax*. 2012; 67(12): 1075–80. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201924.
12. Garcia-Nuñez M., Millares L., Pomares X. et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(12): 4217–23. DOI: 10.1128/JCM.01967-14.
13. Ghebre M.A., Pang P.H., Diver S. et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(6): 2027–36.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.013.

14. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010; 5(1): e8578. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008578>. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0008578.
15. Huang Y.J., Sethi S., Murphy T. et al. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(8): 2813–23. DOI: 10.1128/JCM.00035-14.
16. Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(3): 358–64. DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2010017.
17. Leitao Filho F.S., Alotaibi N.M., Ngan D. et al. Sputum Microbiome Is Associated with 1-Year Mortality after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199(10): 1205–13. DOI: 10.1164/rccm.201806-1135OC.
18. Leung J.M., Tiew P.Y., Mac Aogáin M. et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology*. 2017; 22(4): 634–50. DOI: 10.1111/resp.13032.
19. López Caro J.C., Santibáñez M., García Rivero J.L. et al. on behalf of the ACINAR-microbiome study group. Sputum Microbiome Dynamics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients during an Exacerbation Event and Post-Stabilization. *Respiration*. 2019; 98(5): 447–54. DOI: 10.1159/000501988.
20. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014; 371(14): 1285–94. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
21. Marin A., Garcia-Aymerich J., Sauleda J. et al. PAC-COPD Study Group. Effect of bronchial colonisation on airway and systemic inflammation in stable COPD. *COPD*. 2012; 9(2): 121–30. DOI: 10.3109/15412555.2011.636407.
22. Matkovic Z., Miravitlles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med*. 2013; 107(1): 10–22. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.024.
23. Mayhew D., Devos N., Lambert C. et al. AERIS Study Group. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax*. 2018; 73(5): 422–30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210408.
24. Millares L., Ferrari R., Gallego M. et al. Bronchial microbiome of severe COPD patients colonised by *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(7): 1101–11. DOI: 10.1007/s10096-013-2044-0.
25. Millares L., Pascual S., Montón C. et al. Relationship between the respiratory microbiome and the severity of airflow limitation, history of exacerbations and circulating eosinophils in COPD patients. *BMC Pulm Med*. 2019; 19(1): 112. DOI: 10.1186/s12890-019-0867-x.
26. Mitchell A.B., Glanville A.R. The Human Respiratory Microbiome: Implications and Impact. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39(2): 199–212. DOI: 10.1055/s-0037-1617441.
27. Murphy T.F. *Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2009; 15(2): 138–42. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328321861a.
28. Murphy T.F., Brauer A.L., Eschberger K. et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(8): 853–60. DOI: 10.1164/rccm.200709-1413OC.
29. Murphy T.F., Brauer A.L., Grant B.J., Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(2): 195–9. DOI: 10.1164/rccm.200412-1747OC.
30. Murphy T.F., Brauer A.L., Sethi S. et al. *Haemophilus haemolyticus*: a human respiratory tract commensal to be distinguished from *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis*. 2007; 195(1): 81–9. DOI: 10.1086/509824.
31. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002; 57(9): 759–64. DOI: 10.1136/thorax.57.9.759.
32. Pragman A.A., Kim H.B., Reilly C.S. et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012; 7(10): e47305. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047305>. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0047305.
33. Rosell A., Monsó E., Soler N. et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005; 165(8): 891–7. DOI: 10.1001/archinte.165.8.891.
34. Segal L.N., Clemente J.C., Wu B.G. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. *Thorax*. 2017; 72(1): 13–22. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208599.
35. Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002; 347(7): 465–71. DOI: 10.1056/NEJMoa012561.
36. Sethi S., Maloney J., Grove L. et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(9): 991–8. DOI: 10.1164/rccm.200509-1525OC.

37. Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Catalán Serra P., Román Sánchez P. Impacto de las exacerbaciones en la evolución de la EPOC [Impact of exacerbations on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Clin Esp.* 2011; 211 Suppl 2: 3–12. Spanish. DOI: 10.1016/S0014-2565(11)70006-6.
38. Su Y.C., Jalalvand F., Thegerström J., Riesbeck K. The Interplay Between Immune Response and Bacterial Infection in COPD: Focus Upon Non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Front Immunol.* 2018; 9: 2530. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02530/full>. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.3389/fimmu.2018.02530.
39. Toraldo D.M., Conte L. Influence of the Lung Microbiota Dysbiosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Controversial Use of Corticosteroid and Antibiotic Treatments and the Role of Eosinophils as a Disease Marker. *J Clin Med Res.* 2019; 11(10): 667–75. DOI: 10.14740/jocmr3875. Epub 2019 Oct 4.
40. Wang Z., Bafadhel M., Haldar K. et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2016; 47(4): 1082–92. DOI: 10.1183/13993003.01406-2015.
41. Zuo Y.H., Wang W.Q., Chen Q.J. et al. *Candida* in Lower Respiratory Tract Increases the Frequency of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Case-Control Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 538005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7561360/>. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.3389/fcimb.2020.538005.
6. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57(10): 847–52. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
7. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest.* 2005; 128(4): 1995–2004. DOI:10.1378/chest.128.4.1995.
8. Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K. et al. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. *PLoS One.* 2011; 6(2): e16384. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016384>. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0016384.
9. Finney L.J., Ritchie A., Pollard E. et al. Lower airway colonization and inflammatory response in COPD: a focus on *Haemophilus influenzae*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9: 1119–32. DOI: 10.2147/COPD.S54477.
10. Galiana A., Aguirre E., Rodriguez J.C. et al. Sputum microbiota in moderate versus severe patients with COPD. *Eur Respir J.* 2014; 43(6): 1787–90. DOI: 10.1183/09031936.00191513.
11. Garcha D.S., Thurston S.J., Patel A.R. et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax.* 2012; 67(12): 1075–80. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201924.
12. Garcia-Núñez M., Millares L., Pomares X. et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(12): 4217–23. DOI: 10.1128/JCM.01967-14.
13. Ghebre M.A., Pang P.H., Diver S. et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(6): 2027–36.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.013.
14. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010; 5(1): e8578. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008578>. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0008578.
15. Huang Y.J., Sethi S., Murphy T. et al. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(8): 2813–23. DOI: 10.1128/JCM.00035-14.
16. Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(3): 358–64. DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2010017.

REFERENCES

1. Belevskiy A.S., Vizel' A.A., Zyryanov S.K. i dr. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh: problemy segodnyashnego dnya. [Chronic obstructive pulmonary disease: today's problems]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2015; (3): 18–23. (in Russian)
2. Breslav I.S., Bryanceva L.A., Voronov I.B. i dr. Fiziologiya dyhaniya [The physiology of respiration]. Sankt-Peterburg: Nauka Publ., 1994. (in Russian)
3. Danilova L.A., Basharina O.B., Krasnikova E.N. i dr. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya [Handbook of laboratory research methods]. Moskva: Piter Publ., 2003. (in Russian)
4. Ketlinskij S.A., Kalinina N.M. Citokiny mononuklearnih fagocitov v regulyacii reakcii vospaleniya i immuniteta [Cytokines of mononuclear phagocytes in the regulation of the inflammatory response and immunity]. *Immunologiya.* 1995; 16(3): 30–44. (in Russian)
5. Ditz B., Christenson S., Rossen J. et al. Sputum microbiome profiling in COPD: beyond singular pathogen detection. *Thorax.* 2020; 75(4): 338–44. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214168.

17. Leitaio Filho F.S., Alotaibi N.M., Ngan D. et al. Sputum Microbiome Is Associated with 1-Year Mortality after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(10): 1205–13. DOI: 10.1164/rccm.201806-1135OC.
18. Leung J.M., Tiew P.Y., Mac Aogáin M. et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology.* 2017; 22(4): 634–50. DOI: 10.1111/resp.13032.
19. López Caro J.C., Santibáñez M., García Rivero J.L. et al. on behalf of the ACINAR-microbiome study group. Sputum Microbiome Dynamics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients during an Exacerbation Event and Post-Stabilization. *Respiration.* 2019; 98(5): 447–54. DOI: 10.1159/000501988.
20. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014; 371(14): 1285–94. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
21. Marin A., Garcia-Aymerich J., Sauleda J. et al. PAC-COPD Study Group. Effect of bronchial colonisation on airway and systemic inflammation in stable COPD. *COPD.* 2012; 9(2): 121–30. DOI: 10.3109/15412555.2011.636407.
22. Matkovic Z., Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med.* 2013; 107(1): 10–22. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.024.
23. Mayhew D., Devos N., Lambert C. et al. AERIS Study Group. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax.* 2018; 73(5): 422–30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210408.
24. Millares L., Ferrari R., Gallego M. et al. Bronchial microbiome of severe COPD patients colonised by *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33(7): 1101–11. DOI: 10.1007/s10096-013-2044-0.
25. Millares L., Pascual S., Montón C. et al. Relationship between the respiratory microbiome and the severity of airflow limitation, history of exacerbations and circulating eosinophils in COPD patients. *BMC Pulm Med.* 2019; 19(1): 112. DOI: 10.1186/s12890-019-0867-x.
26. Mitchell A.B., Glanville A.R. The Human Respiratory Microbiome: Implications and Impact. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39(2): 199–212. DOI: 10.1055/s-0037-1617441.
27. Murphy T.F. *Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2009; 15(2): 138–42. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328321861a.
28. Murphy T.F., Brauer A.L., Eschberger K. et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(8): 853–60. DOI: 10.1164/rccm.200709-1413OC.
29. Murphy T.F., Brauer A.L., Grant B.J., Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(2): 195–9. DOI: 10.1164/rccm.200412-1747OC.
30. Murphy T.F., Brauer A.L., Sethi S. et al. *Haemophilus haemolyticus*: a human respiratory tract commensal to be distinguished from *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis.* 2007; 195(1): 81–9. DOI: 10.1086/509824.
31. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax.* 2002; 57(9): 759–64. DOI: 10.1136/thorax.57.9.759.
32. Pragman A.A., Kim H.B., Reilly C.S. et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2012; 7(10): e47305. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047305>. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0047305.
33. Rosell A., Monsó E., Soler N. et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2005; 165(8): 891–7. DOI: 10.1001/archinte.165.8.891.
34. Segal L.N., Clemente J.C., Wu B.G. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. *Thorax.* 2017; 72(1): 13–22. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208599.
35. Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2002; 347(7): 465–71. DOI: 10.1056/NEJMoa012561.
36. Sethi S., Maloney J., Grove L. et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(9): 991–8. DOI: 10.1164/rccm.200509-1525OC.
37. Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Catalán Serra P., Román Sánchez P. Impacto de las exacerbaciones en la evolución de la EPOC [Impact of exacerbations on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Clin Esp.* 2011; 211 Suppl 2: 3–12. Spanish. DOI: 10.1016/S0014-2565(11)70006-6.
38. Su Y.C., Jalalvand F., Thegerström J., Riesbeck K. The Interplay Between Immune Response and Bacterial Infection in COPD: Focus Upon Non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Front Immunol.* 2018; 9: 2530. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02530/full>. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.3389/fimmu.2018.02530.
39. Toraldo D.M., Conte L. Influence of the Lung Microbiota Dysbiosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Controversial Use of

- Corticosteroid and Antibiotic Treatments and the Role of Eosinophils as a Disease Marker. *J Clin Med Res.* 2019; 11(10): 667–75. DOI: 10.14740/jocmr3875. Epub 2019 Oct 4.
40. Wang Z., Bafadhel M., Haldar K. et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2016; 47(4): 1082–92. DOI: 10.1183/13993003.01406-2015.
41. Zuo Y.H., Wang W.Q., Chen Q.J. et al. Candida in Lower Respiratory Tract Increases the Frequency of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Case-Control Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 538005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7561360/>. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.3389/fcimb.2020.538005.

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

© Николай Юрьевич Коханенко¹, Нина Николаевна Артемьева, Анна Валерьевна Глебова^{1, 2}, Алексей Ариевич Кашинцев¹, Ольга Григорьевна Вавилова^{1, 2}, Артем Леонидович Иванов^{1, 3}, Сергей Александрович Данилов^{1, 4}, Алина Андреевна Перминова¹, Шухрат Рузметович Эшметов¹

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

² Городская Мариинская больница. 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

³ Городская Николаевская больница. 198510, Санкт-Петербург, г. Петергоф, ул. Константиновская, д. 1

⁴ Городская Покровская больница. 199106, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 85

Контактная информация: Николай Юрьевич Коханенко — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. E-mail: kohanenko@list.ru <https://orcid.org/0000-0002-3507-6123>

Поступила: 02.08.2021

Одобрена: 23.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. Отмечается рост заболеваемости хроническим панкреатитом (ХП), а осложненное течение ХП наблюдается у 2/3 больных, летальность у данной категории пациентов достигает 50%. **Цель исследования:** уточнить показания к двухэтапным операциям с осложненными формами хронического панкреатита и оптимальную операцию при первом этапе лечения. **Материалы и методы исследования.** Исследовано 183 пациента ХП (основная I группа), которые были оперированы двухэтапно: первым этапом 151 больному (82,5%) выполнялась операция минимально инвазивным способом и только 12 больным (6,6%) — наружное дренирование протока поджелудочной железы (ПЖ) осуществили во время первой операции. Контрольную группу (II группа) составили 96 пациентов, оперированных ранее в один этап на высоте осложнений. **Результаты.** В первой группе резекционные вмешательства выполнены у 157 (85,8%), а во второй — у 17 (17,7%). Вместе с тем ранние послеоперационные осложнения во второй группе возникали чаще в 2,7 раза, чем в первой, хотя резекционные операции выполнялись в первой группе в 4,8 чаще, чем во второй ($p < 0,05$). **Заключение.** Таким образом, применение минимально инвазивных вмешательств при осложнениях хронического панкреатита позволяет снизить операционную травму гепатопанкреатобилиарной области, уменьшить количество послеоперационных осложнений в 2,7 раза, снизить койко-день в 2,5 раза, подготовить больного к патогенетической операции и ускорить послеоперационную реабилитацию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: поджелудочная железа; хронический панкреатит; резекционные операции; дренирующие операции; минимально инвазивные операции.

FEATURES OF SURGICAL TREATMENT OF COMPLICATED CHRONIC PANCREATITIS

© Nikolai Yu. Kohanenko¹, Nina N. Artemyeva, Anna V. Glebova^{1, 2}, Aleksei A. Kashintsev¹, Olga G. Vavilova^{1, 2}, Artem L. Ivanov^{1, 3}, Sergey A. Danilov^{1, 4}, Alina A. Perminova¹, Shukhrat R. Ishmetov¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² City Mariinsky Hospital. 191014, Saint-Petersburg, Litejnyj pr., 56

³ City Nikolaev Hospital. 198510, Saint-Petersburg, Peterhof, Konstantinovskaya str., 1

⁴ City Pokrovskaya Hospital. 199106, Saint-Petersburg, Bolshoy Prospekt Vasilyevsky Island, 85

Contact information: Nikolai Yu. Kokhanenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery named after prof. A.A. Rusanova. E-mail: kokhanenko@list.ru <https://orcid.org/0000-0002-3507-6123>

Received: 02.08.2021

Revised: 23.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. There is an increase in the incidence of chronic pancreatitis (CP), and the complicated course of CP is observed in 2/3 of patients, the mortality rate in this category of patients reaches 50%. *The purpose of the study:* to clarify the indications for two-stage operations with complicated forms of chronic pancreatitis and the optimal operation at the first stage of treatment. *Materials and methods of research.* We studied 183 patients with CP (main group I) who were operated on in two stages: the first stage was performed on 151 patients (82.5%) in a minimally invasive way, and only 12 patients (6.6%) — external drainage of the pancreatic duct (pancreas) was performed during the first operation. The control group (group II) consisted of 96 patients who had previously been operated on in one stage at the height of complications. *Results.* In the first group, resection interventions were performed in 157 (85.8%), and in the second group — in 17 (17.7%). At the same time, early postoperative complications occurred 2.7 times more often in the second group than in the first, although resection operations were performed 4.8 times more often in group I than in group II ($p < 0.05$). *Conclusion.* Thus, the use of minimally invasive interventions for complications of chronic pancreatitis can reduce the surgical trauma of the hepatopancreatobiliary region, reduce the number of postoperative complications by 2.7 times, reduce the bed-day by 2.5 times, prepare the patient for pathogenetic surgery and accelerate postoperative rehabilitation.

KEY WORDS: pancreas; chronic pancreatitis; resection operations; drainage operations; minimally invasive operations.

ВВЕДЕНИЕ

Рост заболеваемости хроническим панкреатитом (ХП), проблемы диагностики и лечения осложнений этого заболевания по-прежнему остаются в центре внимания отечественных и зарубежных хирургов-панкреатологов [1, 4, 5]. Осложненное течение ХП наблюдается у 2/3 больных, а летальность у данной категории пациентов достигает 50% [7, 10, 11, 13].

Основным принципом хирургического лечения ХП является декомпрессия протока поджелудочной железы (ПЖ) и устранение рубцово и кистозно измененных участков железы [13, 16, 18, 22]. В связи с этим частыми вмешательствами при ХП являются внутреннее дренирование и резекция ПЖ [2, 3, 11, 21]. В последние годы дренирующие операции выполняются не только открытым способом, но и с использованием минимально инвазивных методов: эндоскопических, лапароскопических и пункционных [8, 9, 14, 17, 22].

При многообразии предложенных вариантов хирургического лечения больных ХП выбор наиболее рационального метода часто сопряжен со значительными трудностями, связанными с местными и общими факторами операционного риска. Некоторые авторы указывают, что чрескожное дренирование инфицированных псевдокист (ПК) играет важ-

ную роль в подготовке больных к операции и обеспечивает их благоприятное течение [10, 12, 20]. В ряде случаев хирурги, получив хорошие результаты при использовании минимально инвазивных методов в лечении осложнений ХП, отказываются от второго этапа хирургического лечения, тем самым рискуя получить рецидив заболевания [6, 15, 19].

До настоящего времени хирургическое лечение осложненного ХП является сложной проблемой, требующей дальнейшего изучения и разработки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнить показания к двухэтапным операциям с осложненными формами ХП и оптимальную операцию при первом этапе лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовано 183 пациента ХП (основная I группа), которые были оперированы двухэтапно в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», СПб ГБУЗ «Николаевская больница» по поводу осложненного ХП с 2004 по 2019 годы. Мужчин было 148 (80,9%), женщин — 35 (19,1%), средний возраст составил 46 + 3,4 года. Алкогольный ХП отмечался

у 150 (82,0%) больных, билиарный — у 23 (12,6%), посттравматический — у 3 (1,6%), иной природы у 7 (3,8%). Контрольную группу (II группа) составили 96 пациентов, оперированных ранее в один этап на высоте осложнений (инфицированная киста или абсцесс), обострение ХП; (72 (75%) и 24 (25%) больных соответственно). Характер и частота осложнений ХП у пациентов обеих групп была схожая (в основной I группе инфицированная киста или абсцесс встретились у 136 (74,3%), обострение ХП — у 47 (25,7%) больных). Следует отметить, что панкреатическая гипертензия имела место у всех пациентов в обеих группах. По полу и возрасту, этиологии ХП больные групп не отличались.

Среди больных I группы в плановом порядке были оперированы 23 (12,6%) больных, в срочном — 157 (85,8%), и в экстренном — 3 (1,6%). Во второй, контрольной, группе наблюдалась аналогичная ситуация: в плановом порядке были оперированы 12 (12,5%) пациентов, в срочном — 82 (85,4%), и в экстренном — 2 (2,1%).

Характер оперативных вмешательств у больных II контрольной группы представлен в таблице 1.

Всем пациентам II группы сразу были выполнены операции внутреннего дренирования протоковой системы ПЖ. При этом дренирующих вмешательств выполнено 79 (82,3%), а резекционных — 17 (17,7%).

Как уже упоминалось, из числа больных I группы на первом этапе хирургического лечения, направленном на коррекцию возникших осложнений, в плановом порядке были прооперированы 23 (12,6%) пациента, в срочном — 157 (85,8%) и в экстренном — 3 (1,6%). Показаниями к экстренным вмешательствам при ХП явились геморрагические и гнойные осложнения ХП, перитонит. По 1 пациенту: гнойный парапанкреатит, септический шок дренирован под ультразвуковым (УЗ) контролем; ложная аневризма, прорвавшаяся в парапанкреатическую кисту, — селезеночная артерия эмболизирована; внутренний свищ, ферментативный перитонит вследствие разрыва парапанкреатической кисты, — брюшная полость санирована и дренирована лапароскопически.

Объем операций первого этапа у больных I группы, оперированных в срочном порядке, представлен в таблице 2.

В 148 (94,3%) случаях операция выполнена с использованием минимально инвазивных технологий под контролем УЗ и рентгена, и только в 7 (4,6%) случаях дренирование протока ПЖ выполнено традиционно во время операции. В различные сроки послеоперационного периода все больные, которым первым этапом было произведено только купирование выявленных осложнений ХП, были оперированы.

Таблица 1

Объем оперативных вмешательств во II группе пациентов (n=96)

Объем операции	Количество операций	Операции, %
Дренирующие	79	82,3
Панкреатикоюноанастомоз, в том числе:	72	91,1
• с наружным дренированием псевдокисты	15	20,8
• с наружным дренированием парапанкреатического абсцесса или инфицированной псевдокисты	7	9,7
• с формированием билиодигестивного анастомоза	4	5,6
Панкреатикогастроанастомоз, в том числе:	4	5,1
• с формированием билиодигестивного анастомоза	2	
Цистоеюноанастомоз, в том числе:	3	3,8
• с формированием билиодигестивного анастомоза	1	
Резекционные	17	17,7
Панкреатодуоденальная резекция	4	23,5
Изолированная резекция головки поджелудочной железы (ПЖ):	5	29,4
• по Э.И. Гальперину	2	
• по Фрею	2	
• по Бегеру	1	
Дистальная резекция ПЖ	5	29,4
Срединная резекция ПЖ	3	17,6
Всего	96	100

Таблица 2

Объем операций первого этапа у больных I группы, оперированных в срочном порядке

Объем операции	Количество операций	Операции, %
Наружное дренирование ПК под УЗ-контролем	116	73,8
Наружное дренирование абсцесса или инфицированной ПК под УЗ-контролем	19	12,1
Наружное дренирование протока ПЖ:		
• под УЗ-контролем	3	1,9
• во время операции, в том числе:	7	4,6
– с дренированием ПК	2	
– с дренированием инфицированной ПК	2	
– с формированием обходного гастроэнтероанастомоза	1	
– с формированием обходного гепатикоэюноанастомоза	1	
Наружное дренирование желчных протоков под УЗ-контролем	10	6,3
Наложение обходного билиодигестивного анастомоза	2	1,3
Всего	157	100

Таблица 3

Объем второго этапа операции у пациентов I группы

Объем операции	Количество операций	Операции, %
Дренирующие	26	14,2
Наложение панкреатикоэюноанастомоза	23	88,4
Наложение панкреатикогастроанастомоза	3	11,6
Резекционные	157	85,8
Панкреатодуоденальная резекция	3	1,9
Резекция головки ПЖ по Фрею	81	51,6
Резекция головки ПЖ по Гальперину	32	20,4
Резекция головки ПЖ по Бегеру	13	8,3
Резекция головки ПЖ по Бегеру, Бернский вариант	17	10,8
Срединная резекция ПЖ	4	2,5
Дистальная резекция ПЖ	7	4,5
Всего	183	100,0

В плановом порядке были оперированы 23 (12,6%) больных. Им были выполнены следующие операции: наружное дренирование протока ПЖ — 5 (21,7%), наружное дренирование абсцесса ПЖ — 18 (78,3%).

Объем вмешательств второго этапа представлен в таблице 3.

При выполнении второго этапа резекционные операции выполнены у 157 (85,8%) больных, дренирующие — у 26 (14,2%). Анастомоз с ПЖ накладывали на одном или двух каркасных дренажах по Фелькеру, если имелись рубцовые стриктуры протока ПЖ и приходилось его бужировать. Эти дренажи в качестве каркаса в закрытом виде держали 1–1,5 месяца (патент на изобретение № 2738192 от 09.12.20). Наложение панкреатикогастроанастомоза во всех случаях было

вынужденной мерой ввиду выраженного воспалительного процесса в сальниковой сумке и невозможности широко мобилизовать ПЖ. Показанием к выполнению панкреатодуоденальной резекции была невозможность интраоперационно исключить рак головки ПЖ. Выраженные фиброзные изменения головки ПЖ и ее увеличение требовали ее изолированной резекции в различных модификациях в зависимости от состояния ПЖ и диаметра ее протока. Дистальную и срединную резекции железы выполняли в связи с рубцовым и кистозным изменением тела или хвоста ПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ранних послеоперационных осложнений представлен в таблице 4.

Таблица 4

Частота ранних послеоперационных осложнений

Осложнение Группа	Несостоя- тельность анастомоза с подже- лудочной железой	Желудоч- но-кишеч- ные крово- течения	Острый панкреа- тит	Панкреа- тический свищ В	Динами- ческая кишечная непрохо- димость	Нагноение послеопе- рационной раны	Всего больных
	Количество больных						
I группа (n=183)	3 (1,6%)	7 (3,8%)	15 (8,2%)	5 (2,7%)	8 (4,4%)	29 (15,8%)	31 (16,7%)
II группа (n=96)	6 (6,3%)	11 (11,5%)	9 (9,4%)	12 (12,5%)	8 (8,3%)	21 (21,9%)	43 (44,8%)

Как видно из таблицы, ранние послеоперационные осложнения во второй группе возникали чаще в 2,7 раза, чем в первой, хотя резекционные операции выполнялись в первой группе в 4,8 раз чаще, чем во второй ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе результатов традиционного хирургического лечения осложнений ХП с выполнением наружного дренирования протока ПЖ и без него ранее было установлено, что наружное дренирование протока ПЖ в 27% случаев приводит к устранению панкреатической гипертензии и его реканализации, что в большинстве случаев дает довольно длительный лечебный эффект при условии отказа от алкоголя. Немаловажным достоинством выполнения данной операции также является то, что техническое выполнение выделения протока ПЖ и формирования панкреатикодигестивного соустья во время повторной операции облегчается наличием в протоке дренажной трубки.

Причины неудовлетворительных результатов оперативного лечения осложненного ХП, которые нередко приводят к повторным вынужденным хирургическим вмешательствам, во многих случаях обусловлены неадекватностью первичных хирургических вмешательств, техническими дефектами их выполнения и неверно выбранной оперативной тактикой.

Данная проблема широко обсуждалась и обсуждается ведущими отечественными и зарубежными панкреатологами. Н.Н. Артемьева и соавт. (1995–2018), М.В. Данилов и соавт. (1995–2018), Н.Г. Вебер и соавт. (1990–2018) и другие авторы в своих работах указывают на то, что в случаях обострения панкреатита, при рыхлой ПЖ, наличии гнойно-септических осложнений в парапанкреатической клетчатке наложение панкреатикодигестивного анастомоза невозможно. В таких случаях авторы предлагают выполнять операцию

в два этапа, первым из которых необходимо дренировать панкреатический проток наружу. Такой же тактики придерживается и М.В. Данилов и соавт. (2015), предлагая разделять оперативное лечение осложненного ХП на два этапа. В качестве первого из них можно использовать минимально инвазивные вмешательства.

Ряд авторов указывают, что чрескожное дренирование инфицированных псевдокист может играть важную роль в подготовке больных к операциям по поводу хронического панкреатита, и, следовательно, позволяет обеспечить неосложненное течение последующих повторных операций, таких как продольная панкреатикоеюностомия и дренирование желчных протоков [13, 14, 21]. В настоящее время также большинство зарубежных авторов придерживаются мнения, что эндоскопическое стентирование главного панкреатического протока должно применяться только в случаях изолированного препапиллярного стеноза протока ПЖ с престенотической его дилатацией или использоваться в качестве лечебно-диагностической манипуляции при отборе пациентов для последующего хирургического дренирования протоковой системы ПЖ [18, 21, 22].

Таким образом, в качестве первого этапа оперативного лечения осложненных форм ХП могут быть использованы как открытые, так и минимально инвазивные хирургические вмешательства на поджелудочной железе.

Повышение хирургической активности при ХП сопровождается и увеличением ранних и поздних послеоперационных осложнений. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения и рецидивы ХП обусловлены неадекватностью первичных вмешательств, техническими дефектами их выполнения, несоблюдением послеоперационного режима. В связи с этим хирургическое лечение не всегда приносит хороший результат [5, 6, 13, 18, 21].

ВЫВОДЫ

1. Наличие панкреатической гипертензии является показанием лишь для дренирования протока ПЖ. При увеличении головки ПЖ показано выполнение изолированной ее резекции тем или иным способом в зависимости от диаметра панкреатического протока и протяженности стеноза, панкреатодуоденальная резекция показана только при невозможности исключить рак головки ПЖ.

2. Наружное дренирование протока ПЖ следует выполнять при интраоперационном выявлении гнойно-септических скоплений гепатопанкреатобилиарной зоны, выраженном отеке и инфильтрации паренхимы ПЖ, общем тяжелом состоянии больного. При диагностике этих осложнений до операции проток ПЖ следует дренировать минимально инвазивно.

3. Применение минимально инвазивных вмешательств при осложнениях ХП позволяет снизить операционную травму гепатопанкреатобилиарной области, уменьшить количество послеоперационных осложнений в 2,7 раза, снизить койко-день в 2,5 раза, подготовить больного к патогенетической операции и ускорить послеоперационную реабилитацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулянов А.В., Минулин М.М., Бородин М.А. Хирургическое лечение больных хроническим панкреатитом и его осложнениями. *Практическая медицина*. 2014; 2 (4):7–12.
2. Артемьева Н.Н., Савинов И.П., Коханенко Н.Ю. Трудности дифференциальной диагностики рака головки поджелудочной железы и хронического псевдотуморозного панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2003;8(2): 181–2.
3. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Семенов И.А. и др. Отдаленные результаты изолированной резекции головки поджелудочной железы с декомпрессией панкреатических протоков у больных хроническим панкреатитом. *Материалы пленума правления ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ*. Ижевск; 2012: 13–5.
4. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии. М. Видар-М; 2011: 528.
5. Данилов М.В., Федоров В.Д. Повторные и реконструктивные операции при заболеваниях поджелудочной железы. *Руководство для врачей*. М. Медицина; 2003: 424.
6. Данилов М.В., Зурабиани В.Г., Карпова Н.Б. Осложнения минимально инвазивной хирургии. М.: БИНОМ; 2015: 304.
7. Дубенский В., Кузовникова А. Хронический кальцифицирующий алкогольный панкреатит. *Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука — 2019»*. Forcipe. 2019; 2(2): 366–7.
8. Котовский А.Е., Петрова Н.А., Глебов К.Г., Бекбауов С.П. Атлас рентгеноэндоскопических диагностических и лечебных вмешательств при заболеваниях желчных протоков и поджелудочной железы. М. Роса; 2012: 252.
9. Королев М.П., Федотов Л.Е., Аванесян Р.Г. и др. Комбинированное мини-инвазивное лечение панкреатиколитиаза в сочетании с врожденной стриктурой терминальных отделов протоков поджелудочной железы. *Педиатр*. 2017; 8(5): 96–102. DOI: 10.17816/PED8596-102.
10. Королев М.П., Федотов Л.Е., Аванесян Р.Г. и др. Мини-инвазивная хирургия доброкачественных заболеваний и повреждений панкреатических протоков. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015; 20(3): 102–9. DOI: 10.16931/1995-5464.20153102-109.
11. Коханенко Н.Ю., Артемьева Н.Н. Хронический панкреатит и его хирургическое лечение. LAP LAMBERT Academic Publishing. Германия. 2014: 305.
12. Коханенко Н.Ю., Зеленин В.В., Петрик С.В. и др. Многоэтапное лечение больного хроническим панкреатитом с применением минимально инвазивных технологий. *Гибридные технологии в медицине*. Петрозаводск. ПетрГУ; 2016: 92–6.
13. Кригер А.Г., Кармазоновский Г.Г., Маринова Л.А. и др. Диагностика и тактика хирургического лечения осложнений хронического панкреатита. *Методические рекомендации*. М.; 2018: 31.
14. Прудков М. И. Основы минимально инвазивной хирургии. Екатеринбург; 2007: 64.
15. Федоров В.Д., Кригер А.Г., Цыганков В.Н. и др. Лечение больных хроническим панкреатитом, осложненным ложными аневризмами артерий бассейна чревного ствола. *Вестник хирургии им. Грекова*. 2012; 160(1): 44.
16. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017; 89(2): 105–13. DOI: 10.17116/terarkh2017892105-113.
17. Шаповальянц С.Г., Мильников А.Г., Будзинский С.А., Шабрин А.В. Эндоскопическое протезирование протока поджелудочной железы в лечении панкреатических свищей. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012; 17(2): 51–4.
18. Izbicki J.R., Bloechle C., Knoefel W.T. et al. Surgical treatment of chronic pancreatitis and quality of life after operation. *Surg Clin North Am*. 1999; 79(4): 913–44.
19. Kim E., Ahn H.Y., Kim Y.D. et al. Successful diagnosis and treatment of a pancreaticopleural fistula in a

- patient presenting with unusual empyema and hemoptysis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 52(3): 174–7. DOI: 10.5090/kjtc.2019.52.3.174.
20. Kokhanenko N.Y., Kashintsev A.A., Bobylkov A.A. et al. Staged interventional and surgical treatment of patient with chronic pancreatitis complicated by pancreaticopleural fistula with lung abscesses. *Am J Case Rep.* 2020; 21: e922195. DOI: 10.12659/ajcr.922195.
 21. Schirra J., Lerch M.M., Mayerle J. Evidence of Endoscopic and Interventional Treatment of Chronic Pancreatitis and Pseudocysts. In *The Pancreas* (eds H.G. Beger et al.). DOI: 10.1002/9781119188421.ch55.
 22. Zvol'skaya N.M., Zubritskii V.F., Sachechelashvili G.L. et al. Open internal stenting of the main pancreatic duct as life-saving surgery in a critically ill patient with chronic frequently relapsing pancreatitis and pancreatic ductal hypertension. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 896–901. DOI: 10.12659/ajcr.916587.
-
- ## REFERENCES
1. Abduljanov A.V., Minulin M.M., Borodin M.A. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh hronicheskim pankreatitom i ego oslozhnenijami. [Surgical treatment of patients with chronic pancreatitis and its complications]. *Prakticheskaja medicina.* 2014; 2(4): 7–12. (in Russian).
 2. Artem'eva N.N., Savinov I.P., Kohanenko N.Ju. Trudnosti differencial'noj diagnostiki raka golovki podzheludochnoj zhelezy i hronicheskogo psevdotumoroznogo pankreatita. [Difficulties in the differential diagnosis of pancreatic head cancer and chronic pseudotumor pancreatitis]. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii.* 2003; 8(2): 181–2. (in Russian).
 3. Gal'perin Je.I., Djuzheva T.G., Semenenko I.A. i dr. Otdalennye rezul'taty izolirovannoj rezekcii golovki podzheludochnoj zhelezy s dekompressiej pankreaticheskikh protokov u bol'nyh hronicheskim pankreatitom. [Long-term results of isolated resection of the pancreatic head with decompression of the pancreatic ducts in patients with chronic pancreatitis]. *Materialy plenuma pravlenija asociacii hirurov-gepatologov Rossii i stran SNG. Izhevsk;* 2012: 13–5. (in Russian).
 4. Gal'perin Je.I., Djuzheva T.G. Lekcii po gepatopankreatobiliarnoj hirurgii. [Lectures on hepatopancreatobiliary surgery]. Moskva: Vidar-M Publ., 2011: 528. (in Russian).
 5. Danilov M.V., Fedorov V.D. Povtornye i rekonstruktivnye operacii pri zaboivanijah podzheludochnoj zhelezy. [Repeated and reconstructive operations in diseases of the pancreas]. *Rukovodstvo dlja vrachej.* Moskva: Medicina Publ.; 2003: 424. (in Russian).
 6. Danilov M.V., Zurabiani V.G., Karpova N.B. Oslozhnenija minimal'no invazivnoj hirurgii. [Complications of minimally invasive surgery]. Moskva: BINOM Publ.; 2015: 304. (in Russian).
 7. Dubenskij V., Kuzovnikova A. Hronicheskij kal'cificiruyushchij alkohol'nyj pan-kreatit [Chronic calcifying alcoholic pancreatitis]. *Materialy vsrossijskogo nauchnogo foruma studentov s mezhdunarodnym uchastiem «Studencheskaya nauka — 2019»:* Forcipe. 2019; 2(2): 366–7. (in Russian).
 8. Kotovskij A.E., Petrova N.A., Glebov K.G., Bekbauov S.P. Atlas rentgenojendoskopicheskikh diagnosticheskikh i lechebnyh vmeshatel'stv pri zaboivanijah zhelchnyh protokov i podzheludochnoj zhelezy. [Atlas of X-ray endoscopic diagnostic and therapeutic interventions for diseases of the bile ducts and pancreas]. Moskva: Rosa Publ.; 2012: 252. (in Russian).
 9. Korolev M.P., Fedotov L.E., Avanesyan R.G. i dr. Kombinirovannoe mini-invazivnoe lechenie pankreatikolitiata v sochetanii s vrozhdennoj strikturoj terminal'nyh otdelov protokov podzheludochnoj zhelezy [Combined mini-invasive treatment of pancreaticolityiasis in combination with congenital stricture of the terminal sections of the pancreatic ducts]. *Pediatr.* 2017; 8(5): 96–102. DOI: 10.17816/PED8596-102 (in Russian).
 10. Korolev M.P., Fedotov L.E., Avanesjan R.G. i dr. Miniinvazivnaja hirurgija dobrokachestvennyh zaboivanij i povrezhdenij pankreaticheskikh protokov. [Minimally invasive surgery of benign diseases and injuries of the pancreatic ducts]. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii.* 2015; 20(3):102–9. (in Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.20153102-109.
 11. Kohanenko N.Ju., Artem'eva N.N. Hronicheskij pankreatit i ego hirurgicheskoe lechenie. [Chronic pancreatitis and its surgical treatment]. LAP LAMBERT Academic Publishing. Germ. 2014: 305. (in Russian).
 12. Kohanenko N.Ju., Zelenin V.V., Petrik S.V. i dr. Mnogojetapnoe lechenie bol'nogo hronicheskim pankreatitom s primeneniem minimal'no invazivnyh tehnologij. [Multi-stage treatment of a patient with chronic pancreatitis using minimally invasive technologies]. «Gibridnye tehnologii v medicine». Petrozavodsk. PetrGU Publ.; 2016: 92–6. (in Russian).
 13. Kriger A.G., Karmazonovskij G.G., Marinova L.A. i dr. Diagnostika i taktika hirurgicheskogo lechenija oslozhnenij hronicheskogo pankreatita. [Diagnosis and tactics of surgical treatment of complications of chronic pancreatitis]. *Metodicheskie rekomendacii.* Moskva; 2018: 31. (in Russian).
 14. Prudkov M.I. Osnovy minimal'no invazivnoj hirurgii. [Basics of minimally invasive surgery]. Ekaterinburg; 2007: 64. (in Russian).
 15. Fedorov V.D., Kriger A.G., Cygankov V.N. i dr. Lechenie bol'nyh hronicheskim pankreatitom, oslozhnennym lozhnymi anevrizmami arterij bassejna chrevnogo stvola. [Treatment of patients with chronic pancreatitis complicated by false aneurysms of the arteries of the abdominal trunk basin]. *Vestnik hirurgii im. Grekova.* 2012; 160(1):44. (in Russian).
 16. Hat'kov I.E., Maev I.V., Abdulhakov S.R. i dr. Rossijskij konsensus po diagnostike i lecheniyu hronicheskogo pankreatita [The Russian consensus on

- the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis]. *Terapevticheskij arhiv*. 2017; 89(2): 105–13. DOI: 10.17116/terarkh2017892105-113. (in Russian).
17. Shapoval'janc S.G., Myl'nikov A.G., Budzinskij S.A., Shabrin A.V. Jendoskopicheskoe protezirovanie protoka podzheludochnoj zhelezy v lechenii pankreaticheskikh svishhej. [Endoscopic prosthetics of the pancreatic duct in the treatment of pancreatic fistulas]. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2012; 17(2): 51–4. (in Russian).
 18. Izbicki J.R., Bloechle C., Knoefel W. T. et al. Surgical treatment of chronic pancreatitis and quality of life after operation. *Surg Clin North Am*. 1999; 79(4): 913–44.
 19. Kim E., Ahn H.Y., Kim Y.D. et al. Successful diagnosis and treatment of a pancreaticopleural fistula in a patient presenting with unusual empyema and hemoptysis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 52(3): 174–7. DOI: 10.5090/kjtc.2019.52.3.174.
 20. Kokhanenko N.Y., Kashintsev A.A., Bobylkov A.A. et al. Staged interventional and surgical treatment of patient with chronic pancreatitis complicated by pancreaticopleural fistula with lung abscesses. *Am J Case Rep*. 2020; 21: e922195. DOI: 10.12659/ajcr.922195.
 21. Schirra J., Lerch M.M. and Mayerle J. Evidence of Endoscopic and Interventional Treatment of Chronic Pancreatitis and Pseudocysts. In *The Pancreas* (eds H.G. Beger et al.). DOI: 10.1002/9781119188421.ch55.
 22. Zvol'skaya N.M., Zubritskij V.F., Sachechelashvili G.L. et al. Open internal stenting of the main pancreatic duct as life-saving surgery in a critically ill patient with chronic frequently relapsing pancreatitis and pancreatic ductal hypertension. *Am J Case Rep*. 2019; 20: 896–901. DOI: 10.12659/ajcr.916587.

УДК 616-008.9-085+616.12+616-056.527+612.2+616.98+579.835.12+616.594.171.2

РОЛЬ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* И ДРОЖЖЕПОДОБНЫХ ГРИБОВ *CANDIDA SPP.* В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© Юрий Павлович Успенский^{1, 2}, Ирина Анатольевна Горбачева²,
Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Наталья Владимировна Барышникова^{2, 3},
Михаил Александрович Шевяков⁴

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

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

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

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Наталья Владимировна Барышникова — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Поступила: 25.07.2021

Одобрена: 20.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. В статье обсуждаются вопросы возможных патогенетических механизмов формирования метаболических нарушений и метаболического синдрома в условиях длительной персистенции в организме человека инфекционных агентов, таких как *Helicobacter pylori* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Отдельно рассмотрены варианты влияния инфекции *Helicobacter pylori* на развитие ожирения, нарушений углеводного обмена (в том числе в развитии сахарного диабета 2-го типа), нарушений липидного обмена, а также в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы. Важным аспектом, способствующим возникновению и прогрессированию метаболических изменений, считается и инвазия грибов рода *Candida*, когда в условиях кандидозного дисбиоза кишечника развивается воспалительный процесс и активизируется процесс перекисного окисления липидов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; ожирение; *Helicobacter pylori*; грибы рода *Candida*.

THE ROLE OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND *CANDIDA SPP.* IN THE PATHOGENESIS OF METABOLIC SYNDROME

© Yury P. Uspenskiy^{1, 2}, Irina A. Gorbacheva², Yulia A. Fominykh^{1, 2},
Natalia V. Baryshnikova^{2, 3}, Mikhail A. Shevyakov⁴

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

³ Institute for Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, st. Academician Pavlova, 12

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., d. 47

Contact information: Natalia V. Baryshnikova — MD, PhD, Associate Professor of Internal Diseases Department of Stomatological Faculty. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Received: 25.07.2021

Revised: 20.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. The article discusses the possible pathogenetic mechanisms of the formation of metabolic disorders and metabolic syndrome in the conditions of long-term persistence of infectious agents in the human body, such as *Helicobacter pylori* and yeast-like fungi of the genus *Candida*. The variants of the influence of *Helicobacter pylori* infection on the development of obesity, carbohydrate metabolism disorders (including in the development of type 2 diabetes mellitus), lipid metabolism disorders, as well as in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system are considered separately. An important aspect contributing to the occurrence and progression of metabolic changes is also considered to be the invasion of fungi of the genus *Candida*, when an inflammatory process develops in the conditions of intestinal candidiasis dysbiosis and the process of lipid peroxidation is activated.

KEY WORDS: metabolic syndrome, obesity; *Helicobacter pylori*; fungi of the genus *Candida*.

В основе формирования метаболических изменений в организме человека лежит множество факторов [1, 8, 11]. В частности, не утратила актуальности инфекционная теория развития метаболических «поломок». В связи с этим многие ученые исследуют роль различных микроорганизмов в патогенезе метаболического синдрома, при этом большое внимание уделяется изучению роли *Helicobacter pylori* как одного из наиболее известных и широко распространенных бактериальных агентов, а также кандидозного дисбиоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [13, 14].

HELICOBACTER PYLORI И ОЖИРЕНИЕ

Абдоминальное ожирение считается основным критерием, характеризующим наличие метаболических нарушений [2]. Как же обстоит ситуация с возможной ролью инфекционного агента в формировании ожирения? В настоящее время жировая ткань рассматривается как орган, продуцирующий широкий спектр адипокинов (гормоны, вырабатываемые в жировой ткани), к числу которых относятся лептин, ангиотензиноген, адипонектин и резистин, регулирующие такие процессы в организме, как уровень артериального давления, углеводный и липидный обмен, моторику гастропанкреатодуоденального конвейера. Ряд авторов высказывает мнение, что в жировых депо при их большом объеме могут синтезироваться различные гормоны и цитокины, потенцирующие воспалительные процессы в организме. При этом ожирение рассматривается как эквивалент хронической воспалительной реакции [35].

Часть агентов, регулирующих аппетит и, соответственно, массу тела, вырабатывается непосредственно на протяжении кишечной трубки (грелин и целый ряд инкретинов). Их синтез напрямую зависит от состояния желудочно-кишечного тракта. Все это обуславливает интерес к влиянию пептидов, контролирующих адипостаз, на течение гастроэнтерологических заболеваний, которые могут сопровождаться как дистрофией, так и ожирением, что может создавать дополнительные трудности в диагностике, лечении и ухудшать прогноз заболеваний. В этой связи влияние инфекции *H. pylori* на уровень грелина в крови приобретает большое значение.

Грелин — орексигенный гормон, секреторный в желудке и обладающий широким спектром действия: стимулирует секрецию гормона роста, пролактина и адренокортикотропного гормона, влияет на сон и поведение, повышает аппетит, увеличивает уровень глюкозы в крови. Грелин активирует нейроны гипоталамуса и аркуатных ядер, что приводит к положительному энергетическому балансу благодаря стимуляции потребления пищи и снижению утилизации жира. Эффект грелина опосредуется через рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста, который широко распространен в тканях. Низкие уровни грелина в плазме ассоциируются с инсулинорезистентностью, гипертензией и преобладанием диабета 2-го типа. Предполагается, что грелин может также влиять на показатели кровяного давления. Кроме того, грелин влияет на аппетит, энергетический баланс, моторику и секрецию желудка. Его плазменный уровень повышается примерно в 2 раза перед едой и уменьшается в течение часа после

приема пищи, поэтому грелин также называют «гормоном пустого желудка». Он оказывает влияние на усиление моторики и эвакуации из желудка [11].

Другим гормоном, играющим роль в регулировании аппетита и гомеостазе энергии, является лептин — кислотный продукт гормона гена (*ob*), секретируемый, прежде всего, адипоцитами. Как лептин, так и его рецептор (*ob»R*) экспрессируются желудочным эпителием. Применение лептина препятствует образованию язвы желудка у крыс, стимулирует рост клеток и репаративные процессы, поэтому желудочный лептин может способствовать как гомеостазу кишечного эпителия, так и пролиферации клеток. Предполагают, что лептин желудочного происхождения, присутствующий в рефлюктате, принимает участие в регенеративных процессах слизистой оболочки кишечника и обеспечивает устойчивость слизистой оболочки к воздействию таких повреждающих факторов, как кислота, пепсин, желчные кислоты. В исследованиях на экспериментальных животных показано, что применение лептина не только ингибирует формирование язвы, но и стимулирует рост клеток эзофагеальной аденокарциномы. Таким образом, лептин отвечает за гомеостаз слизистой оболочки желудка и пищевода и за патологическую пролиферацию [11].

Поскольку именно желудок является источником циркулирующего грелина и частично плазменного лептина, в настоящее время все больше внимания уделяется влиянию инфекции *H. pylori* на уровни эндогенных пептидов. В частности, Rorer и соавт. исследовали уровни лептина и грелина в желудочном соке *H. pylori*-негативных и *H. pylori*-позитивных пациентов и выдвинули гипотезу, что колонизация микроорганизма в желудке уменьшает циркулирующие уровни гормонов [40]. В других работах также показано, что уровень грелина отличается у *H. pylori*-негативных и *H. pylori*-позитивных пациентов, и наименьшую его концентрацию имеют пациенты с хроническим гастритом, ассоциированным с инфекцией *H. pylori* [25, 29]. При этом тенденция к более высокому уровню грелина отмечается у пациентов с *cagA* негативными штаммами *H. pylori* [44]. Это подтверждает точку зрения некоторых авторов, что персистенция *H. pylori* (за счет наличия хронического воспаления, нейтрофильной активности) вызывает поражение клеток, синтезирующих грелин, и, таким образом, способствует уменьшению его содержания и снижению

аппетита [3, 4, 6]. Получены данные, что уровень грелина позитивно коррелирует с плазменным уровнем пепсиногена 1, соотношением пепсиноген 1 и пепсиноген 2 и обратно коррелирует с распространенностью гастрита. Таким образом, атрофические изменения в слизистой оболочке желудка и инфекции *H. pylori* вносят свой вклад в эти состояния. Можно думать о том, что понижение уровня грелина имеет обусловленную наличием инфекции *H. pylori* связь с осью модуляции соматостатин — гастрин — кислота [45].

В ряде работ оценивалось влияние эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* на уровень грелина. Японскими исследователями получены данные, что эрадикация от инфекции *H. pylori* приводит к повышению распространенности гиперлипидемии и ожирения. В работе T. Kamada обследовано 50 пациентов с пептической язвой, у которых наблюдалась инфекция *H. pylori*, подтвержденная гистологически, серологически и дыхательным уреазным тестом. Все пациенты получали тройную эрадикационную терапию. Группой контроля служили больные без язвенной болезни и с аналогичным распределением полов. Через год после эрадикационной терапии в группе пациентов отмечено существенное повышение массы тела, индекса массы тела, систолического и диастолического артериального давления по сравнению с данными до эрадикации. Кроме того, у всех пациентов через 12 месяцев после эрадикационной терапии также отмечено существенное повышение общего холестерина сыворотки крови, количества натошакковой глюкозы, лептина и мочевой кислоты. Уровень гликолизированного гемоглобина существенно не изменился. Частота гиперхолестеринемии после эрадикации повысилась почти с 30 до 58% после эрадикации, гиперглицеридемии соответственно с 28 до 44%, а ожирения с 12 до 22%. В группе контроля вышеописанные параметры не изменились [44].

В отдельных исследованиях было показано, что концентрация сывороточного грелина имеет обратную корреляцию с тяжестью *H. pylori*-ассоциированного гастрита, а длительная эрадикационная терапия (период наблюдения составил от 6 до 12 месяцев) связана со значительным увеличением индекса массы тела (ИМТ), жировой массы параллельно с уменьшением уровня циркулирующего грелина и увеличением содержания лептина в сыворотке. Таким образом, эрадикация инфекции *H. pylori*, возможно, улучшает

аппетит и способствует повышению ИМТ, однако статистически значимых взаимосвязей между уровнем сывороточного грелина у *H. pylori*-позитивных пациентов и ожирением не установлено [6].

В работе Н.В. Новоселя (2009) впервые выявлена отрицательная связь между содержанием грелина, гормоном аппетита и уровнем гликемии натощак, а также уровнем антител к *H. pylori*, что соответствует гипотезе о снижении аппетита на фоне персистенции *H. pylori* [6]. При корреляционном анализе были выявлены антагонистические взаимоотношения между содержанием лептина и грелина и ИМТ, причем уровень лептина в целом имел тенденцию к росту по мере повышения ИМТ, а содержание грелина в таких случаях, наоборот, снижалось [28].

В целом в настоящее время нет убедительных доказательств влияния *H. pylori* на развитие ожирения. Но вместе с тем известно, что наибольший удельный вес лиц с повышенной массой тела отмечается в странах, успешно применяющих современные схемы эрадикации *H. pylori*. Если же говорить об ожирении и инфицировании *H. pylori* как о широко распространенных патологиях, то в некоторых работах оба эти состояния рассматриваются в качестве факторов риска развития онкологических заболеваний, в частности рака желудка.

HELICOBACTER PYLORI И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

С патогенетической точки зрения *H. pylori* и увеличение инсулинорезистентности могут рассматриваться как два независимых фактора формирования метаболических нарушений посредством развития хронического воспаления, оксидативного стресса, повреждения адипокинов, нарушения регуляции определенных гормонов (глюкагона, катехоламинов, глюкокортикостероидов). В систематизированном обзоре S.A. Polyzos и соавт. (2011) также постулируется наличие ассоциации между *H. pylori* и инсулинорезистентностью [40]. A. Eshraghian и соавт. в своей работе показали, что *H. pylori*-позитивные пациенты имели значимо более высокий индекс инсулинорезистентности (НОМА-индекс), чем *H. pylori*-негативные ($P < 0,05$), а инфицирование микроорганизмом связано с повышением уровня натощакового инсулина сыворотки крови. Кроме того, выявлено, что успешная эрадикация *H. pylori* достоверно снижает уро-

вень натощакового инсулина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и С-реактивного белка (СРБ). Z. Dogan и соавт. (2014) также определили, что успешная эрадикация *H. pylori* оказывала позитивное действие на гомеостатическую модель инсулинорезистентности (НОМА-индекс) у пациентов с нормальным уровнем глюкозы в крови [17]. Китайские ученые рассматривают *H. pylori* как независимый предиктор развития гипергликемии и развития инсулинорезистентности. S.Z. Wang и соавт. (2009) при обследовании 130 больных сахарным диабетом 2-го типа показали, что персистенция бактерии в организме человека сопряжена с повышением уровня глюкозы крови и характером дневных колебаний глюкозы у данной категории пациентов. В ряде исследований установлена возможная роль *H. pylori* в развитии сахарного диабета 2-го типа. Установлено, что персистенция *H. pylori* может влиять на инсулинорезистентность посредством активации цитокинового воспаления и значимо ухудшает контроль гликемии у больных сахарным диабетом [24, 34, 42, 48, 49].

Выявлена тенденция, что уровень инфицирования *H. pylori* достоверно выше у больных сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с обследуемыми без сахарного диабета. В работах американских и испанских ученых получены аналогичные результаты, подтверждающие, что наличие *H. pylori* достоверно связано с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. В другом исследовании показано, что инфицирование *H. pylori*, возможно, сопряжено с развитием атеросклероза и ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2-го типа, что ученые связывают с повышением уровня цитокинов. Однако существует ряд исследований, в которых не выявлено достоверной связи между инфицированием *H. pylori* и сахарным диабетом [9, 18].

Появились работы, в которых установлено, что сахарный диабет можно рассматривать как фактор риска инфицирования *H. pylori* и уменьшения эффективности эрадикации микроорганизма. Так, при проведении антихеликобактерной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа и *H. pylori*-инфицированными пациентам без сахарного диабета было выявлено, что процент успешной эрадикации составил 50% у диабетиков и 85% у больных контрольной группы ($p < 0,001$) [43]. По данным В. Longo-Mbenza и соавт. (2007), прове-

дение эрадикационной терапии способствует достоверному снижению глюкозы сыворотки крови [33]. Снижение эффективности антихеликобактерной терапии может быть связано с изменением микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка с последующим нарушением адсорбции антибиотиков. Кроме того, частое использование антибиотиков у больных сахарным диабетом приводит к появлению резистентных штаммов *H. pylori* [15]. Квадротерапия у больных сахарным диабетом сопряжена с частым развитием побочных эффектов [10]. Следовательно, у данной категории пациентов возможно использование альтернативных методов лечения и, в перспективе, вакцинации против *H. pylori*.

Результаты исследований, посвященных изучению взаимосвязи между развитием осложнений сахарного диабета и персистенцией *H. pylori*, противоречивы. По данным одних авторов, нет связи между инфицированием бактерией и такими осложнениями сахарного диабета как нефропатия, ретинопатия и микроангиопатия. Однако другие авторы обнаружили, что персистенция в организме человека вирулентных штаммов *H. pylori*, в частности CagA(+) штаммов, сопряжена с развитием макроангиопатии, нейропатии и микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2-го типа, что может являться следствием иммунологически обусловленного повреждения эндотелия с последующим развитием системного иммунного ответа на инфекцию, приводя к потере альбуминов [10]. Исходя из имеющихся данных, можно сделать вывод, что роль инфекции *H. pylori* в патогенезе сахарного диабета до конца не ясна.

HELICOBACTER PYLORI, ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Была выявлена достоверная связь наличия *H. pylori* с повышением систолического артериального давления, со снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), с увеличением уровня ЛПНП [10]. В ряде работ изучалось влияние инфекции *H. pylori* на состояние липидного спектра, результаты которых показывают, что у пациентов, инфицированных *H. pylori*, выявляются достоверно более высокие уровни триглицеридов и ЛПНП. Полученные данные подтверждают гипотезу о влиянии хронической инфекции на формирование атерогенной дислипидемии как фактора риска атеросклероза [31].

В работах японских авторов также показано, что инфекция *H. pylori* может вызывать дислипидемию, характеризующуюся увеличением уровней общего холестерина, ЛПНП, аполипопротеина апо-В, триглицеридов, снижением уровней ЛПВП и аполипопротеина апо А-1 [27]. Плазменные уровни холестерина и ЛПНП были значительно выше у *H. pylori*-позитивных пациентов, перенесших ишемический инсульт в сравнении с *H. pylori*-позитивными пациентами без перенесенного инсульта. Таким образом, хроническая инфекция *H. pylori* способна менять липидный профиль в атерогенном направлении с помощью воздействия провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 и интерлейкин-6, интерферон- α , фактора некроза опухолей- α (TNF α). Эти цитокины способны влиять на липидный метаболизм различными путями, включая активацию липопротеин-липазы жировой ткани, стимуляцию синтеза свободных жирных кислот в печени.

Ученые из Кореи под руководством Hask-Lyung Kim (2011) также изучали связь инфекции *H. pylori* и липидного профиля у пожилых людей. Согласно их данным, присутствие инфекции *H. pylori* было значимо связано с повышением уровней общего холестерина и ЛПНП ($P < 0,05$), вместе с тем не отмечалось значимой корреляции с уровнями триглицеридов и ЛПВП ($P < 0,05$) [10].

Влияние эрадикации инфекции *H. pylori* на развитие дислипидемии неоднозначно. В исследовании H. Scharnagl и соавт. показано, что через 1 год после проведенной эрадикационной терапии у пациентов с дуоденальной язвой значительно увеличились уровни ЛПВП, апо-А1, апо-А2. Кроме того, эрадикация *H. pylori* у здоровых субъектов сопровождалась увеличением ЛПВП и снижением ЛПНП [42]. Через 6 месяцев после успешной эрадикации также были выявлены статистически значимо более низкие плазменные уровни общего холестерина и ЛПНП, чем у *H. pylori*-позитивных пациентов в контрольной группе.

Патогенетическая роль *H. pylori* в развитии атеросклероза подтверждается в многочисленных исследованиях [7, 20, 33]. В некоторых работах ДНК микроорганизма выявлена непосредственно в атеросклеротических бляшках [34].

A. Nikolouliou и соавт. (2008) выявили связь между наличием IgG против *H. pylori* и развитием атеросклероза коронарных артерий [36]. По мнению N. Figura и соавт. (2010) наиболее правдоподобной теорией является теория о том, что высокий титр антител к

CagA *H. pylori* способствует атерогенезу [19]. В экспериментальных работах зарубежных ученых показано, что успешная эрадикация *H. pylori* снижает прогрессирование атеросклеротического процесса у *H. pylori*-инфицированных мышей, находящихся на диете с высоким содержанием жира [16]. Однако существуют исследования, в которых не поддерживается инфекционная теория развития атеросклероза [46] или ускорения прогрессирования возрастных атеросклеротических изменений на фоне персистенции *H. pylori* [23].

Существует множество исследований, подтверждающих патогенетическую роль *H. pylori* в развитии ИБС [16, 19, 33]. В ряде работ установлено, что у пациентов с различными вариантами течения ИБС частота встречаемости бактерии достоверно выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Так, в исследовании турецких ученых показано, что *H. pylori* выявляется у 86,3% пациентов с острым коронарным синдромом, у 74,6% — со стабильной стенокардией и у 54,5% обследуемых группы контроля [47]. Ученые из Индии определили, что ассоциация повышенного уровня СРБ и IgA против *H. pylori* может считаться маркером оценки риска развития ИБС [26]. Особенно высокий риск развития ИБС связывают с инфицированием *cagA*+штаммами *H. pylori* [37]. Это подтверждается и в более поздних исследованиях, в результате которых установлено, что существует значимая прямая корреляционная связь между инфицированием *H. pylori*, особенно *cagA*+штаммами, и наличием ишемической болезни сердца, и показано, что успешная эрадикация *H. pylori* существенно замедляет прогрессирование сужения просвета коронарных артерий, возможно, за счет снижения выраженности хронического воспаления и уменьшения высвобождения провоспалительных цитокинов [30]. В расширенном обзоре результатов 15 исследований показано, что наличие антител против CagA *H. pylori* сопряжено с повышением риска развития ИБС [50]. В работе N. Figura и соавт. (2010) дополнительно установлено, что у пациентов с нестабильной стенокардией антитела к CagA *H. pylori* выявляются чаще, чем у пациентов со стабильной стенокардией [19]. Показано, что присутствие в крови антител к CagA *H. pylori* связано с повышением частоты встречаемости эпизодов острого коронарного синдрома [21]. Результаты работ российских авторов свидетельствуют о том, что развитие ИБС сопряжено с длительно текущим хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, а нестабильное течение данного за-

болевания ассоциировано с прогрессированием инфекции *H. pylori* (распространение на все отделы желудка, активное хроническое воспаление, повышение титра антител) [7]. Согласно нашим данным, у больных ИБС при скрининговом обследовании установлено, что как признаки гастрита, в том числе с явлениями атрофии, так и инфицирование *H. pylori* выявляется у 99% пациентов данной категории [5].

Существует связь между персистенцией микроорганизма и таким тяжелым проявлением ИБС, как инфаркт миокарда. Итальянские ученые пришли к выводу, что *H. pylori* достоверно чаще встречается у больных инфарктом миокарда, чем в популяции в целом [12, 38], что подтверждается в работах других авторов [22]. В другой работе показано, что уровень IgG против *H. pylori* достоверно выше у лиц, погибших от заболеваний сердца, по сравнению с выжившими после перенесенного инфаркта миокарда, а у больных с инфарктом миокарда выше по сравнению с уровнем в контрольной группе [15]. По данным метаанализа Liu и соавт. (2014) инфицирование *H. pylori* было сопряжено с повышением риска развития инфаркта миокарда (OR 1,73; 95% CI: 1,37–2,17) [32].

Необходимо проведение дальнейших исследований для более точного определения роли *H. pylori* в патогенезе ИБС, однако представление о механизмах возможного действия бактерии как этиопатогенетического фактора развития данного заболевания сформировано достаточно четко (рис. 1).

HELICOBACTER PYLORI И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

В отдельных работах отмечено, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) наблюдается более высокий титр антител к *H. pylori* (класса IgG), а также снижение адипонектина, повышение уровня TNF α по сравнению с лицами, не имеющими НАЖБП [39]. В дальнейшем S.A. Polyzos и соавт. (2014) установили, что у лиц с гистологически подтвержденным неалкогольным стеатогепатитом на фоне успешной эрадикации *H. pylori* наблюдалась четкая тенденция к уменьшению индекса стеатогепатита и фиброза, а также уровня гомоцистеина, трансаминаз, СОЭ [41].

МИКРОМИЦЕТЫ CANDIDA И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Гипергликемия, характерная для метаболического синдрома, закономерно приводит к

гликации в ткани слизистой оболочки — химической реакции, возникающей в результате фиксации свободных сахаров на молекулах протеинов. В этом случае снижается эффек-

тивность ряда протеинов, являющихся ключевыми молекулами в системе антифунгальной резистентности — например иммуноглобулинов, компонентов системы комплемента, ферментов фагоцитов, цитокинов и проч. Понятно, что это лежит в основе восприимчивости больных метаболическим синдромом к микозам вообще и к кандидозу в частности [1, 14]. Достаточно часто кандидоз встречается у пациентов с сахарным диабетом (рис. 2–5).

Известно, что большинство противогрибковых препаратов гепатотоксичны. Важно добавить, что стеатоз печени, характерный для метаболического синдрома, делает повышенным риск применения системных антимикотиков при кандидозе. Таким образом, курс противогрибковой терапии может способствовать прогрессированию перехода стеатоза в стеатогепатит.

Добавим, что избыточная масса тела и ожирение, характерное для больных с метаболическим синдромом, повышает риск кандидозного

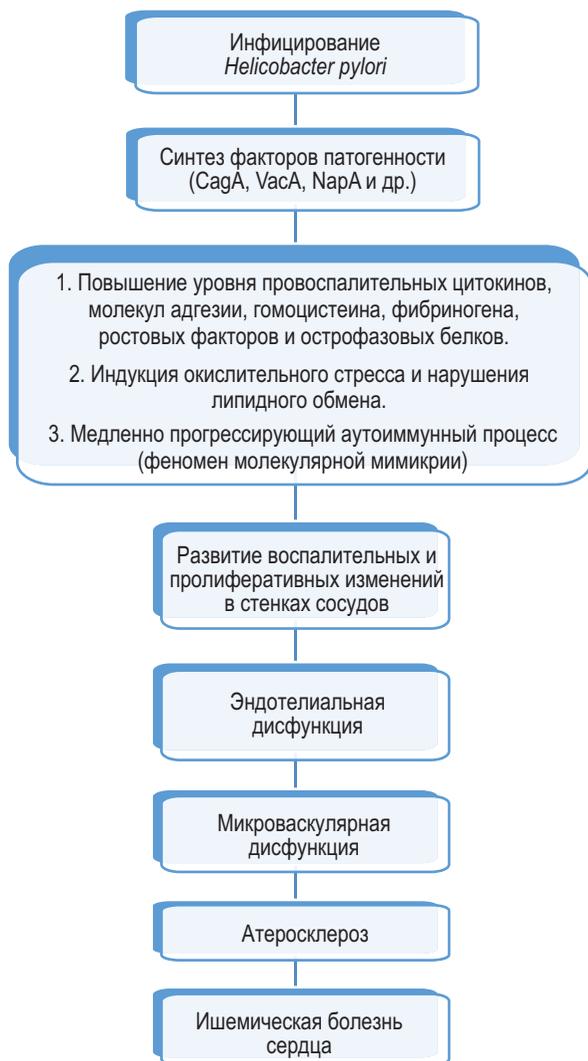


Рис. 1. Патогенетические механизмы влияния инфекции *H. pylori* на развитие ишемической болезни сердца [43]



Рис. 2. Орофарингеальный кандидоз и сахарный диабет (из архива проф. М.А. Шевякова)



Рис. 3. Кандидозный стоматит при сахарном диабете (из архива проф. И.А. Горбачевой)



Рис. 4. Кандидозный глоссит у больного сахарным диабетом (из архива проф. И.А. Горбачевой)

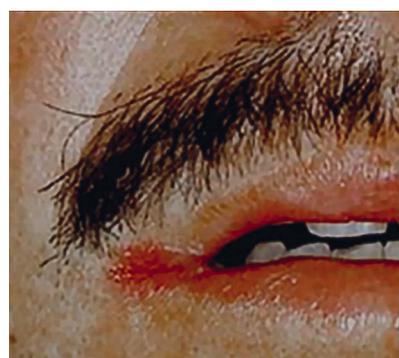


Рис. 5. Кандидозный хейлит у больного сахарным диабетом (из архива проф. И.А. Горбачевой)

интертриго — поражения микромицетами кожи крупных складок под грудью, в паховой и подмышечных зонах.

На основании вышеизложенного можно выдвинуть гипотезу об участии инфекции *H. pylori* и кандидоза ЖКТ в патогенезе метаболического синдрома. Необходимо учитывать также роль микробиоценоза ЖКТ, поскольку на сегодняшний день нормальная микробиота ЖКТ рассматривается как один из основных факторов обеспечения адекватного функционирования макроорганизма. Изменения же микробиоты, в частности при длительной персистенции инфекции *H. pylori*, а также в условиях развития кандидозного поражения пищеварительной трубки, потенцируют нарушения обмена веществ, изменения липидного и углеводного обмена, что и является началом формирования метаболического синдрома. Большое количество российских и зарубежных работ, посвященное вопросам системного негативного действия *H. pylori*, в том числе на органы-мишени метаболического синдрома, подтверждает актуальность проведения дальнейших исследований в этом направлении. Кроме того, в ряде работ обсуждаются вопросы взаимосвязи между инвазией и степенью обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка и развитием кандидозного дисбиоза кишечника, что может свидетельствовать об общности патогенетических механизмов неблагоприятного воздействия этих микроорганизмов на организм человека. Однако необходимо проведение крупномасштабных работ, посвященных данной теме для подтверждения инфекционной (микробной) теории возникновения метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко А.Ю., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. и др. Метаболический синдром (монография). СПб. Издательство СПбГПМУ; 2020.
2. Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александрович Ю.С. и др. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты. Педиатр. 2019; 10(4): 67–78.
3. Гурова М.М., Купреенко В.В. Клинико-функциональные особенности состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хроническими гастродуоденитами через 3 и 6 месяцев после проведения эрадикационной терапии. Педиатр. 2019; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26
4. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2(138): 3–21.
5. Льявина В.М. Изменения липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с дисбиозом кишечника; метаболические эффекты пробиотиков. Автореф. дисс.... к.м.н. СПб.; 2009.
6. Новоселя Н.В. Состояние пищевого статуса и адипокино-цитокинового гомеостаза у больных с хроническими заболеваниями гастропанкреатодуоденального комплекса. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Владикавказ; 2009.
7. Павлов О.Н. Носительство *Helicobacter pylori* как скрытый системный фактор риска. Медицинский альманах. 2011; 4(17): 125–30.
8. Тьртова Л.В., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте. Педиатр. 2013; 4(2): 3–11. DOI: 10.17816/PED423-11
9. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* и метаболические нарушения: есть ли связь? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 143(7): 107–14.
10. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб. ИнформМед; 2011.
11. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Ниязов Р.М. Метаболический синдром как проблема злободневной медицины и будущего человечества. Медицина: теория и практика. 2018; 3(1): 95.
12. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы. University Therapeutic Journal. 2019; 1(1): 84–101.
13. Фоминых Ю.А., Шапорова Н.Л., Горбачева И.А., Иванов С.В., Успенский Ю.П. Инфекционные агенты, микробиота и метаболический синдром. Дневник казанской медицинской школы. 2018; 1(19): 104–7.
14. Шевяков М.А., Авалуева Е.Б., Барышникова Н.В. *Candida species* в кишечнике: клинические аспекты. Проблемы медицинской микологии. 2007; 9(4): 4–11.
15. Alkout A.M., Ramsay E.J., Mackenzie D.A. et al. Quantitative assessment of IgG antibodies to *Helicobacter pylori* and outcome of ischaemic heart disease. FEMS Immunology and Medical Microbiology. 2000; 29(4): 271–4.
16. Ayada K., Yokota K., Hirai K. et al Regulation of cellular immunity prevents *Helicobacter pylori*-induced atherosclerosis. Lupus. 2009; 18: 1154–68.
17. Dogan Z., Sarikaya M., Ergul B., Filik L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance

- and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014; 159: 242–5.
18. Dore M.P. et al Diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection. *Nutrition.* 2000; 16(6): 407–10.
 19. Figura N., Franceschi F., Santucci A. et al Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter.* 2010; 15(suppl.1): 60–8.
 20. Franceschi F., Gasbarrini A., Stergios A. Polyzos, Janis Kountouras Extragastric Diseases and Helicobacter pylori. *Helicobacter.* 2015; 20(S1): 40–6.
 21. Franceschi F., Niccoli G., Ferrante G. et al CagA antigen of Helicobacter pylori and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis.* 2009; 202: 535–42.
 22. Fraser A.G., Scragg R.K., Cox B., Jackson R.T. Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae and myocardial infarction. *Intern Med J.* 2003; 33(7): 267–72.
 23. Honda C., Adachi K., Arima N. et al Helicobacter pylori infection does not accelerate the age-related progression of arteriosclerosis: a 4-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23: 373–8.
 24. Horikawa C., Kodama S., Fujihara K. et al. High risk of failing eradication of Helicobacter pylori in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 106: 81–7.
 25. Isomoto H., Ueno H., Nishi Y., Wen C.Y. Impact of Helicobacter pylori infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 1644–8.
 26. Jha H.C., Prasad J., Mittal A. High immunoglobulin A seropositivity for combined Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori infection, and high-sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients in India can serve as atherosclerotic marker. *Heart Vessels.* 2008; 23: 390–6.
 27. Kamada T. et al. Eradication of Helicobacter pylori increases the incidence of hyperlipidaemia and obesity in peptic ulcer patients. *Dig Liver Dis.* 2005; 37: 39–43.
 28. Kountouras J., Polyzos S.A., Zavos C. et al. Helicobacter pylori might contribute to nonalcoholic fatty liver disease-related cardiovascular events by releasing prothrombotic and proinflammatory factors. *Hepatology.* 2014; 60: 1450–1.
 29. Konturek P.C., Cześnikiewicz-Guzik M., Bielanski W., Konturek S.L. Involvement of Helicobacter pylori infection in neuro-hormonal control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57(5): 67–81.
 30. Kowalski M. Helicobacter pylori (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2001; 1(1): 3–31.
 31. Laurila A. et al. Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis.* 1999; 142 (1): 207–10.
 32. Liu J., Wang F., Shi S. Helicobacter pylori infection increase the risk of myocardial infarction: a meta-analysis of 26 studies involving more than 20,000 participants. *Helicobacter.* 2014. DOI: 10.1111/hel.12188
 33. Longo-Mbenza B., Nkondi Nsenga J., Vangu Ngoma D. Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by Helicobacter pylori infection and treated by antibiotics. *International Journal of Cardiology.* 2007; 121(3): 229–38.
 34. Marietti M., Gasbarrini A., Saracco G., Pellicano R. Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus: the 2013 state of art. *Panminerva Med.* 2013; 55: 277–81.
 35. Martin S.S. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(15): 1201–10.
 36. Nikolopoulou A., Tousoulis D., Antoniadis C. et al. Common community infections and the risk for coronary artery disease and acute myocardial infarction: evidence for chronic overexpression of tumor necrosis factor alpha and vascular cells adhesion molecule-1. *Int J Cardiol.* 2008; 130: 246–50.
 37. Pasceri V., Cammarota G., Patti G. et al Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease. *Circulation.* 1998; 97(17): 1675–9.
 38. Pellicano R., Mazzaello M. G., Morelloni S. et al. Acute myocardial infarction and Helicobacter pylori seropositivity. *International Journal of Clinical and Laboratory Research.* 1999; 29(4): 141–4.
 39. Polyzos S.A., Kountouras J., Papatheodorou A. et al. Helicobacter pylori infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2013; 62: 121–6.
 40. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C., Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter.* 2011; 16: 79–88.
 41. Polyzos S.A., Nikolopoulos P., Stogianni A. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and HSENSI in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study. *Arq Gastroenterol.* 2014; 51: 261–8.
 42. Rekwil L., Misra S.P., Misra V., Yadav R.K., Srivastava A. Association of Helicobacter pylori infection with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18: 694–9.
 43. Sargın M. et al Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori. *World Journal of Gastroenterology.* 2003; 9(5): 1126–8.
 44. Stec-Michalska K., Malicki S., Michalski B. et al. Gastric ghrelin in relation to gender, stomach topography and Helicobacter pylori in dyspeptic patients. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(43): 5409–5917.

45. Suzuki H., Masaoka T., Hosoda H. et al Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio—a possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. *Hepato-gastroenterology*. 2004; 51(59): 1249–54.
46. Szklo M., Ding J., Tsai M.Y. et al Individual pathogens, pathogen burden and markers of subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009; 10: 747–51.
47. Tamer G.S., Tengiz I., Ercan E. et al Helicobacter pylori seropositivity in patients with acute coronary syndromes. *Dig Dis Sci*. 2009; 54: 1253–6.
48. Vafaeimanesh J., Parham M., Seyyedmajidi M., Bagherzadeh M. Helicobacter pylori infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. *Sci World J*. 2014; 2014: 391250.
49. Yang G.H., Wu J.S., Yang Y.C. et al. Gastric Helicobacter pylori infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29: 1794–9.
50. Zhang S., Guo Y., Ma Y., Teng Y. Cytotoxin-associated gene-A seropositive virulent strains of Helicobacter pylori and atherosclerotic disease: a systematic review. *Chin Med J*. 2008; 121: 946–51.
5. L'nyavina V.M. *Izmeneniya lipidnogo obmena u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa, assotsirovannoy s disbiozom kishechnika; metabolicheskiye efekty probiotikov*. [Changes in lipid metabolism in patients with ischemic heart disease associated with intestinal dysbiosis; metabolic effects of probiotics]. Avtoref. diss.... k.m.n. Sankt-Peterburg; 2009. (in Russian)
6. Novoselya N.V. *Sostoyaniye pishchevogo statusa i adipokino-tsitokinovogo gomeostaza u bol'nykh s khronicheskimi zabolevaniyami gastropankreatoduodenalnogo kompleksa*. [Nutritional status and adipokine-cytokine homeostasis in patients with chronic diseases of the gastropankreatoduodenal complex]. Avtoref. dis. ... dokt. med.nauk. Vladikavkaz; 2009. (in Russian)
7. Pavlov O.N. *Nositel'stvo Helicobacter pylori kak skrytyy sistemnyy faktor riska*. [Carriage of Helicobacter pylori as a latent systemic risk factor]. *Meditinskiiy al'manakh*. 2011; 4(17): 125–30. (in Russian)
8. Tyrtova L.V., Parshina N.V., Skobeleva K.V. *Geneticheskiye i epigeneticheskiye aspekty ozhireniya i metabolicheskogo sindroma, vozmozhnosti profilaktiki v detskom vozraste*. [Genetic and epigenetic aspects of obesity and metabolic syndrome, the possibilities of prevention in childhood]. *Pediatr*. 2013; 4(2): 3–11. DOI: 10.17816/PED423-11. (in Russian)
9. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V. *Infektsiya Helicobacter pylori i metabolicheskiye narusheniya: yest' li svyaz'?* [Helicobacter pylori infection and metabolic disorders: is there a link?] *Ekspirimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 143(7): 107–14. (in Russian)
10. Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. *Infektsiya Helicobacter pylori v klinicheskoy praktike*. [Helicobacter pylori infection in clinical practice]. Sankt-Peterburg: InformMed Publ.; 2011. (in Russian)
11. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V., Niya-zov R.M. *Metabolicheskiy sindrom kak problema zlobodnevnoy meditsiny i budushchego chelovechestva*. [Metabolic syndrome as a problem of topical medicine and the future of mankind]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018; 3(1): 95. (in Russian)
12. Fominykh Yu.A., Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Gulunov Z.Kh. *Komorbidnost' pri metabolicheskom sindrome: reshennyye i nereshennyye voprosy*. [Comorbidity in metabolic syndrome: resolved and unresolved issues]. *University Therapeutic Journal*. 2019; 1(1): 84–101. (in Russian)
13. Fominykh Yu.A., Shaporova N.L., Gorbacheva I.A., Ivanov S.V., Uspenskiy Yu.P. *Infektsionnyye agenty, mikrobiota i metabolicheskiy sindrom*. [Infectious agents, microbiota and metabolic syndrome]. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly*. 2018; 1(19): 104–7. (in Russian)
14. Shevyakov M.A., Avaluyeva Ye.B., Baryshnikova N.V. *Sandida species v kishechnike: klinicheskiye aspekty*.

REFERENCES

1. Babenko A.Yu., Balukova Ye.V., Baryshnikova N.V. *i dr. Metabolicheskiy sindrom (monografiya)*. [Metabolic syndrome (monograph)]. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2020. (in Russian)
2. Bulavko Ya.E., Uspenskiy Yu.P., Aleksandrovich Yu.S. *i dr. Formirovaniye metabolicheskogo sindroma v detskom vozraste: teoreticheskiye i prikladnyye klinicheskiye aspekty*. [Formation of metabolic syndrome in childhood: theoretical and applied clinical aspects]. *Pediatr*. 2019; 10(4): 67–78. (in Russian)
3. Gurova M.M., Kupreyenko V.V. *Kliniko-funktsional'nyye osobennosti sostoyaniya verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u detey s khronicheskimi gastroduodenitami cherez 3 i 6 mesyatsev posle provedeniya eradikatsionnoy terapii*. [Clinical and functional features of the state of the upper gastrointestinal tract in children with chronic gastroduodenitis 3 and 6 months after eradication therapy]. *Pediatr*; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26/ (in Russian)
4. Lazebnik L.B., Tkachenko Ye.I., Abdulganiyeva D.I. *i dr. VI natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimykh i assotsirovannykh s Helicobacter pylori zabolevaniy (VI moskovskiyeh soglasheniya)*. [VI national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-dependent and Helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow agreements)]. *Ekspirimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 2(138): 3–21. (in Russian)

- [*Candida* species in the intestine: clinical aspects]. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2007; 9(4): 4–11. (in Russian)
15. Alkout A.M., Ramsay E.J., Mackenzie D.A. et al. Quantitative assessment of IgG antibodies to *Helicobacter pylori* and outcome of ischaemic heart disease. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2000; 29(4): 271–4.
 16. Ayada K., Yokota K., Hirai K. et al Regulation of cellular immunity prevents *Helicobacter pylori*-induced atherosclerosis. *Lupus*. 2009; 18: 1154–68.
 17. Dogan Z., Sarikaya M., Ergul B., Filik L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014; 159: 242–5.
 18. Dore M.P. et al Diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection. *Nutrition*. 2000; 16(6): 407–10.
 19. Figura N., Franceschi F., Santucci A. et al Extragastric Manifestations of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2010; 15(suppl.1): 60–8.
 20. Franceschi F., Gasbarrini A., Stergios A. Polyzos, Janis Kountouras Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2015; 20(S1): 40–6.
 21. Franceschi F., Niccoli G., Ferrante G. et al CagA antigen of *Helicobacter pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis*. 2009; 202: 535–42.
 22. Fraser A.G., Scragg R.K., Cox B., Jackson R.T. *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* and myocardial infarction. *Intern Med J*. 2003; 33(7): 267–72.
 23. Honda C., Adachi K., Arima N. et al *Helicobacter pylori* infection does not accelerate the age-related progression of arteriosclerosis: a 4-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23: 373–8.
 24. Horikawa C., Kodama S., Fujihara K. et al. High risk of failing eradication of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 106: 81–7.
 25. Isomoto H., Ueno H., Nishi Y., Wen C.Y. Impact of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma. *World J Gastroenterol*. 2005; 11: 1644–8.
 26. Jha H.C., Prasad J., Mittal A. High immunoglobulin A seropositivity for combined *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* infection, and high-sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients in India can serve as atherosclerotic marker. *Heart Vessels*. 2008; 23: 390–6.
 27. Kamada T. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases the incidence of hyperlipidaemia and obesity in peptic ulcer patients. *Dig Liver Dis*. 2005; 37: 39–43
 28. Kountouras J., Polyzos S.A., Zavos C. et al. *Helicobacter pylori* might contribute to nonalcoholic fatty liver disease-related cardiovascular events by releasing prothrombotic and proinflammatory factors. *Hepatology*. 2014; 60: 1450–1.
 29. Konturek P.C., Cześnikiewicz-Guzik M., Bielanski W., Konturek S.L. Involvement of *Helicobacter pylori* infection in neuro-hormonal control of food intake. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57(5): 67–81.
 30. Kowalski M. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2001; 1(1): 3–31.
 31. Laurila A. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis*. 1999; 142 (1): 207–10.
 32. Liu J., Wang F., Shi S. *Helicobacter pylori* infection increase the risk of myocardial infarction: a meta-analysis of 26 studies involving more than 20,000 participants. *Helicobacter*. 2014. DOI: 10.1111/hel.12188
 33. Longo-Mbenza B., Nkondi Nsenga J., Vangu Ngoma D. Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by *Helicobacter pylori* infection and treated by antibiotics. *International Journal of Cardiology*. 2007; 121(3): 229–38.
 34. Marietti M., Gasbarrini A., Saracco G., Pellicano R. *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: the 2013 state of art. *Panminerva Med*. 2013; 55: 277–81.
 35. Martin S.S. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(15): 1201–10.
 36. Nikolopoulou A., Tousoulis D., Antoniadis C. et al. Common community infections and the risk for coronary artery disease and acute myocardial infarction: evidence for chronic overexpression of tumor necrosis factor alpha and vascular cells adhesion molecule-1. *Int J Cardiol*. 2008; 130: 246–50.
 37. Pasceri V., Cammarota G., Patti G. et al Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation*. 1998; 97(17): 1675–9.
 38. Pellicano R., Mazzarello M. G., Morelloni S. et al. Acute myocardial infarction and *Helicobacter pylori* seropositivity. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*. 1999; 29(4): 141–4.
 39. Polyzos S.A., Kountouras J., Papatheodorou A. et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2013; 62: 121–6.
 40. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C., Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter*. 2011; 16: 79–88.
 41. Polyzos S.A., Nikolopoulos P., Stogianni A. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and HSENSI in patients with

- nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study. *Arq Gastroenterol.* 2014; 51: 261–8.
42. Rekwal L., Misra S.P., Misra V., Yadav R.K., Srivastava A. Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18: 694–9.
 43. Sargın M. et al Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology.* 2003; 9(5): 1126–8.
 44. Stec-Michalska K., Malicki S., Michalski B. et al. Gastric ghrelin in relation to gender, stomach topography and *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(43): 5409–5917.
 45. Suzuki H., Masaoka T., Hosoda H. et al Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio--a possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. *Hepato-gastroenterology.* 2004; 51(59): 1249–54.
 46. Szklo M., Ding J., Tsai M.Y. et al Individual pathogens, pathogen burden and markers of subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2009; 10: 747–51.
 47. Tamer G.S., Tengiz I., Ercan E. et al *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with acute coronary syndromes. *Dig Dis Sci.* 2009; 54: 1253–6.
 48. Vafaeimanesh J., Parham M., Seyyedmajidi M., Bagherzadeh M. *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. *Sci World J.* 2014; 2014: 391250.
 49. Yang G.H., Wu J.S., Yang Y.C. et al. Gastric *Helicobacter pylori* infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29: 1794–9.
 50. Zhang S., Guo Y., Ma Y., Teng Y. Cytotoxin-associated gene-A seropositive virulent strains of *Helicobacter pylori* and atherosclerotic disease: a systematic review. *Chin Med J.* 2008; 121: 946–51.

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ, ЛИПИДНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ

© Сергей Григорьевич Щербак^{1, 3}, Дмитрий Александрович Вологжанин^{2, 3},
Евгений Владимирович Васильев³, Андрей Андреевич Смольяников²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Городская больница № 40. 197706, Санкт-Петербург, город Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. б

Контактная информация: Дмитрий Александрович Вологжанин — д.м.н., профессор кафедры военно-полевой терапии. E-mail: volog@bk.ru

Поступила: 15.02.2021

Одобрена: 17.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. Увеличение числа людей с избыточной массой тела и ожирением, наблюдаемое в последние десятилетия, явилось причиной углубленных исследований патогенеза этого состояния. Установлено, что ожирение сопровождается формированием воспалительного процесса слабой интенсивности в результате увеличения синтеза ряда провоспалительных медиаторов. Экспериментальные данные показали, что при этом некоторые из этих медиаторов способны оказывать мощное иммуномодулирующее действие, приводящее к развитию аутоиммунной патологии. В данной статье освещается роль ключевых участников липидного обмена в формировании иммунных реакций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жировая ткань; липиды; макрофаги; лимфоциты; полиненасыщенные жирные кислоты; адипокины.

ADIPOSE TISSUE, LIPID METABOLISM AND IMMUNE RESPONSE

© Sergey G. Shcherbak^{1, 3}, Dmitry A. Vologzhanin^{2, 3}, Evgeny V. Vasilyev³,
Andrey A. Smolyannikov²

¹ Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

³ City hospital № 40. 197706, Saint-Petersburg, city of Sestroretsk, st. Borisova, 9, lit. b

Contact information: Dmitry A. Vologzhanin — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Military-Field Therapy. E-mail: volog@bk.ru

Received: 15.02.2021

Revised: 17.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. The increase in the number of overweight and obese people observed in recent decades has led to in-depth studies of the pathogenesis of this condition. It was found that obesity is accompanied by the formation of a low-intensity inflammatory process as a result of an increase in the synthesis of a number of pro-inflammatory mediators. Experimental data have shown that some of these mediators can have a powerful immunomodulatory effect, leading to the development of autoimmune pathology. In this article there is discussed the role of key participants of lipid metabolism in the formation of immune responses.

KEY WORDS: adipose tissue; lipids; macrophages; lymphocytes; polyunsaturated fatty acids; adipokines.

ВВЕДЕНИЕ

Различные аспекты взаимодействия метаболизма и иммунной системы в последнее время вызывают всё больший интерес. Хоро-

шо известно, что эффективный иммунный ответ требует адекватной энергетической поддержки и оптимального обеспечения иммунонутриентами [14]. При этом, как показывают

результаты многочисленных исследований, значение имеет не только недостаточное, но и избыточное питание.

Известно, что жировая ткань играет ключевую роль в системной адаптации к изменениям в доступности питательных веществ. В течение долгого времени ее считали исключительно хранилищем липидов, используемых при дефиците энергии. Однако результаты исследований нескольких последних десятилетий показали, что жировая ткань функционирует как эндокринный орган, активно участвующий в регуляции как метаболизма, так и иммунного ответа. Предполагается, что ожирение является ключевым фактором развития и прогрессирования таких заболеваний, как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа и псориаз. При развитии ожирения происходят нарушения регуляторных процессов, и секреция адипокинов, как и их взаимодействие с иммунными клетками, может стать неконтролируемыми.

МАКРОФАГИ

Макрофаги, тучные клетки и нейтрофилы — три провоспалительные популяции клеток, которые накапливаются в жировой ткани при алиментарном ожирении. Увеличение количества нейтрофилов в жировой ткани наблюдается уже после нескольких дней диеты с высоким содержанием жира [37].

Предполагается, что при ожирении макрофаги белой жировой ткани у худых людей подвергаются «фенотипическому переключению» с противовоспалительного на провоспалительный фенотип «метаболически активных» макрофагов, сходных с классически активированными макрофагами M1. Эта популяция также секретирует провоспалительные цитокины, но отличается от M1-макрофагов по экспрессии генов, регулирующих липидный обмен [33].

Напротив, снижение общего потребления жиров усиливает иммунный ответ. При снижении в рационе здоровых мужчин уровня жиров с 30 до 25% энергетической ценности диеты в течение 11 недель пролиферация мононуклеарных клеток периферической крови, культивируемых с T- и B-клеточными митогенами, увеличилась в 2 раза [31]. А снижение потребления липидов с 36 до 27% энергетической ценности диеты в течение 6 месяцев также помимо увеличения пролиферации мононуклеаров периферической крови в ответ на конканавалин А сопровождалось усилением

секреции интерлейкина (IL)-1 и фактора некроза опухоли (TNF)- α *in vitro* [42].

ЛИМФОЦИТЫ

Количество липидов в лимфоцитах сравнительно небольшое, оно составляет менее 9% сухой массы клеток. Для лимфоцитов характерно низкое содержание холестерина (около 14%) и высокое — фосфолипидов (около 60%) [4]. На долю триглицеридов приходится около 20%. При этом отмечено, что состав жирных кислот в лимфоцитах характеризуется высокой степенью стабильности.

В фосфолипидах мононуклеарных клеток крови человека (смесь T-лимфоцитов, B-лимфоцитов и моноцитов в соотношении 70:20:10) содержится 6–10% линолевой и 15–20% арахидоновой кислот. Содержание n3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) существенно меньше: α -линоленовая кислота определяется редко, а содержание эйкозопентаеновой и докозаекаеновой кислот составляет 0,1–0,8 и 2–4% соответственно [63].

Функциональная состоятельность иммунокомпетентных клеток возможна только при условии адекватного липидного обмена. Например, отмечено, что уровень холестерина отражает прогрессирование инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). При этом гипохолестеринемия соответствует терминальным стадиям болезни [19]. У таких больных низкое содержание в периферической крови CD3⁺ и CD8⁺-лимфоцитов, тенденция к снижению CD4⁺-лимфоцитов и уменьшению продукции IL-2 имеет место на фоне снижения уровня холестерина [46].

У детей, получавших в течение 6 месяцев гипохолестериновую диету, также отмечено достоверное снижение уровней CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов, наблюдавшееся на фоне исходно нормального количества лимфоцитов [44]. В то же время гиперхолестеринемия легкой и умеренной степеней ассоциируется с повышением активности иммунной системы, выражающимся в увеличении числа T-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов. Эмпирически установлено, что «холестериновый» оптимум для иммунной системы находится в пределах 5,5–6,5 ммоль/л, то есть у верхней границы нормальных значений [2]. При ретроспективном анализе заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) у лиц с различным содержанием в крови липидов установлено, что люди с

более высокими уровнями холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) менее подвержены респираторным инфекциям. Кроме того, на фоне повышенного содержания холестерина течение ОРВИ было более легким [7].

Еще в середине XX века было показано, что повышенное поступление триглицеридов сопровождается снижением числа лимфоцитов периферической крови [3], а повышение уровня холестерина в сыворотке крови гематологических больных приводит к увеличению числа сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов в периферической крови. Было установлено, что на фоне гиперлипидемии наблюдается угнетение иммунитета с последующим его восстановлением после нормализации метаболических показателей [1, 3], а ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) даже в физиологических концентрациях способны ингибировать ряд функций лимфоцитов [6]. Эти наблюдения позволили сформулировать понятие «метаболическая иммунодепрессия» [1].

Экспериментально установлено, что на фоне гиперлипидемии, вызванной увеличением в рационе содержания холестерина, наблюдается снижение титра антител после иммунизации эритроцитами барана [32]. В висцеральной жировой ткани обнаружена особая популяция противовоспалительных В-клеток [61], синтезирующих IL-10, который, в свою очередь, сдерживает накопление провоспалительных макрофагов и CD8⁺-лимфоцитов в висцеральной жировой ткани, индуцированное диетой с высоким содержанием жира [47].

Но еще до описания резидентных регуляторных В-клеток в висцеральной и подкожной жировой ткани у худых людей была обнаружена популяция CD4⁺Foxp3⁺Treg-клеток. Оказалось, что доля этих клеток среди CD4⁺-лимфоцитов в висцеральной жировой ткани намного выше, чем в лимфоидных тканях, но при развитии ожирения их количество значимо снижается [21, 60]. Абляция Treg усугубляет воспаление жировой ткани и метаболическую дисфункцию, вызванные гипералиментацией [21], а абляция или опосредованное антителами истощение популяции CD8⁺-лимфоцитов, принимающих участие в провоспалительном ответе, напротив, уменьшает воспаление жировой ткани при ожирении [47].

Индукция Th17-лимфоцитов является еще одним механизмом, связующим ожирение и воспалительные и аутоиммунные заболевания.

Было установлено, что алиментарное ожирение сопровождается увеличением количества Th17-клеток, что создает условия для прогрессирования аутоиммунных заболеваний. В частности, показано, что у мышей с ожирением экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит протекает более тяжело [60].

НАСЫЩЕННЫЕ И ПОЛИНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Участие насыщенных жирных кислот в развитии воспаления жировой ткани при развитии ожирения связано с их способностью выступать в качестве лигандов для чувствительных к патогенам Toll-like рецепторов (TLR), особенно TLR2 и TLR4. Предполагается, что две основные кислоты, пальмитиновая и олеиновая, могут принимать участие в передаче сигнала через TLR4 в макрофагах *in vitro*, хотя это открытие и оспаривается из-за технических проблем исследования. Тем не менее у TLR4-дефицитных грызунов очень длительное кормление пищей, обогащенной насыщенными жирными кислотами, вызывает большее увеличение массы тела, чем у мышей с достаточным количеством TLR4. Несмотря на увеличение массы тела, мыши с нулевым TLR4 оказались относительно устойчивы к глюкозе и чувствительны к инсулину [54]. В качестве альтернативной гипотезы о лигировании TLR4 с помощью насыщенных жирных кислот рассматривается возможность дисрегуляции кишечной микробиоты, связанной с ожирением, что может привести к системному повышению уровня липополисахаридов, достаточному для запуска передачи сигналов через TLR [28].

Интерес к ПНЖК остается неизменно высоким уже несколько лет. Это связано с тем, что, во-первых, было установлено положительное влияние n-3 ПНЖК на течение ряда аутоиммунных заболеваний, а во-вторых, в экспериментальных моделях получены данные о снижении на фоне их применения частоты отдельных форм рака.

Показано, что добавление в рацион линейных мышей, являющихся моделями аутоиммунного заболевания человека, морских липидов снижает у грызунов тяжесть аутоиммунного процесса [9]. Несколько клинических исследований также продемонстрировали статистически значимые, но значительно более скромные противовоспалительные эффекты пищевых добавок из рыбьего жира при аутоиммунных заболеваниях человека, вклю-

чая ревматоидный артрит и системную красную волчанку [17].

Согласно рекомендациям педиатрической академии США (1985), потребление линолевой кислоты детьми должно составлять не менее 2,7% общей энергетической ценности суточного рациона. Для взрослого человека достаточным считается употребление 3–6 г/сутки линолевой кислоты. Учитывая ее высокое содержание в большинстве растительных масел, это не представляется сложным (она составляет 50–80% от жирных кислот, содержащихся в кукурузе, подсолнечном и соевом масле). Более того, не рекомендуется употреблять n-6 ПНЖК в количествах, превышающих уровень 7% от общей энергетической ценности рациона, поскольку нет достаточного количества информации относительно последствий такого питания. С другой стороны, потребление линолевой кислоты в количестве, обеспечивающем всего 1–2% общей энергетической ценности потребляемой пищи, не сопровождается появлением признаков недостаточности как биохимической, так и клинической [27]. Нормы потребления линоленовой кислоты являются еще более неопределенными. Считается, что ее потребление должно составлять 10–25% от количества линолевой кислоты.

Известно, что механизм действия, обосновывающий терапевтическое применение n-3 ПНЖК, связан, главным образом, с их влиянием на состояние системы эйкозаноидов. n-3 ПНЖК способны замещать n-6 ПНЖК в фосфолипидах мембран и, следовательно, являются конкурентными антагонистами арахидоновой кислоты — основного субстрата синтеза простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов в организме [59].

Арахидоновая кислота, образующаяся в результате метаболизма n-6 жирных кислот, является главным субстратом для синтеза простагландинов и лейкотриенов 2-й и 4-й серии, наиболее известными из которых являются простагландин E₂ (PGE₂) и лейкотриен В₄ (LTB₄). Конкуренция между n-3 ПНЖК и арахидоновой кислотой реализуется модификацией спектра простагландинов и лейкотриенов, в результате которого:

- снижается продукция метаболитов PGE₂, характеризующегося рядом провоспалительных эффектов, включающих в себя повышение проницаемости сосудов, лихорадку, развитие отека тканей и др.;
- снижается уровень тромбоксана А₂ — мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов;

- уменьшается образование LTB₄ — индуктора воспаления, в результате действия которого происходит увеличение сосудистой проницаемости и местного отека, усиливается хемотаксис лейкоцитов, увеличивается активность CD16⁺-лимфоцитов и продукция ряда цитокинов (TNFα, IL-1, IL-6, IL-2, IFNγ);
- повышается концентрация в плазме тромбоксана А₃ — слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов;
- повышается уровень содержания простаглицлина I₃, являющегося активным вазодилататором и подавляющего агрегацию тромбоцитов;
- повышается концентрация LTB₅ — слабого противовоспалительного агента и фактора хемотаксиса [16].

ПНЖК могут оказывать влияние на разные этапы иммунного ответа и при этом направленность их влияния бывает различной. Например, рыбий жир (и входящие в него как n-3, так и n-6 ПНЖК) способны угнетать хемотаксис и миграционную способность нейтрофилов и моноцитов, цитотоксичность макрофагов, активность натуральных киллеров [20, 43]. Установлено, что увеличение потребления линолевой кислоты (n-6) при общем увеличении потребления жира (с 22 до 28% общей калорийности пищи) приводит к угнетению активности НК-клеток у здоровых мужчин [10]. Однако имеются и другие данные, согласно которым избыток ПНЖК сопровождается усилением хемилюминисценции макрофагов, а скорость ответа при этом увеличивается в 4 раза [1]. Неоднозначность влияния ПНЖК на иммунореактивность во многом объясняется различными эффектами n-3 и n-6 жирных кислот. Доказано, что принципиальное значение имеет их соотношение в рационе [5].

ЛЕПТИН

Лептин (греч. *leptos* — тонкий) был открыт в 1994 году. Он представляет собой протеин, состоящий из 146 аминокислот [66], продуцируемый адипоцитами белой жировой ткани (white adipose tissue, WAT), локализованной в желудке, плаценте и, возможно, молочной железе.

Основная функция лептина связана с контролем массы тела [40]. Этот гормон способен поддерживать адекватный энергетический гомеостаз путем интеграции различных орексигенных и анорексигенных сигналов. Люди, страдающие ожирением, обычно вы-

рабатывают больше лептина, чем люди более стройные [40, 65]. В период голодания, сопровождающегося уменьшением количества жира в организме, происходит снижение уровня лептина, что в свою очередь приводит к снижению и общего расхода энергии с целью преимущественного обеспечения функционирования жизненно важных органов [8]. Считается, что влияние лептина на энергетический обмен опосредовано продукцией в гипоталамусе двух нейротрансмиттеров — нейропептида Y и проопиоминералокортикотропина, которые влияют на потребность человека в пище: первый ее увеличивает, а второй — снижает. Уровень циркулирующего лептина непосредственно отражает количество энергии, запасенной в жировой ткани, и пропорционален жировой массе тела как у животных, так и у людей.

Оказалось, что белая жировая ткань представляет собой не просто жировые отложения, а способна оказывать разностороннее влияние на гомеостаз, продуцируя более чем 50 цитокинов и других регуляторных молекул. Есть мнение, что адипоциты белой жировой ткани имеют общее эмбриональное происхождение с иммунными клетками, а изучение резидентных лимфоцитов, находящихся в этой жировой ткани, привело к предположению, что эта ткань могла иметь отношение к иммунной системе [58]. А обнаружение в ней незрелых кроветворных клеток позволяет высказать предположение о том, что она может быть местом формирования и созревания предшественников иммунных клеток [13].

Дефицит лептина и дефицит рецептора лептина характеризуются не только развитием тяжелого ожирения, но также и изменениями клеточного и гуморального иммунитета [39, 51]. Первые доказательства возможного участия лептина в модуляции иммунной системы получены в результате изучения его структуры и рецептора, принадлежащего суперсемейству цитокинов I класса [66], в которое входят такие длинноцепочечные спиральные цитокины, как IL-6, IL-11, IL-12, LIF, G-CSF, CNTF и онкостатин M [22]. Рецепторы лептина (несколько изоформ, различающихся по длине их цитоплазматических областей) также демонстрируют структурное сходство с семейством рецепторов цитокинов I класса [57] и подобно другим рецепторам этого класса не обладают внутренней активностью тирозинкиназы, а требуют активации рецептор-ассоциированных Janus-киназ [51].

Влияние лептина на иммунную систему затрагивает системы моноцитов/макрофагов,

нейтрофильных гранулоцитов, базофилов, эозинофилов, NK- и дендритных клеток [41]. Воздействуя на моноциты, лептин усиливает их фагоцитарную функцию посредством активации фосфолипазы, экспрессию молекул адгезии и секрецию провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-6 и IL-12 [38]. Исследования, проведенные на грызунах с генетическими аномалиями рецепторов лептина, выявили связанные с ожирением нарушения фагоцитоза и экспрессии провоспалительных цитокинов как *in vivo*, так и *in vitro*, тогда как экзогенный лептин активировал как фагоцитоз, так и выработку цитокинов [36]. Кроме того, у мышей с дефицитом лептина и ожирением были обнаружены фенотипические нарушения в макрофагах.

Дефицит лептина увеличивает восприимчивость к инфекционным и воспалительным стимулам и связан с нарушением регуляции продукции цитокинов. Лептин стимулирует пролиферацию циркулирующих моноцитов человека *in vitro* и усиливает экспрессию маркеров активации, таких как CD25, CD38, CD69 и CD71. В то же время, еще больше он увеличивает экспрессию других маркеров активации (таких как HLA-DR, CD11b и CD11c), уже присутствующих на поверхности неактивированных моноцитов [64].

Обнаружено, что и полиморфноядерные нейтрофилы человека экспрессируют рецептор лептина как *in vitro*, так и *in vivo* [64]. При этом нейтрофилы экспрессируют только короткую форму рецептора лептина, которой достаточно для передачи сигнала внутрь клетки, усиливая экспрессию CD11b и предотвращая апоптоз [15, 64]. Следовательно, лептин, по-видимому, функционирует как цитокин, необходимый для выживания нейтрофильных гранулоцитов, подобно Г-КСФ. Установлено, что лептин стимулирует хемотаксис нейтрофилов и высвобождение кислородных радикалов (таких как супероксид-анион и перекись водорода) [15].

Лептин способен усиливать экспрессию на клеточной поверхности эозинофилов молекул адгезии ICAM-1 и CD18, но при этом подавляет экспрессию ICAM-3 и L-селектина. Он может также стимулировать хемотаксис эозинофилов и индуцировать высвобождение воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6, а также IL-8 [58]. Было обнаружено, что лептин принимает участие в регуляции апоптоза эозинофилов. Таким образом, для эозинофилов лептин также, по-видимому, является фактором их выживания.

Наконец, лептин стимулирует миграцию, дегрануляцию и синтез цитокинов базофилами человека, что может усиливать аллергическое воспаление [55]. Более того, было обнаружено, что дефицит лептина «сдвигает» тучные клетки в сторону противовоспалительного действия и защищает мышей от ожирения и диабета путем поляризации макрофагов M2.

Лептин участвует в развитии, дифференцировке, пролиферации, активации и цитотоксичности натуральных киллеров (NK-клеток) [58], которые экспрессируют как длинные, так и короткие формы рецепторов лептина. Кроме того, лептин увеличивает экспрессию генов IL-2 и перфорина на уровнях транскрипции в NK-клетках, усиливает как развитие, так и активацию NK-клеток, увеличивая IL-12 и снижая экспрессию IL-15 [35].

Индукция активации T-клеток и изменение паттерна цитокинов, лептин способствует девиации иммунного ответа в направлении Th1-типа. Напротив, соблюдение поста приводит к уменьшению уровня лептина в крови, что сопровождается снижением реактивности CD4⁺-лимфоцитов и повышением секреции IL-4 [24].

Было показано, что лептин дозозависимым образом увеличивает пролиферацию CD4⁺-лимфоцитов в смешанной культуре, но его эффекты на CD4⁺-лимфоциты различны: с одной стороны, он стимулирует пролиферацию и секрецию IL-2 наивными T-клетками (CD45RA), с другой стороны — способствует переключению Th1-иммунного ответа за счет увеличения секреции интерферона IFN γ и TNF α на T-клетках памяти (CD45RO) [39].

Активация T-клеток индуцирует экспрессию длинной изоформы рецепторов лептина, которая заметно выше в CD4⁺-лимфоцитах периферической крови, чем в CD8⁺-клетках. Лептин также способствует экспрессии CD4⁺-лимфоцитами таких молекул адгезии, как VLA-2 (CD49b) и ICAM-1 (CD54) [41], а также экспрессии маркеров ранней (CD69) и поздней (CD25; CD71) активации.

Воздействуя на T-клетки памяти, лептин способствует переключению иммунного ответа в сторону Th1/Th17-клеток путем увеличения секреции IFN β и TNF α , продукции IgG2a B-клетками. Таким образом, передача сигналов рецептора лептина в T-клетках необходима для дифференцировки Th17 [49]. Дефицит рецептора лептина приводит к нарушению дифференцировки CD4⁺T-клеток в направлении фенотипа Th17 и снижению

ответа Th17-лимфоцитами, что связано с неэффективной активацией сигнального преобразователя и активатора транскрипции и его нижестоящих мишеней.

В отличие от макрофагов и T-клеток, о влиянии лептина на B-клетки известно мало. Однако лептин, по-видимому, играет центральную роль и в модуляции B-лимфоцитов [23]. Отмечено, что лептин действует как провоспалительный цитокин — уровень его увеличивается в результате воздействия ряда воспалительных стимулов, включая IL-1, IL-6, липополисахариды и др. Установлено, что дефицитные по лептину мыши оказываются менее склонными к развитию у них воспалительных заболеваний (экспериментально индуцированный колит, аутоиммунный энцефаломиелит, сахарный диабет 1-го типа, экспериментально индуцированный гепатит), независимо от того, вовлекается в процесс врожденный или приобретенный иммунитет [48].

Есть предположение, что вместе с другими нейроэндокринными факторами лептин оказывает влияние на течение аутоиммунных заболеваний, однако пока неясно: играет он защитную роль или наносит вред? Исследования показали, что при ревматоидном артрите уровень лептина или повышен, или не отличается от его уровня у здоровых лиц [48], а при остеоартрите увеличена продукция лептина пораженным хрящом. Есть данные, что введение экзогенного лептина приводит к увеличению продукции в хрящевой ткани у крыс трансформирующего ростового фактора бета (TGF β 1). Это обстоятельство позволяет предположить, что у лиц с ожирением высокий уровень лептина может защищать хрящевую ткань от дегенерации. У дефицитных по лептину мышей отмечено менее тяжелое течение экспериментального артрита, но более длительное разрешение воспалительного процесса. У обычных мышей лептин также снижает тяжесть септического артрита [11]. Провоспалительное действие лептина на хрящевую ткань подтверждает и тот факт, что остеоартрит чаще развивается у женщин, характеризующихся, по сравнению с мужчинами, более высокими уровнями лептина [48].

АДИПОНЕКТИН

Адипонектин (GBP28; apM1; Acrp30; AdipoQ) также в основном продуцируется белой жировой тканью. Он имеет структурное сходство с коллагеном и C1q-компонентом

комплемента и в различных молекулярных формах циркулирует в крови в относительно больших количествах [30]. В настоящее время известно два рецептора адипонектина. Один из них, AdipoR1, локализован преимущественно в скелетных мышцах, другой, AdipoR2 — в печени. Трансдукция адипонектином сигнала через эти рецепторы приводит к активации ряда протеинкиназ и других сигнальных молекул.

Несмотря на то что адипонектин был открыт практически одновременно с лептином, его роль в развитии ожирения стала проявляться только в последнее время. Адипонектин усиливает окисление жирных кислот и снижает синтез глюкозы в печени. Абляция гена адипонектина у мышей, получающих обычное питание, не имеет никаких драматических последствий, но если они начинают получать диету с высоким содержанием жиров, то это приводит к развитию тяжелой инсулинорезистентности и накоплению липидов в мышечной ткани. У пациентов с ожирением уровень адипонектина в крови имеет тенденцию к снижению и возрастает при уменьшении массы тела [30].

Адипонектин регулирует поляризацию макрофагов путем подавления активации макрофагов M1 и индукции пролиферации макрофагов M2. Он ингибирует секрецию некоторых провоспалительных цитокинов, таких как TNF α и IL-6, и индуцирует продукцию моноцитами, макрофагами и дендритными клетками таких важных противовоспалительных факторов, как IL-10 и IL-1RA [34, 62]. Адипонектин способен стимулировать созревание и активацию дендритных клеток, усиливая выработку провоспалительных цитокинов, а обработанные адипонектином дендритные клетки способны стимулировать как Th1, так и Th17-иммунные ответы [29]. Было обнаружено, что CD4⁺-лимфоциты, обработанные *in vitro* адипонектином, усиливают экспрессию мРНК IFN γ и IL-6, что позволяет предположить способность адипонектина индуцировать провоспалительные функции в изолированных Т-клетках [18].

Интересно, что при своей протективной роли при ожирении и сосудистых заболеваниях, в тканях суставов адипонектин оказывает провоспалительное действие. В сыворотке пациентов с ревматоидным артритом уровень адипонектина выше, чем у здоровых лиц, а в синовиальной жидкости даже выше, чем у пациентов с остеоартритом [52]. Высокий

уровень адипонектина обнаруживают также у пациентов с системной красной волчанкой. Примечательно, что среди таких больных пациенты с инсулинорезистентностью характеризуются более низкими уровнями адипонектина [50].

РЕЗИСТИН

Резистин представляет собой димерный протеин, получивший свое название благодаря способности индуцировать инсулинорезистентность. Он принадлежит к группе FIZZ-молекул (found in inflammatory zones — обнаруженных в зоне воспаления), известной также как REMLs (resistin-like molecules — молекулы, подобные резистину). Известно, что данный протеин обнаруживается в адипоцитах, макрофагах и некоторых других типах клеток. Из-за своей видоспецифичности резистин считается особенно интересным провоспалительным адипокином: у грызунов он вырабатывается адипоцитами, а у людей — преимущественно макрофагами [53].

Как и в случае с лептином, роль резистина в усилении воспаления жировой ткани обусловлена, вероятно, его способностью стимулировать выработку IL-6 и TNF α макрофагами [12]. Избыточная экспрессия резистина в адипоцитах приводит к повышенной секреции моноцитарного хемоаттрактантного белка MCP-1, который участвует в процессе формирования резистентности к инсулину, метаболизме глюкозы и липидов [25].

Резистин способен связываться с TLR-4, экспрессируемом на лейкоцитах человека, и индуцировать секрецию таких провоспалительных цитокинов, как IL-12, IL-6 и IL-1 β , которые в свою очередь стимулируют его продукцию [56]. Кроме того, резистин может индуцировать экспансию регуляторных Т-клеток, что подтверждается дозозависимым увеличением как Foxp3, так и экспрессии мРНК в культуре мононуклеаров.

Есть данные о возможном участии резистина в развитии ревматоидного артрита: у пациентов с данной патологией он обнаружен как в плазме, так и в синовиальной жидкости. Введение резистина в суставы мышей приводит к развитию лейкоцитарной инфильтрации синовиальных тканей и их гипертрофии. Между тем, у пациентов с ревматоидным артритом уровень резистина в плазме не отличается от аналогичного показателя здоровых лиц, хотя, по некоторым данным, в синовиальной жидкости его больше, чем в сыворотке [12].

ВИСФАТИН

Первоначально висфатин был выделен из ДНК лимфоцитов периферической крови человека и считался фактором роста для предшественников В-лимфоцитов, в связи с чем был назван pre-B-colony enhancing factor или PBEF. В основном он вырабатывается в висцеральной жировой ткани, а его уровни в плазме пропорциональны количеству висцерального жира. мРНК висфатина увеличивается при дифференцировке адипоцитов, а синтез этого адипокина регулируется многими факторами, включая глюкокортикоиды, TNF α , IL-6 и гормон роста [26].

Экспрессия висфатина увеличивается в нейтрофилах, полученных от септических пациентов, где он участвует в ингибировании апоптоза через каспазу-3 и -8. А. Moschen и соавт. также показали, что стимуляция мононуклеаров периферической крови рекомбинантным висфатином способна индуцировать выработку как про-, так и противовоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-1Ra, IL-10 и TNF α , и значительно увеличивает продукцию IL-6 в зависимости от дозы. Висфатин также может индуцировать экспрессию моноцитами костимулирующих молекул CD80, CD40 и ICAM (CD54), что, в свою очередь, приводит к активации Т-клеток, а также способно значительно усиливать опосредованный рецептором маннозы фагоцитоз [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязь питания и состояния иммунной системы в настоящее время не вызывает сомнений. Очевидно, что нарушения питания влекут за собой нарушения со стороны иммунной системы, поскольку все процессы, протекающие в ней, требуют адекватного метаболического обеспечения. Безусловно, самой распространенной причиной иммунной недостаточности является недостаточность питания. Однако, как демонстрируют результаты многочисленных исследований, избыточное питание также сопровождается рядом нарушений со стороны иммунной системы. Открытие тесной связи между адипоцитами и иммунными клетками произвело революцию в понимании роли жировой ткани в физиологических и патологических процессах. Получены убедительные доказательства того, что ожирение представляет собой низкоинтенсивное воспалительное состояние, и есть уверенность, что дальнейшее изучение роли

жировой ткани в модуляции иммунитета и воспаления позволит найти новые подходы к лечению метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Медицина; 1983.
2. Доценко В.А., Литвинова Е.В., Зубцов Ю.Н. Диетическое питание. Справочник. СПб. Нева; М. Олма-Пресс; 2002.
3. Немировский В.С., Остроумова М.Н., Благосклонная Я.В. и др. Улучшение функционально-метаболических показателей мононуклеарных клеток под влиянием мисклерона. *Вопр. онкологии*. 1978; 24(4): 65–8.
4. Робинсон М.В., Топоркова Л.Б., Труфакин В.А. Морфология и метаболизм лимфоцитов. Новосибирск: Наука; 1986.
5. Хайров Х.С. Экспериментальное изучение влияния жирового компонента рациона на некоторые реакции и структуру иммунокомпетентных органов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1988.
6. Халтаев Н.Г. Ассоциация холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности с потреблением пищевых веществ у мужчин 40–59 лет в СССР и США. Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз: Материалы симпозиума. 1983; 284–92.
7. Юпатов Г.И., Доценко Э.А., Чиркин А.А. Взаимосвязь уровня холестерина, липопротеидов и иммунитета к острым респираторным вирусным инфекциям. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2003; 2: 28–35.
8. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C. et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996; 382: 250–2.
9. Badalamenti S., Salerno F., Lorenzano E. et al. Renal effects of dietary fish oil supplementation with fish oil in cyclosporine-treated liver transplant recipients. *Hepatology*. 1995(22): 1695–1701.
10. Barone J., Hebert J.R., Reddy M.M. Dietary fat and natural killer cell activity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989; 50: 861–7.
11. Bernotiene E. The role of leptin in innate and adaptive immune response. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8(5): 217–26.
12. Bokarewa M. Resistin, an adipokine with potent pro-inflammatory properties. *J. Immunol.* 2005; 174(9): 5789–95.
13. Busso N., So A., Chobaz-Peclat V. et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J. Immunol.* 2002; 168: 875–82.
14. Buttgerit F., Burmester G.R., Brand M.D. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. *Immunol. Today*. 2000; (21): 192–9.

15. Caldefie-Chezet F., Poulin A., Vasson M.P. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic. Res.* 2003; 37: 809–14.
16. Calder P.C. Polysaturated fatty acids and inflammation. *Biochem. Soc. Trans.* 2005; 33(2): 423–7.
17. Caughey G.E., Montzioris E., Gibson R.A. et al. The effect on human tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or from fish oil. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 63: 116–22.
18. Cheng X., Folco E.J., Shimizu K., Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4⁺T cells. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 36896–904.
19. Ducobu J., Payen M.C. *J. Lipids and AIDS. Rev. Med. Brux.* 2000; 21(1): 11–7.
20. Ferrante A., Goh D., Harvey D.P. et al. Neutrophil migration inhibitory properties of polyunsaturated fatty acids. The role of fatty acid structure, metabolism and possible second messenger systems. *J. Clin. Invest.* 1994; 93(3): 1063–70.
21. Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D. et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat. Med.* 2009; 15(8): 930–9.
22. Flier J.S. The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell.* 1995; 80: 15–8.
23. Frasca D., Ferracci F., Diaz A. et al. Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2016; 24: 615–25.
24. Fraser D.A. Decreased CD4⁺lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin. Rheumatol.* 1999; 18(5): 394–401.
25. Fu Y., Luo L., Luo N., Garvey W.T. Proinflammatory cytokine production and insulin sensitivity regulated by overexpression of resistin in 3T3-L1 adipocytes. *Nutr. Metab. Lond.* 2006; 3.
26. Fukuhara A. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005; 307(5708): 426–30.
27. Holman R.T. Biological activities of and requirements for polyunsaturated acids. *Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids*. Pergamon Press, New York. 1970; 9: 607–82.
28. Jin C., Flavell R.A. Innate sensors of pathogen and stress: linking inflammation to obesity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132(2): 287–94.
29. Jung M.Y., Kim H.S., Hong H.J. et al. Adiponectin induces dendritic cell activation via PLC/JNK/NF- κ B pathways, leading to Th1 and Th17 polarization. *J. Immunol.* 2012; 188: 2592–2601.
30. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 2005; 26(3): 439–51.
31. Kelley D.S., Dougherty R.M., Branch L.B. et al. Concentration of dietary n-6 polyunsaturated fatty acids and human immune status. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1992; 62: 240–4.
32. Kos W.S., Loria R.M., Snodgrass M.J. et al. Inhibition of host resistance by nutritional hypercholesterolemia. *Infect. Immunity.* 1979; 26(2): 658–61.
33. Kratz M., Coats B.R., Hisert K.B. et al. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab.* 2014; 20(4): 614–25.
34. Kumada M., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation.* 2004; 109(17): 2046–9.
35. La C.A. The weight of leptin in immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4: 371–9.
36. Lee F.Y., Li Y., Yang E.K., Yang S.Q. et al. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese mice. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: 386–94.
37. Liu Y., Yu Y., Matarese G., La Cava A. Cutting edge: fasting-induced hypoleptinemia expands functional regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 2012; 188: 2070–3.
38. Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z. et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J.* 1998; 12: 57–65.
39. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature.* 1998; 394: 897–901.
40. Maffei M., Fei H., Lee G.H. et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1995; 92: 6957–60.
41. Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S. Leptin in immunology. *J. Immunol.* 2005; 174(6): 3137–42.
42. Meydani S.N., Lichtenstein A.H., Cornwall S. et al. Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived n-3 fatty acid enrichment. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 105–13.
43. Molvig J., Pociot F., Worsaae H. et al. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids decreases mononuclear cell proliferation and interleukin-1 β content but not monokine secretion in healthy and insulin-dependent diabetic individuals. *Scan. J. Immunol.* 1991; 34: 399–410.
44. Monero L.A., Sarria A., Lazaro A. et al. Lymphocyte T subset counts in children with hypercholesterolemia receiving dietary therapy. *Ann. Nutr. Metab.* 1998; 42(5): 261–5.
45. Moschen A.R. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007; 178(3): 1748–58.
46. Muldoon M.F., Marsland A., Flory J.D. et al. Immune system differences in men with hypo- and hypercholesterolemia. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997; 84(2): 145–9.

47. Nishimura S., Manabe I., Takaki S. et al. Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation. *Cell Metab.* 2013; 18: 759–66.
48. Otero M. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65(9): 1198–1201.
49. Reis B.S., Lee K., Fanok M.H. et al. Leptin receptor signaling in T cells is required for Th17 differentiation. *J. Immunol.* 2015; 194: 5253–60.
50. Sada K.E. Altered levels of adipocytokines association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2006; 33(8): 1545–52.
51. Sanchez-Margalet V., Martin-Romero C. Human leptin signaling in human peripheral blood mononuclear cells: activation of the JAK-STAT pathway. *Cell. Immunol.* 2001; 211: 30–6.
52. Schaffler A. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA.* 2003; 290(13): 1709–10.
53. Schwartz D.R., Lazar M.A. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011; 22(7): 259–65.
54. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116(11): 3015–25.
55. Suzukawa M., Nagase H., Ogahara I. et al. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation, and cytokine synthesis of human basophils. *J. Immunol.* 2011; 186: 5254–60.
56. Tarkowski A., Bjersing J., Shestakov A., Bokarewa M.I. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J. Cell. Mol. Med.* 2010; 14: 1419–31.
57. Tartaglia L.A. The leptin receptor. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 6093–6.
58. Tian Z., Sun R., Wei H., Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 298: 297–302.
59. Weber P.C., Fischer S., C. von Schaky. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid and eicosanoids formation in man. Health effects of polyunsaturated fatty acid in seafood's. Academic press. 1986: 227–38.
60. Winer D.A., Winer S., Shen L. et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat. Med.* 2011; 17: 610–7.
61. Wu L., Parekh V.V., Hsiao J. et al. Spleen supports a pool of innate-like B cells in white adipose tissue that protects against obesity-associated insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(43): 4638–47.
62. Yamaguchi N., Argueta J.G., Masuhiro Y. et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. *FEBS Lett.* 2005; 579(30): 6821–6.
63. Yaqoob P., Pala H.S., Cortina-Borja M. et al. Encapsulated fish oil enriched in tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30(3): 260–74.
64. Zarkesh-Esfahani H., Pockley A.G., Wu Z. et al. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNFalpha. *J. Immunol.* 2004; 172: 1809–14.
65. Zavalza-Gomez A.B., Naya-Prado R., Rincon-Sanchez A.R., MoraMartinez J.M. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 80: 8–15.
66. Zhang F., Basinski M.B. et al. Crystal structure of the obese protein leptin E100. *Nature.* 1997; 387: 206–9.

REFERENCES

- Dil'man V.M. Endokrinologicheskaya onkologiya. [Endocrinological Oncology]. *Meditsina Publ.*; 1983. (in Russian)
- Dotsenko V.A., Litvinova Ye.V., Zubtsov Yu.N. Diyeticheskoye pitaniye. [Diet food]. *Spravochnik. Sankt-Peterburg: Neva Publ.; Moskva: Olma-Press Publ.*; 2002. (in Russian)
- Nemirovskiy V.S., Ostroumova M.N., Blagosklonnaya Ya.V. i dr. Uluchsheniye funktsional'no-metabolicheskikh pokazateley mononuklearnykh kletok pod vliyaniyem misklerona. [Improvement of functional and metabolic parameters of mononuclear cells under the influence of miskleron]. *Vopr. onkologii.* 1978; 24(4): 65–8. (in Russian)
- Robinson M.V., Toporkova L.B., Trufakin V.A. Morfologiya i metabolizm limfotsitov. [Morphology and metabolism of lymphocytes]. *Novosibirsk: Nauka Publ.*; 1986. (in Russian)
- Khayrov Kh.S. Eksperimental'noye izucheniye vliyaniya zhirovogo komponenta ratsiona na nekotoryye reaktsii i strukturu immunokompetentnykh organov. [Experimental study of the influence of the fatty component of the diet on some reactions and the structure of immunocompetent organs]. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva;* 1988. (in Russian)
- Khaltayev N.G. Assotsiatsiya kholesterina lipoproteidov vysokoy i nizkoy plotnosti s potrebleniyem pishchevykh veshchestv u muzhchin 40–59 let v SSSR i SSHA. [Association of high and low density lipoprotein cholesterol with the consumption of nutrients in men 40–59 years old in the USSR and the USA]. *Lipoproteidy vysokoy plotnosti i ateroskleroz: Materialy simpoz.* 1983: 284–92. (in Russian)
- Yupatov G.I., Dotsenko E.A., Chirkin A.A. Vzaimosvyaz' urovnya kholesterina, lipoproteidov i immuniteta k ostrym respiratornym virusnym infektsiyam. [The relationship between cholesterol, lipoprotein levels and immunity to acute respiratory viral infections].

- Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2003; 2: 28–35. (in Russian)
8. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C. et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996; 382: 250–2.
 9. Badalamenti S., Salerno F., Lorenzano E. et al. Renal effects of dietary fish oil supplementation with fish oil in cyclosporine-treated liver transplant recipients. *Hepatology*. 1995(22): 1695–1701.
 10. Barone J., Hebert J.R. and Reddy M.M. Dietary fat and natural killer cell activity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989; 50: 861–7.
 11. Bernotiene E. The role of leptin in innate and adaptive immune response. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8(5): 217–26.
 12. Bokarewa M. Resistin, an adipokine with potent pro-inflammatory properties. *J. Immunol.* 2005; 174(9): 5789–95.
 13. Busso N., So A., Chobaz-Peclat V. et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J. Immunol.* 2002; 168: 875–82.
 14. Buttgereit F., Burmester G.R., Brand M.D. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. *Immunol. Today*. 2000; (21): 192–9.
 15. Caldefie-Chezet F., Poulin A., Vasson M.P. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic. Res.* 2003; 37: 809–14.
 16. Calder P.C. Polysaturated fatty acids and inflammation. *Biochem. Soc. Trans.* 2005; 33(2): 423–7.
 17. Caughey G.E., Montzioris E., Gibson R.A. et al. The effect on human tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or from fish oil. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 63: 116–22.
 18. Cheng X., Folco E.J., Shimizu K., Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+T cells. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 36896–904.
 19. Ducobu J., Payen M.C. J. Lipids and AIDS. *Rev. Med. Brux.* 2000; 21(1): 11–7.
 20. Ferrante A., Goh D., Harvey D.P. et al. Neutrophil migration inhibitory properties of polyunsaturated fatty acids. The role of fatty acid structure, metabolism and possible second messenger systems. *J. Clin. Invest.* 1994; 93(3): 1063–70.
 21. Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D. et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat. Med.* 2009; 15(8): 930–9.
 22. Flier J.S. The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell*. 1995; 80: 15–8.
 23. Frasca D., Ferracci F., Diaz A. et al. Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2016; 24: 615–25.
 24. Fraser D.A. Decreased CD4⁺lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin. Rheumatol.* 1999; 18(5): 394–401.
 25. Fu Y., Luo L., Luo N., Garvey W.T. Proinflammatory cytokine production and insulin sensitivity regulated by overexpression of resistin in 3T3-L1 adipocytes. *Nutr. Metab. Lond.* 2006: 3.
 26. Fukuhara A. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307(5708): 426–30.
 27. Holman R.T. Biological activities of and requirements for polyunsaturated acids. *Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids*. Pergamon Press, New York. 1970; 9: 607–82.
 28. Jin C., Flavell R.A. Innate sensors of pathogen and stress: linking inflammation to obesity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132(2): 287–94.
 29. Jung M.Y., Kim H.S., Hong H.J. et al. Adiponectin induces dendritic cell activation via PLC/JNK/NF-B pathways, leading to Th1 and Th17 polarization. *J. Immunol.* 2012; 188: 2592–2601.
 30. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 2005; 26(3): 439–51.
 31. Kelley D.S., Dougherty R.M., Branch L.B. et al. Concentration of dietary n-6 polyunsaturated fatty acids and human immune status. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1992; 62: 240–4.
 32. Kos W.S., Loria R.M., Snodgrass M.J. et al. Inhibition of host resistance by nutritional hypercholesterolemia. *Infect. Immunity*. 1979; 26(2): 658–61.
 33. Kratz M., Coats B.R., Hisert K.B. et al. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab.* 2014; 20(4): 614–25.
 34. Kumada M., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*. 2004; 109(17): 2046–9.
 35. La C.A. The weight of leptin in immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4: 371–9.
 36. Lee F.Y., Li Y., Yang E.K., Yang S.Q. et al. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese mice. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: 386–94.
 37. Liu Y., Yu Y., Matarese G., La Cava A. Cutting edge: fasting-induced hypoleptinemia expands functional regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 2012; 188: 2070–3.
 38. Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z. et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J.* 1998; 12: 57–65.
 39. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998; 394: 897–901.
 40. Maffei M., Fei H., Lee G.H. et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1995; 92: 6957–60.

41. Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S. Leptin in immunology. *J. Immunol.* 2005; 174(6): 3137–42.
42. Meydani S.N., Lichtenstein A.H., Cornwall S. et al. Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived n-3 fatty acid enrichment. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 105–13.
43. Molvig J., Pociot F., Worssaae H. et al. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids decreases mononuclear cell proliferation and interleukin-1 β content but not monokine secretion in healthy and insulin-dependent diabetic individuals. *Scan. J. Immunol.* 1991; 34: 399–410.
44. Monero L.A., Sarria A., Lazaro A. et al. Lymphocyte T subset counts in children with hypercholesterolemia receiving dietary therapy *Ann. Nutr. Metab.* 1998; 42(5): 261–5.
45. Moschen A.R. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007; 178(3): 1748–58.
46. Muldoon M.F., Marsland A., Flory J.D. et al. Immune system differences in men with hypo- and hypercholesterolemia. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997; 84(2): 145–9.
47. Nishimura S., Manabe I., Takaki S. et al. Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation. *Cell Metab.* 2013; 18: 759–66.
48. Otero M. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65(9): 1198–1201.
49. Reis B.S., Lee K., Fanok M.H. et al. Leptin receptor signaling in T cells is required for Th17 differentiation. *J. Immunol.* 2015; 194: 5253–60.
50. Sada K.E. Altered levels of adipocytokines association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2006; 33(8): 1545–52.
51. Sanchez-Margalet V., Martin-Romero C. Human leptin signaling in human peripheral blood mononuclear cells: activation of the JAK-STAT pathway. *Cell. Immunol.* 2001; 211: 30–6.
52. Schaffler A. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA.* 2003; 290(13): 1709–10.
53. Schwartz D.R., Lazar M.A. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011; 22(7): 259–65.
54. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116(11): 3015–25.
55. Suzukawa M., Nagase H., Ogahara I. et al. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation, and cytokine synthesis of human basophils. *J. Immunol.* 2011; 186: 5254–60.
56. Tarkowski A., Bjersing J., Shestakov A., Bokarewa M.I. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J. Cell. Mol. Med.* 2010; 14: 1419–31.
57. Tartaglia L.A. The leptin receptor. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 6093–6.
58. Tian Z., Sun R., Wei H., Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 298: 297–302.
59. Weber P.C., Fischer S., C. von Schacky. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid and eicosanoids formation in man. Health effects of polyunsaturated fatty acid in seafood's. Academic press. 1986: 227–38.
60. Winer D.A., Winer S., Shen L. et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat. Med.* 2011; 17: 610–7.
61. Wu L., Parekh V.V., Hsiao J. et al. Spleen supports a pool of innate-like B cells in white adipose tissue that protects against obesity-associated insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(43): 4638–47.
62. Yamaguchi N., Argueta J.G., Masuhiro Y. et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. *FEBS Lett.* 2005; 579(30): 6821–6.
63. Yaqoob P., Pala H.S., Cortina-Borja M. et al. Encapsulated fish oil enriched in tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30(3): 260–74.
64. Zarkesh-Esfahani H., Pockley A.G., Wu Z. et al. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF α . *J. Immunol.* 2004; 172: 1809–14.
65. Zavalza-Gomez A.B., Naya-Prado R., Rincon-Sanchez A.R., MoraMartinez J.M. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 80: 8–15.
66. Zhang F., Basinski M.B. et al. Crystal structure of the obese protein leptinE100. *Nature.* 1997; 387: 206–9.

МОДИФИКАЦИЯ СТИЛЯ ЖИЗНИ: ЗНАЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© *Маргарита Михайловна Гурова*^{1, 2, 3}

¹ Лаборатория «Медико-социальные проблемы в педиатрии», Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Клинико-диагностический центр для детей. 192289, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, к. 2

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Маргарита Михайловна Гурова — д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделением абдоминальной патологии с эндоскопией и функциональной диагностикой. E-mail: itely@mail.ru (mailto: itely@mail.ru) ORCID 0000-0002-2666-4759

Поступила: 20.05.2020

Одобрена: 17.08.2021

Принята к печати: 17.09.2021

РЕЗЮМЕ. В статье отражены современные представления о возможностях профилактических мероприятий как важной составной части межнациональной программы по борьбе с ожирением у детей. Смещение акцента на планомерное формирование здоровых привычек на протяжении всей жизни ребенка с их переносом во взрослую жизнь может быть наиболее перспективным методом для преодоления глобальной эпидемии ожирения. Изменение стиля жизни, где ведущая роль отводится семье, предполагает создание окружающей среды, направленной на повышение физической активности и изменение характера питания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; стиль жизни; пищевое поведение; дети.

LIFESTYLE MODIFICATION: IMPORTANCE AND POSSIBILITIES OF CORRECTION IN CHILDREN WITH OBESITY (LITERATURE REVIEW)

© *Margarita M. Gurova*^{1, 2, 3}

¹ Laboratory “Medical and social problems in pediatrics”, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Clinical diagnostic center for children. 192289, Saint-Petersburg, st. Oleko Dundycha, 36, building 2

³ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Margarita M. Gurova — MD, DSc, Leading Researcher, Head of the Department of Abdominal Pathology with Endoscopy and Functional Diagnostics. E-mail: itely@mail.ru (mailto: itely@mail.ru). ORCID 0000-0002-2666-4759

Received: 20.05.2020

Revised: 17.08.2021

Accepted: 17.09.2021

SUMMARY. The article reflects modern ideas about the possibilities of preventive measures as an important component of an international program fighting childhood obesity. A shift in efforts towards the systematic formation of healthy habits throughout a child's life with their transfer to adulthood may be the most promising method for overcoming the global obesity epidemic. Changing the lifestyle, where the leading role is given to the family, involves creating an environment aimed at increasing physical activity and changing the nature of nutrition.

KEY WORDS: obesity; life style; eating behavior; children.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема детского ожирения наглядно показывает слабость традиционных профилактических подходов, основанных только на методах укрепления здоровья [8, 42]. Незначительные успехи в претворении намеченной правительством США цели — снижение веса среди взрослого населения к 2010 году на 15% — свидетельствует о необходимости профилактики ожирения с раннего детства и даже до рождения ребенка [42, 50]. Смещение акцента на планомерное формирование здоровых привычек на протяжении детского возраста с их переносом во взрослую жизнь может быть наиболее перспективным методом для преодоления глобальной эпидемии ожирения [6, 22, 57]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (США), повышение количества детей с ожирением опосредуется не столько за счет структурных изменений наследственного материала, сколько в результате изменения выраженности экспрессии генов, где ведущая роль принадлежит эпигенетическим факторам [42]. При этом вклад воздействия окружающей среды в развитие ожирения может достигать до 70% [1, 42]. Это открывает перспективы в целенаправленном изменении социальных, экономических и экологических факторов, определяющих образ жизни людей [4, 20].

ЦЕЛЬ

На основании анализа литературы показать значение возможности изменения стиля жизни для профилактики ожирения в детском возрасте.

МЕТОДЫ

С помощью баз PubMed и ключевых слов «ожирение», «педиатрия», «дети», «стиль жизни», «пищевое поведение» было найдено более 35 тыс. результатов. Для анализа отобрано 59 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно эпидемиологическим исследованиям ощутимый рост числа людей с ожирением зафиксирован с 80–90-х годов прошлого столетия одновременно с ускорением научно-технического прогресса, темпов жизни и ростом материального благополучия. Изменение условий существования способствова-

ло нарушению баланса между поступлением энергии с пищей и снижением ее расходования в процессе физической активности [2, 45]. Произошли качественные и количественные сдвиги в структуре питания, условиях потребления пищи, закрепившиеся на поведенческом уровне в виде пищевых привычек с предпочтением продуктов с повышенной энергетической ценностью, повышенной концентрацией соли и соды и уменьшенным содержанием микронутриентов (витаминов и минералов) [1, 19, 39]. В результате потребление энергии увеличилось на 20% в 1977–1978 годах и на 30% в 1994–1996 годах. По прогнозам, прирост потребления избыточной энергии составляет порядка 10% каждые 10 лет [38]. Количественные изменения в структуре питания характеризуются увеличением размеров порций за период с 1977 по 1996 год; повышением содержания соли (особенно в продуктах, используемых для быстрых перекусов) с 1 унции (1 унция = 28,35 г) до 1,6 унций и сахара (в различных неалкогольных напитках) с 12,2 унций до 19,9 унций [41]. Увеличение потребления газированных подслащенных напитков на 118% сопровождалось уменьшением объема потребления молочных продуктов на 23% по данным обзора Департамента сельского хозяйства США за период с 1970 по 1997 год [45]. Качественные изменения характеризуются уменьшением в рационе доли фруктов и овощей с замещением их на продукты быстрого питания и газированные напитки [3]. Так, только 21% молодых людей съедают рекомендованные 5% и более фруктов и овощей каждый день. При этом практически половину употребляемых овощей составляет жареный картофель [21]. На этом фоне особенно удручающе выглядит снижение физической активности. Уменьшение времени на активные игры дома и в школе привело к тому, что только 1/3 детей в начальной школе имеет достаточную физическую нагрузку [5, 7]. Среди учеников старших классов и студентов регулярная физическая нагрузка снизилась с 42% в 1991 году до 25% в 1995 году, с незначительным повышением до 28% в 2003 году [42]. Ситуация усугубляется повсеместно распространенной привычкой совмещения просмотра телевизора (работы на компьютере) с приемом пищи, что, по данным T.N. Robinson (2001), положительно коррелирует со степенью избытка массы тела [47].

Для проведения целенаправленной политики изменения образа жизни детей с целью профилактики ожирения необходимы совместные усилия как на уровне правительства с привле-

чением средств массовой информации, индустрии развлечений, пищевой и сельскохозяйственной промышленности, так и различных общественных организаций — образовательных (дошкольных, школьных и высших учебных учреждений) и медицинских. В данный комплекс мероприятий органично вписывается кампания, направленная на поддержание и сохранение грудного вскармливания как меры профилактики ожирения. Инициативные программы ВОЗ («Глобальная стратегия по диете, физической активности и здоровью», «Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения») содержат практические рекомендации по изменению стиля жизни [15, 31]. Реализация предложенных стратегий должна осуществляться на различных уровнях: индивидуальном (семья) с привлечением института дошкольных и школьных учреждений, служб здравоохранения, местном муниципальном уровне, региональном и национальном уровнях и, наконец, международном уровне. Примером сходных по масштабу успешно реализуемых программ является программа по борьбе с курением и алкоголизмом [42, 57].

Основным объектом профилактических мер по формированию модели здорового поведения является семья, особенно для детей раннего возраста, поскольку развитие пищевых предпочтений начинается с выбора характера вскармливания для грудного ребенка [9, 10]. Преимущество грудного вскармливания над искусственным проявляется в небольшом, но стойком протективном эффекте от ожирения, особенно в раннем детстве [10, 14, 58]. За счет многообразия различных оттенков вкуса и запаха (в зависимости от питания матери) оно способствует развитию более здоровых пищевых привычек у детей, в отличие от смесей со стабильным составом и вкусовыми свойствами [18, 52]. На уровне семьи происходит формирование ценностных ориентаций и мотивации поведения на поддержание правильных пищевых привычек и физической активности [6, 7, 11, 13]. В работе S. Oliveria и соавт. (1992) показано, что особенности пищевых вкусов родителей непосредственно влияют на выбор определенных продуктов их детьми и, если родители предпочитали пищу, богатую животными жирами, дети также отдавали предпочтение подобным продуктам [43]. В семье закладываются основы социального контекста процесса принятия пищи, и дети естественным образом перенимают модель пищевого поведения окружа-

ющих людей [16, 17]. Превентивная работа на уровне семьи направлена на повышение знаний родителей о возможных причинах развития и осложнениях ожирения, о важности формирования стереотипа правильного питания у детей с самого раннего возраста, о необходимости регулярных физических нагрузок [12]. Очень часто контроль родителей сводится к попытке навязать или, напротив, запретить прием тех или иных продуктов, что приводит к прямо противоположным результатам [17, 32]. Показана основополагающая роль личного примера родителей в прививании привычки к регулярной физической нагрузке. В связи с тем что общее количество семей, в которых ни один из родителей не занимается каким-либо видом физкультурно-спортивной деятельности, составляет около 30% [26, 32], дети также предпочитают сидячий образ жизни, игнорируя замечания о необходимости повышения двигательной активности.

Поскольку воздействие телевидения относится к одним из значимых аспектов влияния домашнего окружения, задачей родителей является ограничение времяпровождения детей за просмотром телевизора, компьютерными играми и нахождением в Интернете [15, 27, 47]. По данным исследования T.N. Robinson (2001), уменьшение времени еды перед телевизором является таким же важным профилактическим фактором, как и повышение физической активности [27, 32, 33], а ограничение времени просмотра телевизора до рекомендуемых 30 минут в день способствует снижению массы тела независимо от пола ребенка [47].

В обобщенном виде практические рекомендации родителям по формированию здорового стиля жизни выглядят следующим образом.

- Определять и контролировать выбор продуктов питания детьми (следить какая еда и напитки находятся дома, что используется в качестве перекусов, какое кафе они посещают).
- Фрукты и овощи должны присутствовать дома, быть более доступными, чем высококалорийные продукты для перекусов.
- Иметь представление о продуктах, составляющих пирамиду здорового питания, и разнообразить еду за счет сочетания продуктов из разных групп.
- Порции для детей должны быть меньше порций для взрослых.
- Ограничить употребление высококалорийных продуктов и продуктов, содержащих большое количество сахара.

- Использовать нежирные или маложирные молочные продукты.
- Поддерживать личным примером участие детей в активных играх, упражнениях, обеспечивающих достаточную физическую нагрузку.
- Рекомендуется совместное активное времяпровождение — прогулки, катание на велосипеде, плавание.
- Избегать приема пищи перед телевизором, поскольку в это время съедается больший объем еды в более быстром темпе.
- Заменять напитки с повышенным содержанием сахара (газированные напитки) на воду и молочные напитки с низким содержанием жира.
- Ограничить прием сока до двух раз в день (на 1 прием не более 3/4 объема кружки), так как бесконтрольный прием сока приводит к избыточному потреблению калорий.
- Избегать насильственного кормления детей, навешивания на еду ярлыков «хорошая» и «плохая», использования продуктов питания в качестве награды.
- Исключить «соблазны» — изъять из дома продукты с высоким содержанием жира и сахара.
- Подавать личный пример в следовании принципам здорового питания и двигательной активности.
- Быть последовательными в выполнении предложенных рекомендаций.

С ростом ребенка, наравне с семейным фактором, возрастает значимость социальных институтов дошкольного воспитания и школьного образования. Эффективность мер, направленных на формирование здоровых привычек питания в дошкольных учреждениях среди детей в возрасте от одного до пяти лет, изучена недостаточно [38, 54]. Рекомендуется обратить внимание на увеличение потребления фруктов в рационе детей раннего возраста и в игровой форме с использованием героев любимых мультфильмов и игрушек учить их различать продукты здорового питания [54]. В рамках школы показана эффективность проведения профилактических мероприятий (уроков, факультативов с демонстрационными материалами) по обучению правильному питанию, основам здорового образа жизни, управлению массой тела. В результате проводимого обучения показаны положительные тенденции в изменении рациона детей с повышением доли потребле-

ния фруктов и овощей, сокращением потребления жиров [13, 55]. Данные мероприятия должны быть подкреплены последовательно проводимой политикой в обеспечении детей продуктами здорового питания в школьных столовых, буфетах, торговых автоматах за счет расширения ассортимента свежих фруктов и овощей, а также продуктов с низким содержанием жира [37, 48]. Рекомендуется отказаться от установки в школах торговых автоматов с высококалорийной продукцией [37, 56].

С момента начала занятий в школе и весь последующий период обучения отмечается прогрессирующее снижение двигательной активности детей [49]. Суммировав продолжительность занятий в школе (5–7 часов в день), время на выполнение домашних заданий, чтение книг, просмотр телевизионных программ и занятий на компьютере (еще не менее 6 часов) получаем в итоге малоподвижный, преимущественно сидячий, образ жизни детей, способствующий развитию ожирения [8, 28]. Приведенные данные показывают необходимость увеличения времени, отводимого на занятия физкультурой и спортом [29, 30]. E.J. Stone и соавт. (1998) отметили положительное влияние осведомленности о пользе физической культуры на повышение двигательной активности детей [51]. В результате действия экспериментальной междисциплинарной программы среди школьников 6–8 лет, направленной на разъяснение необходимости повышения физической активности, уменьшения сидячего образа жизни, уменьшение времяпровождения перед телевизором в течение двух лет, было показано снижение количества девочек с избыточным весом (OR=0,47; 95% ДИ 0,24–0,93) по сравнению с контролем. В то же время количество мальчиков с избыточным весом значимо не изменилось (OR=0,85; 95% ДИ 0,52–1,39) [51]. Результаты исследования в Департаменте образования детей раннего возраста (ECLS-K) продемонстрировали, что повышение физической активности на 1 час в неделю снижает на 0,31 (приблизительно 1,8%) индекс массы тела среди девочек с избыточной массой тела и девочек из группы риска, в меньшей степени распространяясь на мальчиков [8]. При увеличении времени на физические упражнения до 5 часов в неделю число девочек с избыточной массой тела уменьшилось с 9,85 до 5,6% [26]. Необходимо учитывать роль организации школьного микроокружения как дополнительного стимула повышения двигательной

активности. Было показано, что наличие оборудованного школьного двора или площадки для занятий спортом, дежурного, ответственного за соблюдение порядка, способствуют повышению физической активности девочек на 42%, а мальчиков на 59% [46, 49].

К профилактической работе по предотвращению ожирения можно отнести инициативу использования в школе специальных карточек («карточки здоровья»), которые отсылаются родителям с сообщением, что ребенок имеет проблемы с избыточным весом. По данным исследования в Бостоне, родители, которые получали данные карточки, были в 2 раза лучше осведомлены, что их дети имеют избыточный вес, чем родители, которые не получали данных карточек [23], и в 2 раза чаще принимали меры по снижению веса у детей.

Таким образом, воздействие на уровне дошкольных и школьных учреждений включает в себя:

- проведение образовательных программ, направленных на обучение основам здорового образа жизни, правильному питанию, контролю массы тела;
- обеспечение детей продуктами здорового питания в школьных столовых, буфетах, торговых автоматах за счет расширения ассортимента свежих фруктов и овощей и уменьшения доступности высококалорийных продуктов;
- повышение физической нагрузки за счет организации школьного микроокружения, увеличения времени для физических упражнений и игр на свежем воздухе;
- рациональное использование транспорта по дороге в школу и обратно с разумным соотношением между прогулкой пешком, ездой на велосипеде и использованием транспорта, включая общественный транспорт.

На муниципальном уровне усилия должны быть направлены на повышение доступности, безопасности и широкую пропаганду элементов здоровой окружающей среды в сообществе. Такие недостатки, как дефицит свободного места для активных игр, в том числе оборудованных и защищенных площадок, оставленные без присмотра животные (собаки), недостаточная освещенность улиц и криминальная обстановка в районе снижают возможность вести активный образ жизни [25, 42].

Организация здорового микроокружения включает создание широкой сети дорожек для пешеходных прогулок, велосипедного транспорта, наличие доступных парков, цент-

ров отдыха и развлечения. Поскольку выделение места для парков в условиях городского строительства может быть затруднено, необходимо приложить усилия для сохранения и благоустройства имеющихся парков, что требует муниципальной поддержки [36]. Немногочисленные исследования, изучающие влияние окружения на уровень физической активности, свидетельствуют о перспективности данного направления. Так, в Торонто на 23% увеличилось количество людей, использующих велосипедный транспорт, после того как были оборудованы дополнительные дорожки для езды на велосипедах [40]. В Лондоне повысилось количество людей, передвигающихся пешком, на 34–100% в зависимости от района в результате улучшения освещения улиц [44]. Такой же подход необходим для решения вопроса о рациональном использовании транспорта с более активным применением велосипедного транспорта [53].

На уровне муниципалитета меры по формированию здорового стиля жизни выглядят следующим образом:

- создание необходимых условий, способствующих развитию активных средств передвижения, таких как ходьба пешком и езда на велосипеде;
- формирование микроокружения с точки зрения эстетики, удобства (пешеходные дорожки), доступности (озелененные территории), безопасности и защищенности для повышения уровня физической активности.

Изменения в микроокружении нуждаются в поддержке на национальном и региональном уровнях, включающем внедрение стратегий и программ, ориентированных на все население (в России в 2010 году вышло Распоряжение Правительства России, где были сформулированы Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года).

Достаточно действенными в области формирования пищевых привычек являются экономические меры. Принимая во внимание тот факт, что цена на продукты питания во многом определяет их выбор покупателями, рассматривается возможность введения целевого налогообложения высококалорийных и малопитательных продуктов питания и субсидирования продуктов питания, способствующих укреплению здоровья [34]. Получены убедительные данные о том, что регулирование цен действительно влияет на характер потребления и этот метод можно

использовать для того, чтобы население придерживалось более здорового рациона питания. В США программы снижения цен на здоровые продукты питания способствовали росту их потребления на 78% [35, 42], сходные результаты получены в Китае [34].

Кроме того, для помощи населению в выборе «правильных» продуктов можно использовать специальные логотипы или товарные знаки, указывающие, что данный товар соответствует стандартам здорового питания. Примером может служить программа «Возьми продукт с галочкой» (Pick the Tick), инициированная Национальным обществом сердца Австралии и Новой Зеландии [59]. Символ «Возьми продукт с галочкой» помогает покупателям выбрать более полезные для здоровья продукты. Помимо этого, повышение покупательского спроса в зависимости от энергетической и питательной ценности продуктов приводит к изменению подходов к продажам производителей, которые вынуждены соответствовать этим требованиям. К числу мер, направленных на усиление спроса и предложения более здоровых продуктов питания, относятся: разработка и совершенствование национальных рекомендаций в отношении питания; реализация мер по регулированию цен, по введению стандартов на продукты питания и оказанию поддержки социально ущемленным группам населения в обеспечении доступа к продуктам питания, полезным для здоровья [42].

Одной из важных задач является изменение политики в отношении агрессивного маркетинга высококалорийных продуктов и предприятий быстрого питания путем регулирования рекламной деятельности и сотрудничества со средствами массовой информации и интернет-провайдером. В обзоре за 2006 год, проведенном Институтом медицины в США, представлены убедительные данные о влиянии рекламы на состав рациона питания как в ближайшее (среди детей в возрасте 2–11 лет), так и в отдаленное после просмотра время (для детей в возрасте 6–11 лет). В этом обзоре также была выявлена статистически значимая корреляция между объемом просматриваемой телевизионной рекламы и ожирением в возрастных группах 2–11 и 12–18 лет [24]. Уменьшение рекламы продуктов питания повышенной энергетической ценности, напитков, ресторанов быстрого питания для детей, особенно на телевидении, является важным направлением изменения стиля жизни. В ряде стран (Швеция, Норвегия, Дания, Австрия, Ир-

ландия и Греция) телевизионная реклама для детей младше 12 лет запрещена [53].

На основании полученных данных пакет ключевых мер на национальном и региональном уровнях должен включать:

- разработку и совершенствование национальных рекомендаций по питанию и физической активности;
- поощрение грудного вскармливания;
- введение ограничений на рекламу продуктов питания, ориентированную на детей;
- обеспечение доступа к более здоровым продуктам питания и их наличие, в том числе фруктов и овощей;
- обязательную маркировку продуктов питания с четкой информацией об их потребительских качествах;
- введение стандартов на продукты питания;
- поддержку социально ущемленных групп населения в обеспечении доступа к продуктам питания, полезным для здоровья;
- предоставление населению доступных по цене средств и возможностей для активного отдыха с оказанием поддержки социально уязвимым группам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что профилактические мероприятия являются важной составной частью межнациональной программы по борьбе с ожирением. В качестве основных направлений для профилактического воздействия можно выделить в первую очередь изменение стиля жизни, включающего создание окружающей среды, направленной на повышение физической активности и изменение характера питания. В то же время необходимы дальнейшие исследования для выявления наиболее эффективных стратегий для предотвращения ожирения с учетом культуроспецифического характера, этнических особенностей и социальноэкономических аспектов целевой аудитории. По заключению ВОЗ, только путем мобилизации общих усилий возможно взять под контроль ситуацию с распространением ожирения у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. *Consilium medical*. 2003; 9(5): 35–9.
2. Гладкая В.С., Грицинская В.Л. Этнические особенности топографии жировой массы тела у женщин Республики Хакасия. *Экология человека*. 2019; 4: 48–53. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-4-48-53.

3. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Физическое развитие детей Санкт-Петербурга: к дискуссии о методах оценки. *Педиатр.* 2019; 10(2): 35–8. DOI: 10.17816/PED10233-36.
4. Калашникова В.А., Новикова В.П., Смирнова Н.Н., Волкова И.С. Качество жизни у подростков с ожирением и сопутствующими заболеваниями. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2018; 1(66): 38–44.
5. Климацкая Л.Г. Научное обоснование мониторинга здоровья на основе скринингового обследования четвероклассников из России (Красноярск), Беларуси (Гродно) и Евросоюза. *Prog Health Sci.* 2011; 1(2): 39–45.
6. Комиссарова М.Ю. Медицинская реабилитация детей с ожирением. *Медицина: теория и практика.* 2019; 4(3): 87–90.
7. Новикова В.П., Гурова М.М. Модификация стиля жизни — основа лечения жирового гепатоза у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2015; 13(3): 45–52.
8. Новикова В.П., Гурова М.М., ред. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб. СпецЛит; 2018.
9. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Мартягина М.А. и др. Инсулиноподобный фактор роста и его динамика у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением. *Педиатр.* 2019; 10(1): 13–20. DOI: 10.17816/PED10113-20.
10. Петренко Ю.В., Новикова В.П., Полунина А.В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста. *Педиатр.* 2018; 9(3): 24–7. DOI: 10.17816/PED9324-27.
11. Прокопьева Н.Э., Бурнышева И.А., Чернышева О.Н. Особенности диагностики и лечения подростков с экзогенно-конституциональным ожирением. В кн. «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи». СПб.; 2018; 213–7.
12. Фишман М.Б., Новикова В.П. Хирургическое лечение ожирения у подростков. *Вопросы детской диетологии.* 2018; 16(6): 31–9. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-6-31-38.
13. Хавкин А.И., Рындина Е.С., Комарова О.Н. Современные представления о морбидном ожирении у детей и подростков. *Вопросы детской диетологии.* 2018; 17(1): 49–54. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-1-49-54.
14. Arenz S., Rucker R., von Kries R. Breast feeding and childhood obesity—a systematic review. *International Journal of Obesity.* 2004; 28: 1247–56.
15. Barlow S.E., Dietz W.H. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics.* 1998;102. Ed. 29.
16. Birch L.L. The relationship between children’s food preferences and those of their parents. *Journal of Nutrition Education.* 1980; 12: 14–8.
17. Birch L., Fisher J. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics.* 1998; 101: 539–49.
18. Bonuck K., Avraham S.B., Lo Y., Kahn R., Hyden C. Bottle-weaning intervention and toddler overweight. *J Pediatr.* 2014; 164(2): 306–12.
19. Campbell K., Crawford D., Jackson M., Cashel K., Worsley A., Gibbons K., Birch L.L. Family food environments of 5–6-year-old-children: does socioeconomic status make a difference? *Asia Pac J Clin Nutr.* 2002; 11(13): S553–61.
20. Caterson I.D., Gill T.P. Obesity: epidemiology and possible prevention. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16: 595–610.
21. Cavadini C., Siega-Riz A.M., Popkin B.M. US adolescent food intake trends from 1965 to 1996. *Archives of Diseases in Children.* 2000; 83(1): 18–24.
22. Centers for Disease Control and Prevention. NCHS Health EStat: Prevalence of Obesity Among Children and Adolescents: United States, Trends 1963–1965 Through 2007–2008. 2012.
23. Chomitz V.R., Collins J., Kim J. et al. Promoting healthy weight among elementary school children via a health report card approach. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine.* 2003; 157: 765–72.
24. Damon S., Widhalm K.M. PRESTO — Prevention study of obesity: a project to prevent obesity during childhood and adolescence. *Acta Paediatrica.* 2005; 94(448): 47–8.
25. Daniels S.R., Arnett D.K., Eckel R.H. et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation.* 2005; 111: 1999–2002.
26. Datar A., Sturm R. Physical Education in Elementary School and Body Mass Index: Evidence from the Early Childhood Longitudinal Study. *American Journal of Public Health.* 2004; 94(9): 1501–6.
27. Dietz W.H. Overweight in childhood and adolescence. *New England Journal of Medicine.* 2004; 350: 855–7.
28. Dietz W.H., Gortmaker S.L. Preventing obesity in children and adolescents. *Annu Rev Public Health.* 2001; 22: 337–53.
29. Dwyer T., Coonan W.E., Leitch D.R. et al. An investigation of the effects of daily physical activity on the health of primary school students in South Australia. *Int J Epidemiol.* 1983; 12: 308–13.
30. Epstein L.H., Myers M.D., Raynor H.A., Saelens B.E. Treatment of pediatric obesity. *Pediatrics.* 1998; 101: 554–70.
31. Golan M., Weizman A. Familial approach to the treatment of childhood obesity: conceptual model. *J. Nutr. Educ. Behav.* 2001; 33: 102–7.
32. Golley R.K., Magarey A.M., Baur L.A. et al. Twelve-month effectiveness of a parent-led, family-focused

- weight management program for prepubertal children: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007; 119(3): 517–25.
33. Gortmaker S.L., Peterson K., Wiecha J., Sobol A.M., Dixit S., Fox M.K., Laird N. Reducing obesity via a school-based interdisciplinary intervention among youth: Planet Health. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999; 153: 409–18.
 34. Guo X., Popkin B.M., Mroz T.A., Zhai F. Food price policy can favorably alter macronutrient intake in China. *J Nutr*. 1999; 129: 994–1001.
 35. Jacobson M.F., Brownell K.D. Small taxes on soft drinks and snack foods to promote health. *Am J Public Health*. 2000; 90: 854–7.
 36. Kahn E.B., Heath G.W. The effectiveness of interventions to increase physical activity. A systematic review. *American Journal of Preventive Medicine*. 2002; 22(4 Suppl 1): 73–107.
 37. Lackey C.J., Kolassa K.M. Healthy eating: Defining the nutrient quality of foods. *Nutr. Today*. 2004; 39: 26–9.
 38. Lin B.H., Guthrie J., Frazao E. Quality of children's diets at and away from home: 1994–96. *Food Review*. 2001.
 39. Livingstone M.B.E., Black A.E. Markers of the validity and reported energy intake. *Journal of Nutrition (supplement)*. 2003; 895–920S.
 40. Macbeth A.G. Bicycle lanes in Toronto. *ITE Journal*. 1999; 69: 38–46.
 41. Nielsen S.J., Popkin B.M. Patterns and trends in food portion sizes, 1977–1998. *Journal of the American Medical Association*. 2003; 289(4): 450–3.
 42. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic — Report of a WHO Consultation. World Health Organization Technical Report Series. 2010; 894(2000): 1–253.
 43. Oliveria S.A., Ellison R.C., Moore L.L. et al. Parent-child relationships in nutrient intake: the Framingham children's study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1992; 56: 593–8.
 44. Painter K. The influence of street lighting improvements on crime, fear, and pedestrian street use, after dark. *Landsc Urban Plan*. 1996; 35: 193–201.
 45. Putnam J.J., Allshouse J.E. Food consumption, prices, and expenditures, 1970–97. Queensland Health. The Health of Queenslanders 2010. Third Report of the Chief Health Officer Queensland. Queensland Health: Brisbane; 2010.
 46. Reilly J.J., McDowell Z.C. Physical activity interventions in the prevention and treatment of pediatric obesity: systematic review and critical appraisal. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003; 62: 611–9.
 47. Robinson T.N. Television viewing and childhood obesity. *Pediatric clinics of North America*. 2001; 48(4): 1017–25.
 48. Sahota P., Rudolf M.C., Dixey R. et al. Randomized controlled trial of primary school based intervention to reduce risk factors for obesity. *British Medical Journal*. 2001; 323: 1029–32.
 49. Sallis J., Conway T.L., Prochaska J.J. et al. The Association of School Environments with Youth Physical Activity. *American Journal of Public Health*. 2001; 91(4): 618–20.
 50. Savoye M., Shaw M., Dziura J. et al. Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297(24): 2697–704.
 51. Stone E.J., McKenzie T.L., Welk G.J., Booth M.L. Effects of physical activity interventions in youth. Review and synthesis. *Am J Prev Med*. 1998; 15: 298–315.
 52. Sullivan S., Birch L. Infant dietary experience and acceptance of solid foods. *Pediatrics*. 1993; 93: 271–7.
 53. Swinburn B., Egger G. Preventive strategies against weight gain and obesity. *Obes Rev*. 2002; 3: 289–301.
 54. Tedstone A., Aviles M., Shetty P., Daniele L. Effectiveness of interventions to promote healthy eating in preschool children aged 1 to 5 years: a review. London, Health Education Authority. 1998.
 55. Wang L.Y., Yang Q., Lowry R., Wechsler H. Economic analysis of a school-based obesity prevention program. *Obes. Res*. 2003; 11: 1313–24.
 56. Warren J.M., Henry C.J., Lightowler H.J. et al. Evaluation of a pilot school program aimed at the prevention of obesity in children. *Health Promotion International*. 2003; 18: 287–96.
 57. World Health Organization. Population-based prevention strategies for childhood obesity: report of a WHO forum and technical meeting, Geneva, 15–17 December 2009. Geneva: World Health Organization; 2010.
 58. Yajnik C.S. The lifecycle effects of nutrition and body size on adult adiposity, diabetes and cardiovascular disease. *Obesity Reviews*. 2002; 3: 217–24.
 59. Young L., Swinburn B. Impact of the Pick the Tick food information program on the salt content of food in New Zealand. *Health Promot Int*. 2002; 17: 13–9.

REFERENCES

1. Butrova S.A. Otepidemii ozhireniya kepidemii sakharnogo diabetu. [From the epidemic of obesity to the epidemic of diabetes]. *Consilium medical*. 2003; 9(5): 35–9. (in Russian)
2. Gladkaya V.S., Gritsinskaya V.L. Etnicheskiye osobennosti topografii zhirovoy massy tela u zhenshchin Respubliki Khakasiya. [Ethnic features of the topography of body fat in women of the Republic of Khakasia]. *Ekologiya cheloveka*. 2019; 4: 48–53. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-4-48-53 (in Russian)
3. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P. Fizicheskoye razvitiye detey Sankt-Peterburga: k diskussii o metodakh otsenki. [Physical development of St. Petersburg children: for a discussion about assessment methods].

- Pediatr. 2019; 10(2): 35–8. DOI: 10.17816/PED10233-36 (in Russian)
4. Kalashnikova V.A., Novikova V.P., Smirnova N.N., Volkova I.S. Kachestvo zhizni u podrostkov s ozhireniyem i soputstvuyushchimi zabolevaniyami. [Quality of life in adolescents with obesity and comorbidities]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2018; 1(66): 38–44. (in Russian)
 5. Klimatskaya L.G. Nauchnoye obosnovaniye monitoringa zdorov'ya na osnove skринingovogo obsledovaniya chetveroklassnikov iz Rossii (Krasnoyarsk), Belarusi (Grodno) i Yevrosoyuza. [Scientific substantiation of health monitoring based on screening examination of fourth-graders from Russia (Krasnoyarsk), Belarus (Grodno) and the European Union]. *Prog Health Sci*. 2011; 1(2): 39–45. (in Russian)
 6. Komissarova M.Yu. Meditsinskaya rehabilitatsiya detey s ozhireniyem. [Medical rehabilitation of obese children]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(3): 87–90. (in Russian)
 7. Novikova V.P., Gurova M.M. Modifikatsiya stilya zhizni — osnova lecheniya zhирового gepatoza u detey. [Lifestyle modification is the basis for the treatment of fatty hepatitis in children]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2015; 13(3): 45–52. (in Russian)
 8. Novikova V.P., Gurova M.M., red. Mul'tidistsiplinarnyye problemy ozhireniya u detey. [Multidisciplinary problems of obesity in children]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2018. (in Russian)
 9. Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Martiyagina M.A. i dr. Insulinopodobnyy faktor rosta i yego dinamika u detey pervogo goda zhizni, rozhdennykh ot materey s ozhireniyem. [Insulin-like growth factor and its dynamics in children of the first year of life born to obese mothers]. *Pediatr*. 2019; 10(1): 13–20. DOI: 10.17816/PED10113-20 (in Russian)
 10. Petrenko Yu.V., Novikova V.P., Polunina A.V. Ozhireniye u materey i zdorov'ye detey raznogo vozrasta. [Obesity in mothers and the health of children of different ages]. *Pediatr*. 2018; 9(3): 24–7. DOI: 10.17816/PED9324-27 (in Russian)
 11. Prokop'yeva N.E., Burnysheva I.A., Chernysheva O.N. Osobennosti diagnostiki i lecheniya podrostkov s ekzogenno-konstitutsional'nym ozhireniyem. [Features of diagnosis and treatment of adolescents with exogenous constitutional obesity]. V kn. "Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi". Sankt-Peterburg; 2018; 213–7. (in Russian)
 12. Fishman M.B., Novikova V.P. Khirurgicheskoye lecheniye ozhireniya u podrostkov. [Surgical treatment of obesity in adolescents]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2018; 16(6): 31–9. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-6-31-38 (in Russian)
 13. Khavkin A.I., Ryndina Ye.S., Komarova O.N. Sovremennyye predstavleniya o morbidnom ozhireniy u detey i podrostkov. [Modern concepts of morbid obesity in children and adolescents]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2018; 17(1): 49–54. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-1-49-54 (in Russian)
 14. Arenz S., Rucker R., von Kries R. Breast feeding and childhood obesity—a systematic review. *International Journal of Obesity*. 2004; 28: 1247–56.
 15. Barlow S.E., Dietz W.H. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics*. 1998; 102. Ed. 29.
 16. Birch L.L. The relationship between children's food preferences and those of their parents. *Journal of Nutrition Education*. 1980; 12: 14–8.
 17. Birch L., Fisher J. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics*. 1998; 101: 539–49.
 18. Bonuck K., Avraham S.B., Lo Y., Kahn R., Hyden C. Bottle-weaning intervention and toddler overweight. *J Pediatr*. 2014; 164(2): 306–12.
 19. Campbell K., Crawford D., Jackson M., Cashel K., Worsley A., Gibbons K., Birch L.L. Family food environments of 5–6-year-old-children: does socioeconomic status make a difference? *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002; 11(13): S553–61.
 20. Caterson I.D., Gill T.P. Obesity: epidemiology and possible prevention. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002; 16: 595–610.
 21. Cavadini C., Siega-Riz A.M., Popkin B.M. US adolescent food intake trends from 1965 to 1996. *Archives of Diseases in Children*. 2000; 83(1): 18–24.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. NCHS Health EStat: Prevalence of Obesity Among Children and Adolescents: United States, Trends 1963–1965 Through 2007–2008. 2012.
 23. Chomitz V.R., Collins J., Kim J. et al. Promoting healthy weight among elementary school children via a health report card approach. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2003; 157: 765–72.
 24. Damon S., Widhalm K.M. PRESTO — Prevention study of obesity: a project to prevent obesity during childhood and adolescence. *Acta Paediatrica*. 2005; 94(448): 47–8.
 25. Daniels S.R., Arnett D.K., Eckel R.H. et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation*. 2005; 111: 1999–2002.
 26. Datar A., Sturm R. Physical Education in Elementary School and Body Mass Index: Evidence from the Early Childhood Longitudinal Study. *American Journal of Public Health*. 2004; 94(9): 1501–6.
 27. Dietz W.H. Overweight in childhood and adolescence. *New England Journal of Medicine*. 2004; 350: 855–7.

28. Dietz W.H., Gortmaker S.L. Preventing obesity in children and adolescents. *Annu Rev Public Health*. 2001; 22: 337–53.
29. Dwyer T., Coonan W.E., Leitch D.R. et al. An investigation of the effects of daily physical activity on the health of primary school students in South Australia. *Int J Epidemiol*. 1983; 12: 308–13.
30. Epstein L.H., Myers M.D., Raynor H.A., Saelens B.E. Treatment of pediatric obesity. *Pediatrics*. 1998; 101: 554–70.
31. Golan M., Weizman A. Familial approach to the treatment of childhood obesity: conceptual model. *J. Nutr. Educ. Behav*. 2001; 33: 102–7.
32. Golley R.K., Magarey A.M., Baur L.A. et al. Twelve-month effectiveness of a parent-led, family-focused weight management program for prepubertal children: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007; 119(3): 517–25.
33. Gortmaker S.L., Peterson K., Wiecha J., Sobol A.M., Dixit S., Fox M.K., Laird N. Reducing obesity via a school-based interdisciplinary intervention among youth: Planet Health. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999; 153: 409–18.
34. Guo X., Popkin B.M., Mroz T.A., Zhai F. Food price policy can favorably alter macronutrient intake in China. *J Nutr*. 1999; 129: 994–1001.
35. Jacobson M.F., Brownell K.D. Small taxes on soft drinks and snack foods to promote health. *Am J Public Health*. 2000; 90: 854–7.
36. Kahn E.B., Heath G.W. The effectiveness of interventions to increase physical activity. A systematic review. *American Journal of Preventive Medicine*. 2002; 22(4 Suppl 1): 73–107.
37. Lackey C.J., Kolassa K.M. Healthy eating: Defining the nutrient quality of foods. *Nutr. Today*. 2004; 39: 26–9.
38. Lin B.H., Guthrie J., Frazao E. Quality of children's diets at and away from home: 1994–96. *Food Review*. 2001.
39. Livingstone M.B.E., Black A.E. Markers of the validity and reported energy intake. *Journal of Nutrition(supplement)* 2003; 895–920S.
40. Macbeth A.G. Bicycle lanes in Toronto. *ITE Journal*. 1999; 69: 38–46.
41. Nielsen S.J., Popkin B.M. Patterns and trends in food portion sizes, 1977–1998. *Journal of the American Medical Association*. 2003; 289(4): 450–3.
42. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic — Report of a WHO Consultation. *World Health Organization Technical Report Series*. 2010; 894(2000): 1–253.
43. Oliveria S.A., Ellison R.C., Moore L.L. et al. Parent-child relationships in nutrient intake: the Framingham children's study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1992; 56: 593–8.
44. Painter K. The influence of street lighting improvements on crime, fear, and pedestrian street use, after dark. *Landsc Urban Plan*. 1996; 35: 193–201.
45. Putnam J.J., Allshouse J.E. Food consumption, prices, and expenditures, 1970–97. Queensland Health. *The Health of Queenslanders 2010. Third Report of the Chief Health Officer Queensland*. Queensland Health: Brisbane; 2010.
46. Reilly J.J., McDowell Z.C. Physical activity interventions in the prevention and treatment of pediatric obesity: systematic review and critical appraisal. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003; 62: 611–9.
47. Robinson T.N. Television viewing and childhood obesity. *Pediatric clinics of North America*. 2001; 48(4): 1017–25.
48. Sahota P., Rudolf M.C., Dixey R. et al. Randomized controlled trial of primary school based intervention to reduce risk factors for obesity. *British Medical Journal*. 2001; 323: 1029–32.
49. Sallis J., Conway T.L., Prochaska J.J. et al. The Association of School Environments with Youth Physical Activity. *American Journal of Public Health*. 2001; 91(4): 618–20.
50. Savoye M., Shaw M., Dziura J. et al. Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297(24): 2697–704.
51. Stone E.J., McKenzie T.L., Welk G.J., Booth M.L. Effects of physical activity interventions in youth. Review and synthesis. *Am J Prev Med*. 1998; 15: 298–315.
52. Sullivan S., Birch L. Infant dietary experience and acceptance of solid foods. *Pediatrics*. 1993; 93: 271–7.
53. Swinburn B., Egger G. Preventive strategies against weight gain and obesity. *Obes Rev*. 2002; 3: 289–301.
54. Tedstone A., Aviles M., Shetty P., Daniele L. Effectiveness of interventions to promote healthy eating in preschool children aged 1 to 5 years: a review. London, Health Education Authority. 1998.
55. Wang L.Y., Yang Q., Lowry R., Wechsler H. Economic analysis of a school-based obesity prevention program. *Obes. Res*. 2003; 11: 1313–24.
56. Warren J.M., Henry C.J., Lightowler H.J. et al. Evaluation of a pilot school program aimed at the prevention of obesity in children. *Health Promotion International*. 2003; 18: 287–96.
57. World Health Organization. Population-based prevention strategies for childhood obesity: report of a WHO forum and technical meeting, Geneva, 15–17 December 2009. Geneva: World Health Organization; 2010.
58. Yajnik C.S. The lifecycle effects of nutrition and body size on adult adiposity, diabetes and cardiovascular disease. *Obesity Reviews*. 2002; 3: 217–24.
59. Young L., Swinburn B. Impact of the Pick the Tick food information program on the salt content of food in New Zealand. *Health Promot Int*. 2002; 17: 13–9.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

© Михаил Александрович Шевяков

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Михаил Александрович Шевяков — д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии. E-mail: shevyakov@inbox.ru

Поступила: 19.07.2021

Одобрена: 24.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. В обзоре представлены механизм действия, эффективность и безопасность современных иммуностимуляторов из группы бактериальных лизатов. В качестве средств с доказанными клиническими эффектами в отношении лечения и профилактики урогенитальной и респираторной инфекции приведены характеристики бактериальных лизатов ОМ-85 и ОМ-89.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммуностимулятор; бактериальный лизат; ОМ-85; ОМ-89; инфекция; респираторный тракт; мочеполовой тракт.

IMMUNOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF THERAPEUTIC BACTERIAL LYSATES FROM THE STANDPOINT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

© Mikhail A. Shevyakov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

Contact information: Mikhail A. Shevyakov — Doctor of Science in Medicine, Professor of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology. E-mail: shevyakov@inbox.ru

Received: 19.07.2021

Revised: 24.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. The review presents the mechanism of action, efficacy and safety of modern immunostimulants from the group of bacterial lysates. The characteristics of bacterial lysates ОМ-85 and ОМ-89 are given as agents with proven clinical effects for the treatment and prevention of urogenital and respiratory infections.

KEY WORDS: immunostimulator; bacterial lysate; ОМ-85; ОМ-89; infection; respiratory tract; genitourinary tract.

ВВЕДЕНИЕ

Угрожающий рост глобальной антибиотикорезистентности — актуальная проблема мирового здравоохранения. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения выделила три категории бактерий в зависимости от скорости приобретения ими резистентности к лечению имеющимися сегодня антибиотиками. Первая группа (критического приоритета) — это *Acinetobacter baumannii*, синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) и различные

энтеробактерии, в том числе род *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *E. coli*. Ко второй группе (высокого приоритета) отнесли *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Salmonellae*, *Neisseria gonorrhoeae*. В третью группу (среднего приоритета) вошли *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella* [16].

Наиболее частым возбудителем инфекции урогенитального тракта является кишечная палочка, *E. coli*, которая по данным исследо-

ваний вызывает 80–90% всех случаев [8]. В то же время короткие курсы антибиотиков не обладают достаточной противорецидивной активностью в отношении цистита. Терапия острого неосложненного цистита короткими курсами антимикробных препаратов приводит к тому, что у 50% женщин в течение последующего года заболевание рецидивирует. У половины этих женщин количество обострений за год достигает трех и более [4, 17, 21, 24]. Острые респираторные инфекции (ОРИ) в 16–30% случаев рецидивируют и/или осложняются бактериальными инфекциями, чаще обусловленными родами *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* и другими. Бактериальные осложнения (бронхит, пневмония, поражение ЛОР-органов) часто резистентны к антибиотикотерапии [25]. Длительное применение антибиотиков сопровождается повышением риска селекции антибиотикорезистентных бактерий, кандидоза и антибиотикоассоциированной диареи.

МЕСТО ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИЙ

Одной из стратегий решения проблемы неэффективности антибиотиков считают создание результативных и безопасных иммуностимуляторов (или «агонистов иммунитета», как иногда их называют в англоязычных публикациях).

Одной из часто применяемых в практике групп иммуностимуляторов являются бактериальные лизаты. Бактериальный лизат — масса лизированных микроорганизмов, потенциальных возбудителей инфекции, утративших вирулентность, но сохранивших специфические иммуногенные характеристики. Некоторые бактериальные лизаты показали впечатляющую эффективность для лечения и профилактики инфекций урогенитального тракта (например, OM-89, Uro-Vaxom) и респираторных инфекций (например, OM-85, Broncho-Vaxom).

В связи с этим рассмотрим механизм действия бактериальных лизатов на примере OM-85 и OM-89. Действующее вещество OM-85 — стандартизированный лиофилизат бактериальных лизатов штаммов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*. Известно, что большинство бактериальных

инфекций респираторного тракта вызывают именно вышеречисленные микроорганизмы. Действующее вещество OM-89 — лиофилизированный бактериальный лизат из 18 штаммов уропатогенных *E. coli*.

Неслучайно бактериальные лизаты OM-85 и OM-89 заключены в кишечнорастворимые капсулы. Даже у ребенка площадь слизистой оболочки кишечника очень большая — более 100–200 м². Абсолютное большинство антиген-презентирующих (дендритных) клеток иммунной системы человека сосредоточено именно в структурах кишечника [6]. Из-за этого кишечник часто называют «окном в иммунную систему». После приема внутрь и растворения оболочки капсулы бактериальный лизат оказывается на поверхности слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. Там паттерны и антигены бактериальных штаммов «захватываются» антиген-презентирующими клетками и позже презентуются наивным (незрелым) Т-клеткам и В-клеткам в пейеровых бляшках и других мезентериальных лимфоузлах, а также и в MALT-структурах (mucosa-associated lymphoid tissue).

Специфическая презентация (или прайминг) дает импульс созреванию эффекторных иммунокомпетентных клеток — Th1, Th17, естественных киллеров (NK-клеток), а также Th2 и В-лимфоцитов, отвечающих за активизацию врожденного и адаптивного иммунитета. В частности, созревание и активизация Th1, Th17 и естественных киллеров инициирует модуляцию воспаления, фагоцитоза и цитотоксичности в очаге инфекции. Важно, что эти неспецифические защитные механизмы направлены и против вирусной, и против бактериальной инфекции. Активизация и увеличение количества циркулирующих Th2 и В-лимфоцитов приводит к накоплению и IgA (интенсивный неспецифический фактор защиты) и увеличению выработки специфических поликлональных антител классов IgM и IgG, действующих строго специфично против штаммов бактерий, входящих в лизат. Специфические IgM и IgG являются также субстратом «иммунологической памяти» человека, сравнительно долго защищая мочеполовой и респираторный тракт человека от бактериальной инфекции. Схематически, с известными упрощениями, это представлено на рисунке 1.

Одним из самых ценных свойств бактериальных лизатов является способность «переключать» защитные процессы с воспаления, обладающего разрушительным потенциалом из-за интенсивного свободнорадикального

повреждения клеток и тканей макроорганизма, на сравнительно безопасный механизм антителигенеза. В этой связи нужно отметить доказанную способность, например, ОМ-85 стимулировать синтез регуляторных иммунных клеток и молекул и одновременно подавлять провоспалительные цитокины. В нескольких клинических работах было показано, что применение ОМ-85 значительно повышает уровень циркулирующих Т-регуляторных клеток (Т-reg), противовоспалительного цитокина IL-10 и уровня сывороточных антител классов IgG и IgA и одновременно значительно снижает уровень провоспалительных молекул IL-1β, IL-4, IL-5, IL-13, IgG3/4, индуцируемого костимулятора Т-лимфоцитов (Inducible T-cell costimulator, ICOS), а также числа эозинофилов крови [12, 19, 20, 27].

Указанные выше иммуномодулирующие эффекты определяют хорошую безопасность и эффективность применения бактериальных лизатов в группах пациентов с аутовоспалительными, аутоиммунными и атопическими синдромами.

Сегодня мы имеем множество научно обоснованных клинических доказательств того, что ОМ-85 и ОМ-89 значительно уменьшают частоту рецидивирования инфекций дыхательных и мочеполовых путей, сокращает продолжительность их течения, снижают вероятность осложненного течения. При этом снижается потребность применения других лекарственных препаратов, в особенности антибиотиков.

В метаанализе В.Е. Del-Rio-Navarro и соавт. (2011) было показано, что среди всех иммуномодуляторов (бактериальные лизаты, синтети-

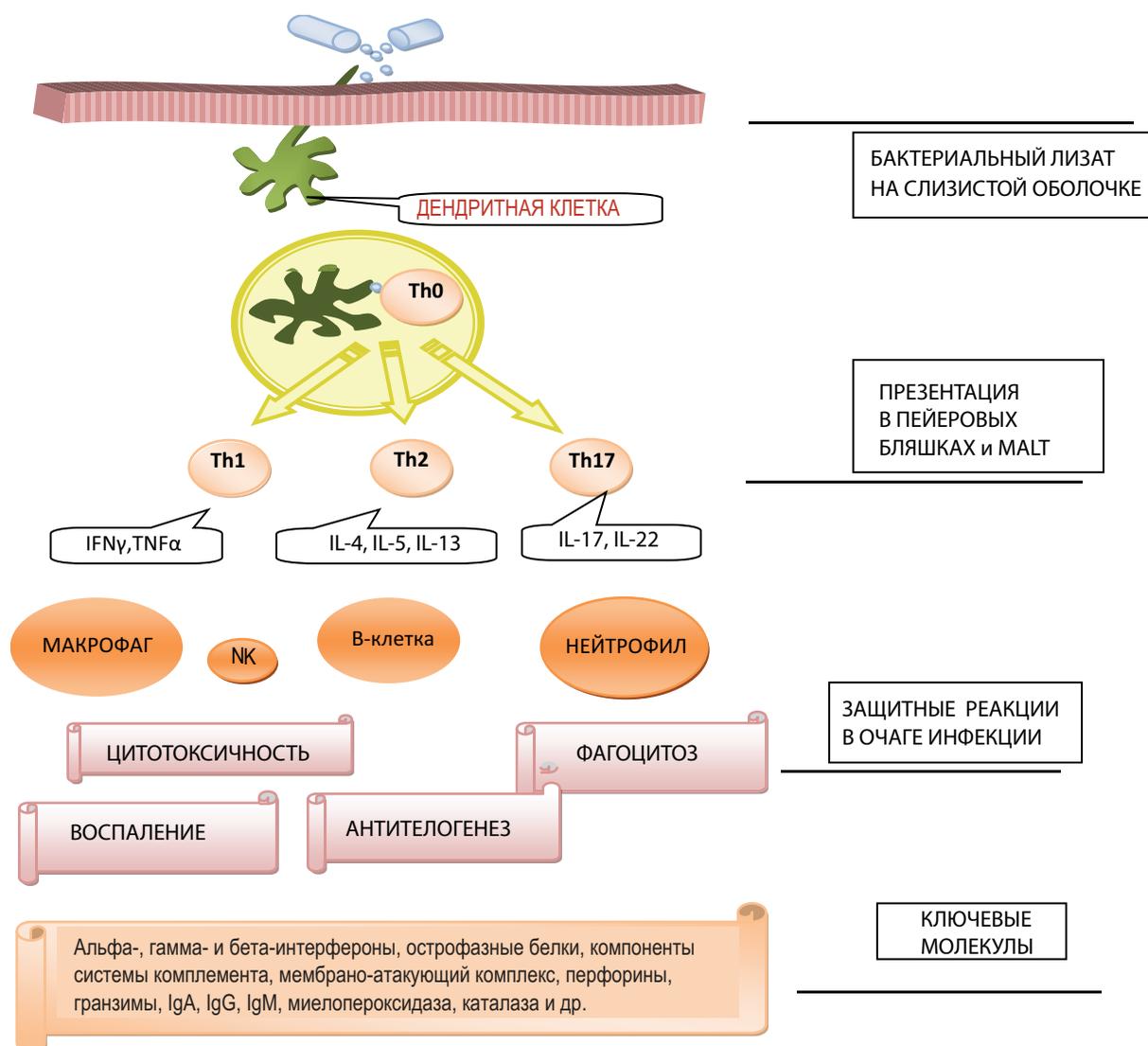


Рис. 1. Механизм действия бактериальных лизатов в кишечнике (рисунок автора, адаптировано по Kearney S.C. et al. [19])

ческие иммуностимуляторы, экстракты тимуса, экстракты лечебных трав) доказанным терапевтическим эффектом в отношении респираторных инфекций на сегодня обладают только бактериальные лизаты. При этом бактериальный лизат ОМ-85, на котором мы останавливаемся, имеет самое большое число качественных (уровень А) исследований. Достоверность остальных исследований, согласно Кохрейновским критериям, сравнительно низкая [13].

Таким образом, показано, что ОМ-85 в комплексном лечении инфекций респираторного тракта способствует снижению риска бактериальных осложнений и назначения антибиотиков, что ведет к сокращению потенциальных расходов на лечение осложнений. Кроме того, эти исследования, как и другие, подтверждают, что ОМ-85 можно применять в составе комплексной терапии вместе с вакцинами, витаминно-минеральными комплексами, муколитиками, симптоматическими и другими лекарственными средствами.

ОМ-85 обычно хорошо переносится. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частым проявлением побочного действия является легкое расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания. Все же некоторые врачи высказывают опасения в отношении риска применения иммуностимуляторов у детей с аллергией и атопическим дерматитом. Ситуация осложняется тем, что заболеваемость атопическим дерматитом у детей в экономически развитых странах драматически быстро растет.

В этой связи интересны результаты работы С. Vodemer и соавт., опубликованные в 2017 году. Авторы включили в двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 170 детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет с подтвержденным диагнозом атопического дерматита. Дети из контрольной группы получали только эмоленты и местные кортикостероидные средства, а дети из основной группы получили также стандартное лечение ОМ-85 из трех пульсовых курсов по 10 дней с целью профилактики инфекции респираторного тракта (ИРТ). В исследовании учитывали число обострений атопического дерматита за один год и среднюю продолжительность ремиссии заболевания кожи. В результатах было отмечено, что у детей, получивших профилактику иммуностимулятором ОМ-85, число обострений атопического дерматита не только не выросло, но и было даже несколько меньше, чем в контрольной группе,

а средняя длительность ремиссии заболевания кожи несколько увеличивалась. Авторы, подчеркивая, что хотя атопический дерматит не является зарегистрированным показанием для ОМ-85, все же сделали вывод о хорошем адъювантном терапевтическом действии ОМ-85 в отношении атопического дерматита у детей [11].

Учитывая данные современных научных контролируемых исследований, обозначим категории пациентов, которым целесообразно назначить ОМ-85 в острый период инфекции респираторного тракта, а также и для профилактики ее рецидивов.

- ОМ-85 применяется у пациентов с недостаточностью противоинфекционной защиты с любого дня заболевания в комплексном лечении острой ИРТ с целью снижения тяжести и длительности заболевания, а также риска бактериальных осложнений.
- ОМ-85 применяется с целью профилактики рецидивирующих ИРТ, что особенно важно для пациентов с хроническими заболеваниями респираторного тракта.

То, что ОМ-85 является наиболее изученным препаратом среди всех других иммуностимуляторов, рекомендованных для применения в составе комплексного лечения респираторных инфекций, находит отражение в ряде зарубежных и отечественных клинических рекомендаций [1, 15, 26].

Сравнение эффективности и безопасности иммуностимуляторов легло в основу согласованного мнения экспертов Waidid (Всемирной ассоциации инфекционных заболеваний и иммунологических расстройств) о средствах профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей, опубликованного в 2020 году [14] (табл. 1).

Для сравнительной оценки эффективности и безопасности бактериальных лизатов при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей S. Prattle и соавт. был выполнен систематический обзор, опубликованный в 2020 году [23]. Авторами была изучена роль бактериальных лизатов после первоначальной идентификации 1680 англоязычных статей, в итоге были проанализированы результаты у 3228 пациентов (суммарно 1970 в группе вакцин и 1258 в группе сравнения). Критериям доказательности соответствовали: одно исследование по ExPEC4 V, 3 исследования по Uromune, 4 — по Solco-Urovac, и 9 — по ОМ-89/Uro-Vaxom.

Сравнительные характеристики основных бактериальных лизатов, используемых в лечении инфекций мочевого тракта, представлены в таблице 2.

Таблица 1

Согласованное мнение экспертов Waidid о средствах профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей

Средство	Согласованное мнение/ Предложения для будущих исследований
Пидотимод	Может играть роль в профилактике рецидивов у детей старше трех лет, склонных к частым ОРИ. Рандомизированные двойные слепые исследования необходимы для уточнения категории пациентов, дозировки, схемы применения
Рибомунил	Не может быть рекомендован для профилактики рецидивирующих ОРИ у детей
PMBL (polyvalent mechanical bacterial lysate)	Не может быть рекомендован для профилактики рецидивирующих ОРИ у детей ввиду недостаточности доказательств
Пробиотики	Не могут быть рекомендованы для профилактики рецидивирующих ОРИ ввиду недостаточности доказательств
Витамины	Витамин А и витамин С не рекомендуются для профилактики рецидивирующих ОРИ у детей. Витамин D недостаточно изучен у детей с рецидивирующими ОРИ, нужны в дальнейшем методологически адекватные исследования, чтобы определить уровень витамина D, связанный с повышенным риском рецидивирующих ОРИ, наиболее эффективные дозировки, режим приема и продолжительность лечения
Эхинацея	Не может быть рекомендован для профилактики рецидивирующих ОРИ у детей ввиду недостаточности доказательств
Прополис, маточное молочко	Не могут быть рекомендованы для профилактики рецидивирующих ОРИ у детей ввиду недостаточности доказательств
ОМ-85	Должен быть рекомендован для профилактики рецидивирующих ОРИ у детей с 6 месяцев. Дальнейшие исследования необходимы для определения биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность у конкретных пациентов

Таблица 2

Состав и характеристика иммуномодуляторов, применяемых для лечения урогенитальных инфекций

Препарат	Форма	Состав	Способ применения
ОМ-89 UroVaxom	Кишечнорастворимые капсулы 6 мг с лиофилизированным лизатом бактерий	18 штаммов уропатогенной <i>Escherichia coli</i>	Внутрь
Uromune	Флакон с суспензией для распыления	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> и <i>Proteus vulgaris</i>	Орально (сублингвально)
Solco-Urovac	Флакон с лиофилизированным порошком для инъекций	6 штаммов <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> и <i>Proteus morganii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus faecalis</i>	Внутримышечные инъекции
ExPEC4 V	Флакон с лиофилизированным порошком для инъекций	4 штамма <i>Extraintestinal pathogenic E. coli</i> (ExPEC4)	Внутримышечные инъекции

Изучение результатов клинического применения показало, что Uromune, UroVaxom, и Solco-Urovac имеют доказанную краткосрочную эффективность (не менее 6 месяцев существенного снижения частоты рецидивов инфекций мочеполового тракта, odds ratio (OR) 0,17 (95% confidence interval [CI] 0,06–0,50)). Было также показано, что Uromune, UroVaxom и ExPEC4 V имеют доказанную

долгосрочную эффективность (более 6 месяцев существенного снижения частоты рецидивов инфекций мочеполового тракта, OR 0,20 (95% CI 0,07–0,59)).

Зарегистрированные побочные эффекты бактериальных лизатов были легкими, частота их варьировала от 0 до 13% в разных исследованиях, а об отмене лечения из-за побочных эффектов сообщалось только у 11 из

1970 пациентов. Авторы систематического обзора сделали главный вывод о том, что бактериальные лизаты, очевидно, имеют значение в предотвращении рецидивирующих инфекций мочеполового тракта, при этом побочные эффекты незначительны.

Доминирующее место по частоте назначений по поводу рецидивирующей урогенитальной инфекции в мире и числу контролируемых работ, подтверждающих эффективность и безопасность, занимает бактериальный лизат ОМ-89. При назначении по 1 капсуле в сутки на протяжении 90 дней он доказанно снижает частоту рецидивов цистита у женщин, потребность в антибиотиках и улучшает качество жизни у пациенток с рецидивирующим циститом. Эти данные подтверждают сразу несколько метаанализов, опубликованных в последнее время [10, 18, 22]. ОМ-89 как средство профилактики инфекций мочеполового тракта уже несколько десятилетий присутствует в различных национальных рекомендациях для врачей-урологов и врачей общей практики [2, 5, 7].

Особенность применения этого иммуностимулятора в том, что показаниями для назначения является комбинированное лечение и профилактика рецидивов хронической инфекции мочевых путей, особенно циститов, независимо от природы микроорганизма, и возможно в сочетании с антибиотиками. При необходимости применения у беременных врач должен тщательно оценить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода. ОМ-85 можно назначать по показаниям детям старше 4 лет. Необходимо обратить внимание на то, что иммуносупрессивное лечение снижает или полностью блокирует терапевтический эффект данного лекарственного средства [3].

В настоящее время дискуссионными остаются вопросы о роли витаминно-минеральных комплексов в иммуномодуляции. Обладают ли витаминно-минеральные комплексы собственным иммуностимулирующим действием? Оправдано ли их включение в иммуномодуляционные терапевтические схемы? Ответам на эти вопросы было посвящено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, предпринятое в США Т.А. Barringer и соавт., опубликованное в 2003 году [9]. В двойном слепом исследовании участвовало 130 взрослых, рандомизированных по возрасту (от 45 до 64 лет или более 65 лет) и наличию сахарного диабета 2-го типа. Участники принимали поливитаминную и минеральную добавку или плацебо ежедневно в течение 1 года. Исследователи

фиксируют частоту зарегистрированных участниками симптомов инфекции, а также частоту связанных с инфекцией невыходов на работу и исследования медицинских результатов по 12 симптомам, ассоциированным с различными инфекциями. В результате выяснилось, что чаще сообщали об инфекционном заболевании в течение года те участники, которые получали плацебо, чем участники, получавшие мультивитаминные и минеральные комплексы (73% против 43%). Авторы исследования сделали следующий вывод: поливитаминно-минеральные добавки достоверно снижают частоту инфекций и связанных с ними невыходов на работу, но только в выборке участников с сахарным диабетом 2-го типа и/или субклиническим дефицитом витаминов и микронутриентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение каких иммуностимуляторов или комплексов молекул мы имеем право называть клинически оправданным? Какие требования сегодня должен предъявить клиницист к иммуностимулятору, чтобы иметь возможность получить требуемый клинический результат и минимизировать вероятность нежелательных эффектов? С этих позиций минимально необходимые требования следующие:

1. Хорошо изученный механизм действия иммуностимулятора.
2. Клиническая эффективность с доказательствами высокого уровня.
3. Приемлемая безопасность с доказательствами, полученными в результате целенаправленных независимых исследований. Отражение результатов исследований безопасности в инструкции к лекарственному средству создает условия для юридической защищенности врача в случае конфликта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н.А. и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение и профилактика: клиническое руководство. М. МЕДКом-Про, 2018.
2. Европейское общество урологов. Рекомендации: инфекции в урологии. 2019. Электронный ресурс. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Уро-Ваксом (П N011541/01-061011). [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb93fbb7-7bf4-4bb8-a85d-72541851bff7&t=Дата обращения 01.05.2019](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb93fbb7-7bf4-4bb8-a85d-72541851bff7&t=Дата%20обращения%2001.05.2019).

4. Локшин К.Л., Геворкян А.Р., Евдокимов М.Е. и др. Анализ эффективности стандартной антибиотикотерапии и риска рецидивирования острых неосложненных циститов у женщин детородного возраста. Открытое рандомизированное сравнительное исследование. *Consilium medicum*. 2012; 14(4): 51–6.
5. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М. Пре100 Принт, 2016: 64–5.
6. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике коррекции и профилактике. Руководство для врачей. М.; 2013.
7. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Перепановой Т.С. и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. М.; 2017.
8. Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis. Schito G.C., et al. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009; 34: 407–13.
9. Barringer T. A. et al. Effect of a Multivitamin and Mineral Supplement on Infection and Quality of Life: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Int Med*. 2003; 138: 5.
10. Bauer H.W., Rahlfs V.W., Lauener P.A., Blessmann G.S. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 19(6): 451–6.
11. Bodemer C. et al. Adjuvant treatment with the bacterial lysate (OM-85) improves management of atopic dermatitis: A randomized study. *PloS One*. 2017; 12(3): e0161555.
12. Dang A.T. et al. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity. *Sci Rep*. 2017; 7 (43844).
13. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienna-Monge J.J.L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). A reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library. 2011; 6.
14. Esposito S., Geppè N. et al. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement. *Microorganisms*. 2020; 8(11): 1810.
15. Fokkens W.J. et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology* 2020; 58(2): 82–111. DOI: 10.4193/Rhin20.601.
16. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016–2017. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
17. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect. Dis. Clin. North Am*. 1997; 11(3): 551–81.
18. Huber M., Krauter K., Winkelmann G. et al. Immunostimulation by bacterial components: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89. *Int J Immunopharmacol*. 2000; 22(12): 1103–11.
19. Kearney S.C. et al. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 114(5): 364–9.
20. Liu Y.W., Dong S.H., Zhan G.Y et al. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(14): 3332–6.
21. Naber K.G. Short-term therapy of uncomplicated cystitis. *Curr. Opin. Urol*. 1999; 9(1): 57–64.
22. Naber K. G., Cho Y. H., Matsumoto T., Schaeffer A.S. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009; 33(2): 111–9.
23. Prattley S., Geraghty R., Moore M., Somani B.K. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2020; 6(3): 593–604. DOI: 10.1016/j.euf.2019.11.002
24. Rafalskiy V., Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicentre study sonar. *Eur. Urol. Suppl*. 2008; 7(3): 267.
25. Schaad U. et al. Immunostimulation With OM-85 in Children With Recurrent Infections of the Upper Respiratory Tract. A Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study. *Chest*. 2002; 122(6): 2042–9. DOI: 10.1378/chest.122.6.2042.
26. Triantafyllou V. et al. BronchoVaxomR (OM85 BV) soluble components stimulate sinonasal innate immunity. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019; 9(4): 370–7. DOI: 10.1002/alr.22276.
27. Zagar S., Lofler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. *J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1988; 50(6): 397–404.

REFERENCES

1. Geppè N.A. i dr. Ostrye infektsii dykhatel'nykh putey u detey. [Acute respiratory tract infections in children]. Diagnostika, lecheniye i profilaktika: klinicheskoye rukovodstvo. Moskva: MEdKom-Pro Publ., 2018. (in Russian)
2. Yevropeyskoye obshchestvo urologov. Rekomendatsii: infektsii v urologii. [Recommendations: infections in urology]. 2019. Elektronnyy resurs. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>. (in Russian)
3. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Uro-Vaksom [Instructions for medical use of the drug Uro-Vaxom]. (P N011541/01–061011). http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb-

- 93fbb7-7bf4-4bb8-a85d-72541851bff7&t=Data obrashcheniya 01.05.2019 (in Russian)
4. Lokshin K.L., Gevorkyan A.R., Yevdokimov M.Ye. i dr. Analiz effektivnosti standartnoy antibiotikoterapii i riska retsidivirovaniya ostrykh neoslozhnennykh tsistitov u zhenshchin detородnogo vozrasta. [Analysis of the effectiveness of standard antibiotic therapy and the risk of recurrence of acute uncomplicated cystitis in women of childbearing age]. *Otkrytoye randomizirovannoye sravnitel'noye issledovaniye. Consilium medicum.* 2012; 14(4): 51–6. (in Russian)
 5. Strategiya i taktika ratsional'nogo primeneniya antimikrobnnykh sredstv v ambulatornoy praktike. [Strategy and tactics for the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice]. *Yevraziyskiye klinicheskiye rekomendatsii. Pod red. S.V. Yakovleva, S.V. Sidorenko, V.V. Rafal'skogo, T.V. Spichak. Moskva: Pre100 Print Publ., 2016: 64–5. (in Russian)*
 6. Ursova N.I. Disbakteriozy kishechnika v detskom vozraste: innovatsii v diag-nostike korrektsii i profilaktike. [Intestinal dysbiosis in childhood: innovations in diagnosis, correction and prevention]. *Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva; 2013. (in Russian)*
 7. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii. Pod red. Perepanovoy T.S. i dr. Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsiy pochek, mochevyvodyashchikh putey i muzhskikh polovykh organov. [Federal clinical guidelines. Ed. Perepanova T.S. et al. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs]. Moskva; 2017. (in Russian)
 8. Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis. Schito G.C., et al. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2009; 34: 407–13.
 9. Barringer T.A. et al. Effect of a Multivitamin and Mineral Supplement on Infection and Quality of Life: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Int Med.* 2003; 138: 5.
 10. Bauer H.W., Rahlfs V.W., Lauener P.A., Blessmann G.S. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 19(6): 451–6.
 11. Bodemer C. et al. Adjuvant treatment with the bacterial lysate (OM-85) improves management of atopic dermatitis: A randomized study. *PLoS One.* 2017; 12(3): e0161555.
 12. Dang A.T. et al. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity. *Sci Rep.* 2017; 7 (43844).
 13. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.J.L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). A reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library. 2011; 6.
 14. Esposito S., Geppè N. et al. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement. *Microorganisms.* 2020; 8(11): 1810.
 15. Fokkens W.J. et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology* 2020; 58(2): 82–111. DOI: 10.4193/Rhin20.601.
 16. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016–2017. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 17. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1997; 11(3): 551–81.
 18. Huber M., Krauter K., Winkelmann G. et al. Immunostimulation by bacterial components: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89. *Int J Immunopharmacol.* 2000; 22(12): 1103–11.
 19. Kearney S.C. et al. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114(5): 364–9.
 20. Liu Y.W., Dong S.H., Zhan G.Y et al. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21(14): 3332–6.
 21. Naber K.G. Short-term therapy of uncomplicated cystitis. *Curr. Opin. Urol.* 1999; 9(1): 57–64.
 22. Naber K. G., Cho Y. H., Matsumoto T., Schaeffer A.S. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009; 33(2): 111–9.
 23. Prattley S., Geraghty R., Moore M., Somani B.K. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2020; 6(3): 593–604. DOI: 10.1016/j.euf.2019.11.002
 24. Rafalskiy V., Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicentre study sonar. *Eur. Urol. Suppl.* 2008; 7(3): 267.
 25. Schaad U. et al. Immunostimulation With OM-85 in Children With Recurrent Infections of the Upper Respiratory Tract. A Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study. *Chest.* 2002; 122(6): 2042–9. DOI: 10.1378/chest.122.6.2042.
 26. Triantafyllou V. et al. BronchoVaxomR (OM85 BV) soluble components stimulate sinonasal innate immunity. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9(4): 370–7. DOI: 10.1002/alr.22276.
 27. Zagar S., Lofler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. *J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1988; 50(6): 397–404.

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© Александр Владимирович Шабров¹, Галина Александровна Кухарчик^{2, 3}

¹ Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Александр Владимирович Шабров — академик РАН, д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, главный научный сотрудник. E-mail: shabrov.av@mail.ru

Поступила: 18.03.2021

Одобрена: 21.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. Известно, что у пациентов с метаболическим синдромом значительно выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Каждый отдельный компонент метаболического синдрома является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а сочетание этих факторов увеличивает частоту и тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний, включая коронарный атеросклероз, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. Несмотря на то что в последнее время были достигнуты успехи в понимании этиологии метаболического синдрома, основные патофизиологические механизмы остаются не до конца ясными. Существует множество патогенетических аспектов и сигнальных путей, которые ведут к появлению и прогрессированию кардиальных осложнений при метаболическом синдроме, и их лучшее понимание может привести к формированию новых подходов к терапии данного состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; ожирение; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания.

CARDIOLOGICAL MANIFESTATIONS AND COMPLICATIONS OF METABOLIC SYNDROME

© Alexander V. Shabrov¹, Galina A. Kukharchik^{2, 3}

¹ Institute for Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, st. Academician Pavlova, 12

² V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, Saint-Petersburg, ul. Akkuratova, 2

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

Contact information: Alexander V. Shabrov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor of Sciences, RF, Chief Researcher. E-mail: shabrov.av@mail.ru

Received: 18.03.2021

Revised: 21.08.2021

Accepted: 24.08.2021

SUMMARY. It is known that patients with metabolic syndrome have a significantly higher risk of developing cardiovascular diseases. Each individual component of metabolic syndrome is an independent risk factor for cardiovascular disease, and the combination of these factors increases the incidence and severity of cardiovascular disease, including coronary atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. Despite recent advances in understanding the etiology of metabolic syndrome, the underlying pathophysiological mechanisms remain unclear. There are many pathogenetic aspects and signaling pathways that lead to the appearance and progression of cardiac complications in metabolic syndrome, and their better understanding may lead to the formation of new approaches to the therapy of this condition.

KEY WORDS: metabolic syndrome; obesity; atherosclerosis; cardiovascular diseases.

Метаболический синдром (МС) является, с одной стороны, известным кластером факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и в тоже время, с другой стороны — кластером сердечно-сосудистых проявлений (рис. 1). Проблема МС чрезвычайно важна и актуальна для здравоохранения и медицинской науки, так как заболевания, ассоциированные с МС, в настоящее время — основные причины заболеваемости и смертности населения во всем мире. Именно поэтому поиск и выявление первопричин МС были и остаются предметом многочисленных исследований.

Каждый отдельный компонент МС провоцирует сердечную дисфункцию, а их комбинация ведет к дополнительному риску. Действие факторов риска МС тесно связано с ускоренным артериальным старением и развитием различных клинических сценариев сердечно-сосудистых событий [96].

Из всех известных механизмов инсулинорезистентность, нейрогормональная активация и хроническое воспаление, по-видимому, являются основными участниками инициации, прогрессирования и перехода от факторов риска МС к ССЗ. Важнейшим

патофизиологическим аспектом в связи с инсулинорезистентностью считается индукция увеличения вязкости сыворотки крови, активация протромботического состояния и высвобождение провоспалительных цитокинов из жировой ткани, что способствует увеличению риска ССЗ [54]. Увеличение массы тела и появление ожирения ведет к существенным нейрогормональным изменениям и появлению адаптивных процессов в сердечно-сосудистой системе [15, 22].

Висцеральная жировая ткань метаболически активна и синтезирует большое количество биоактивных секреторных белков, таких как ингибитор активатора плазминогена, способствующий протромботическому состоянию, гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста, который способствует пролиферации клеток гладких мышц и ремоделированию сосудов [2, 92]. В жировой ткани происходит интенсивный метаболизм половых стероидов [1]. Открытие эндокринных и иммунных свойств адипоцитов обеспечило дальнейшее механистическое понимание развития МС. Было показано, что адипокины, высвобождаемые из висцеральной жировой ткани, связаны с МС

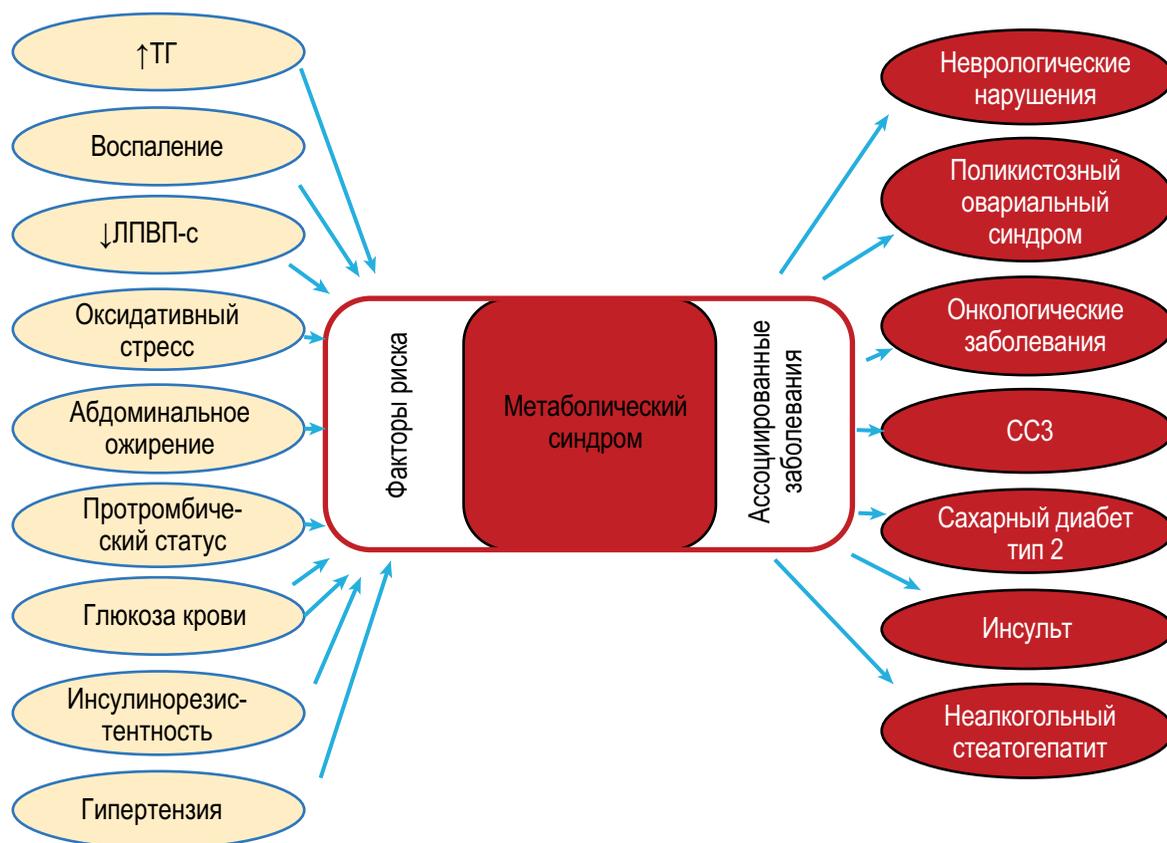


Рис. 1. Метаболический синдром: факторы риска и ассоциированные заболевания (адаптировано из [73])

и ССЗ [102]. Так, известно, что высокие уровни лептина напрямую связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском, который играет важную роль в формировании атеросклеротической бляшки, вызывает гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и стимулирует ремоделирование сосудов, обладает протромбогенным эффектом [11]. В свою очередь, адипонектин — противовоспалительный и антиатерогенный адипокин, противодействует эффектам лептина. Существует отрицательная корреляция между содержанием адипонектина и объемом талии, индексом массы тела, артериальным давлением и индексом инсулинорезистентности [11]. Адипонектин обладает антиатерогенными свойствами и снижает реактивность сосудов, пролиферацию гладких мышц, а также повышает стабильность бляшек [65]. Таким образом, адипонектин является защитным фактором, противодействующим развитию сахарного диабета, гипертонии и острого инфаркта миокарда [90, 101]. Увеличение жировой ткани коррелирует со снижением адипонектина и повышением уровня лептина, что в конечном итоге повышает риск ССЗ.

Наиболее частое кардиальное проявление МС — артериальная гипертензия. Одним из патогенетических механизмов, который участвует в ее реализации, является эндотелиальная дисфункция. Эндотелий — это уникальный многофункциональный регуляторный секретирующий орган, выделяющий медиаторы вазоконстрикции и вазодилатации. При ожирении и инсулинорезистентности существенно снижается способность инсулина потенцировать вазодилатацию [11]. Другим чрезвычайно важным нейрогуморальным путем, способствующим развитию МС и последующим кардиальным проявлениям, в том числе артериальной гипертензии, является активация ренин-ангиотензиновой системы (РААС). Ангиотензин II, образующийся в результате активации ангиотензин-превращающего фермента, также продуцируется жировой тканью. Ожирение и резистентность к инсулину провоцируют увеличение выработки ангиотензина II [101, 8]. В свою очередь ангиотензин II посредством активации рецептора типа I активирует никотинамид-адениндинуклеотид-фосфатоксидазу, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) [71]. АФК вызывают множество эффектов, включая окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), повреждение эндотелия, агрегацию тромбоцитов, экспрессию редокс-чувствительного фактора транскрип-

ции, ядерного фактора каппа-активированных В-клеток (NF-κB) и экспрессию лептиноподобного окисленного рецептора липопротеинов низкой плотности-1 (LOX-1) на клетках эндотелия и гладких мышц сосудов [40]. РААС, АФК и LOX-1 имеют взаимосвязанную петлю положительной обратной связи, которая инициирует порочный цикл воспаления, повреждения эндотелия и пролиферации фибробластов, что способствует развитию артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета 2-го типа, гипертрофии миокарда и, в конечном итоге, ССЗ [29].

Активация симпатической нервной системы способствует увеличению частоты сердечных сокращений, задержке натрия в проксимальных канальцах почек, повышению объема циркулирующей крови, конечного диастолического объема желудочков, сердечного выброса и артериального давления [22, 91, 43]. Известно, что вегетативная дисфункция оказывает влияние на уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с МС. В работе А.Е. Турсынбековой и соавт., в ходе которой было обследовано 750 человек от 35 до 70 лет, было показано, что в случае сочетания МС и вегетативной дисфункции значительно чаще развивались различные острые нарушения кровообращения на регионарном уровне (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, другие формы нарушения периферического артериального кровообращения), чем в случае отсутствия МС и вегетативной дисфункции. Как правило, чрезмерная активация симпатической нервной системы одновременно ведет к нарушениям сосудистой и сердечной функции (появляются вазоконстрикция, тахикардия), нарушениям метаболического баланса (избыточный липолиз, приводящий к повышению уровня жирных кислот, индуцированная катехоламинами, периферическая и печеночная инсулинорезистентность) [28]. С одной стороны, эти изменения происходят непосредственно в связи с активацией адренергических рецепторов, с другой — в связи с вторичными изменениями в адипокинах, цитокинах и задержкой натрия и воды.

Таким образом, патофизиологические изменения при МС включают изменения в метаболизме субстрата миокарда, микрососудистую дисфункцию, нарушение баланса между потребностью и потреблением кислорода, сердечную (диастолическую) сократительную дисфункцию и концентрическую гипертрофию сердца (рис. 2).



Рис. 2. Патологические процессы, негативные молекулярные и системные изменения и сердечно-сосудистые следствия метаболического синдрома. ОЦК — объем циркулирующей крови; РААС — ренин-ангиотензиновая система; ЧСС — частота сердечных сокращений (адаптировано из [99])

Ожирение (в частности, висцеральное ожирение), играет стимулирующую роль, тогда как хроническое воспаление и резистентность к инсулину способствуют развитию нарушений метаболической регуляции. По сути, ожирение в этом контексте является зеркалом МС [33]. С 1999 года был опубликован целый ряд работ, посвященный «парадоксу ожирения» для описания парадоксальных результатов у пациентов с избыточным весом и ожирением, в том числе перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), которые показали лучший краткосрочный и долгосрочный (в течение 1 года) прогноз, чем пациенты без избыточного веса. В метаанализе, проведенном К.М. Flegal и соавт. (2013) (97 исследований, 2,88 млн человек), было показано, что долгосрочный прогноз среди пациентов с ожирением и избыточным весом I степени (индекс массы тела 30–35 кг/м²) лучше, чем среди пациентов с нормальным индексом массы тела, в то время как среди пациентов с индексом массы тела более 35 кг/м² риск смерти был увеличен на 30% [37].

Анализ феномена «парадокса ожирения» привел к формированию гипотезы «липопротекции» при хронических заболеваниях. В то же время, феномены «парадокса» и гетерогенность фенотипов ожирения дали толчок для

работ, посвященных анализу патофизиологических механизмов, лежащих в основе связи ожирения и ССЗ. Была доказана невысокая возможность индекса массы тела отражать процентное содержание жировой ткани, что при хронических ССЗ является одним из важных аспектов, объясняющих механизм формирования U-образной кривой зависимости между индексом массы тела и смертностью, что не имеет непосредственного отношения к истинному «парадоксу ожирения» [4]. Несмотря на отсутствие в настоящее время данных о взаимосвязи процентного содержания жировой ткани с риском общей и сердечно-сосудистой смерти на популяционном уровне, появляются результаты отдельных когортных проспективных исследований, свидетельствующих о наличии такой ассоциации. Высокое процентное содержание жировой ткани, выявляемое при рентгеновской абсорбциометрии, независимо от других факторов ассоциировано с увеличением риска смерти от всех причин на 19% для женщин и на 59% для мужчин [86].

В метаанализе 230 когортных исследований было убедительно показан характер ассоциации «индекс массы тела — смертность» в зависимости от наличия хронических заболеваний, курения, длительности наблюдения

за больными. Относительный риск смерти от всех причин при увеличении индекса массы тела на каждые 5 единиц составлял 1,18 среди не куривших; 1,21 — среди лиц без хронических заболеваний и не куривших, 1,05 — среди всех пациентов [20].

Особый интерес представляет тот факт, что риск ССЗ у пациентов с МС не является общей суммой его отдельных компонентов, кластеризация этих компонентов вызывает синергетический эффект. Результаты метаанализа, проведенного S. Motillo и соавт. (2010), показали, что МС удваивает риск ССЗ и увеличивает смертность от всех причин в 1,5 раза [76].

Связь фенотипа индекса массы тела и МС с ССЗ была убедительно доказана и в работах K. Dhana и соавт. (2016) [30]. Авторы предложили модель риска сердечно-сосудистых осложнений с учетом различных факторов (табл. 1).

Связанные с ожирением изменения функции сердца были описаны как «кардиомиопатия ожирения». Данные многоэтнического исследования атеросклероза (MESA) демонстрируют прямую связь между конечным диастолическим объемом левого желудочка и индексом массы тела у мужчин и женщин [100]. Это большое популяционное исследование также показало, что масса левого желудочка при ожирении увеличилась намного больше, чем объем желудочка. Хотя ранние исследования «кардиомиопатии ожирения» предполагали, что ожирение приводило к перегрузке объемом и эксцентрической гипертрофии сердца [12, 16], более поздние исследования показали, что в большинстве случаев при этом развивается концентрическая гипертрофия левого желудочка, а также легкая (субклиническая) диастолическая и/или систолическая дисфункция с нормальной или даже повышенной фракцией выброса левого желудочка [21, 88, 105]. Более чувствительные показатели сократительной функции, такие как фракция укорочения левого желудочка, систолическая скорость и напряжение миокарда (радиальное и продольное) также нарушаются в условиях ожирения и/или МС [105, 14] при независимых от нагрузки измерениях сократимости миокарда (например, соотношение объема и конечного систолического давления). Важно отметить, что функциональные реакции сердца на физиологические нагрузки (например, физические упражнения) [89, 74], патологические состояния (например, ишемия миокарда) [78], или фармакологические

Таблица 1

Относительный риск сердечно-сосудистых осложнений, рассчитанный для многовариантной модели, скорректированной с учетом пола, возраста, курения, общего холестерина, лечения гиперлипидемии, предполагаемой скорости клубочковой фильтрации, употребления алкоголя, физической активности и образования [30]

Показатель	Количество обследованных	Количество кардиальных исходов	Относительный риск (95% ДИ)
Без метаболического синдрома			
Нормальная масса тела	1444	203	1
Избыточная масса тела	1334	205	1,08 (0,89–1,32)
Ожирение	260	36	1,07 (0,75–1,53)
Метаболический синдром			
Нормальная масса тела	306	63	1,35 (1,02–1,80)
Избыточная масса тела	1182	219	1,32 (1,09–1,60)
Ожирение	788	135	1,33 (1,07–1,66)

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

стимулы (например, катехоламины, миметики глюкагоноподобного пептида-1) [94, 75] также оказывают существенное влияние на фенотип ожирения и МС.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе сердечного и гемодинамического фенотипа кардиальных проявлений при МС, являются сложными и не полностью охарактеризованы. Исследователи в этой области определили важные молекулярные пути, связывающие МС с сердечной дисфункцией. В частности, они могут быть связаны с изменением активности и экспрессии ключевых белков, участвующих в реализации процесса возбуждения в миокарде и сокращения. Катастрофическое нарушение способности митохондрий удерживать ионы Ca^{2+} может быть вызвано различными факторами, в том числе гибелью кардиомиоцитов при ишемии, инфаркте, реперфузионном повреждении, нейродегенерации, МС. Нарушения функции кардиомиоцитов опосредованы изменениями работы каналов Ca^{2+} в миокарде через снижение активности кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума и снижения числа рיאнодиновых рецепторов митохондрий [5, 35]. В результате дисфункции митохондрий и нарушения потребления кальция и других связанных процессов происходит

перегрузка ионами кальция кардиомиоцитов и нарушение энергетического баланса. Как следствие, увеличивается время диастолического расслабления миокарда, развивается апоптоз и гибель кардиомиоцитов вследствие реакции пор мембраны митохондрий [3].

МС значительно ухудшает баланс между коронарным кровотоком и метаболизмом миокарда в ответ на физическую нагрузку как результат локального метаболического расширения кровеносных сосудов, с изменениями коронарного перфузионного давления (ауторегуляция потока давления), и в ответ на ишемию сердца (реактивная гиперемия) [23, 25].

Как и в случае физиологических изменений, наблюдаемых при ожирении и/или МС, генетические и молекулярные факторы, лежащие в основе сердечно-сосудистых нарушений, являются сложными и взаимосвязанными. Было получено значительное количество доказательств, идентифицирующих молекулярные изменения, связанные с ожирением и отдельными компонентами МС. Современные высокопроизводительные комплексные молекулярные методологии («омические методы») оценки генетики, нуклеиновых кислот, белков или метаболитов дают представление о биологических процессах с возможностью оценки всех одновременных молекулярных изменений. В 2015 году был опубликован подробный обзор о связи микроРНК и сердечно-сосудистых заболеваний [107]. Однако на данный момент существует не так много исследований, анализирующих ассоциации микроРНК с ССЗ при ожирении и/или МС. Известно, что существует важная группа посттранскрипционных модуляторов, микроРНК которых участвуют в регуляции метаболических заболеваний и ССЗ [34, 36, 45]. Первоначальные исследования эффектов микроРНК были ассоциативными и часто сосредоточены на отдельных видах микроРНК, но затем появились исследования регуляции, прямого действия микроРНК и одновременных изменений у нескольких видов микроРНК. Было выявлено, что сложная система факторов (ожирение и/или МС, ишемия миокарда, фармакологическая терапия) изменяет экспрессию микроРНК, которые, в свою очередь, связаны с регуляцией клеточных функций и/или патофизиологическими ответами. Появилась парадигма — изменения экспрессии микроРНК не обязательно неразрывно связаны с конкретной патологией (хотя в некоторых случаях возможно), а определяются множеством сопутствующих факторов, включая метаболическое заболевание, сердечно-

сосудистую патологию (например, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность) и воздействие фармакотерапии [84, 98].

S. Motillo и соавт. в 2010 году провели метаанализ результатов 87 исследований, которые в целом включали результаты обследования 951 083 пациентов с МС. Было показано, что МС связан с увеличением риска ССЗ в 2,35 раза (при 95% ДИ 2,02–2,73), риск смерти от ССЗ увеличен при этом в 2,40 раза (при 95% ДИ 1,87–3,08), риск смерти от всех причин выше в 1,58 раза (при 95% ДИ 1,39–1,78), инфаркта миокарда в 1,99 раза (при 95% ДИ 1,61–2,46). При этом сердечно-сосудистый риск был неизменно выше у женщин по сравнению с мужчинами, особенно для смертности от всех причин (относительный риск (ОР) 1,86; при 95% ДИ 1,37–2,52; против ОР 1,42; при 95% ДИ 1,16–1,74 для мужчин). Даже в отсутствие сахарного диабета 2-го типа МС ассоциировался с повышенным риском смертности от ССЗ (ОР 1,75; при 95% ДИ 1,19–2,58), риском инфаркта миокарда (ОР 1,62; при 95% ДИ 1,31–2,01) [76].

Проведенное в более поздние сроки исследование A. Amouzegar и соавт. (2017) также показало, что МС является значимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у мужчин (ОР 1,66; при 95% ДИ 1,23–2,24, и ОР 1,93; при 95% ДИ 1,26–2,94) и у женщин (ОР 2,01; при 95% ДИ 1,39–2,88 и ОР 2,71; при 95% ДИ 1,44–5,09) [17, 52]. A. Mozaffary и соавт. (2014), анализируя 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности у 922 пациентов МС в возрасте 65 лет и старше, показали его увеличение соответственно в 1,55 раза (при 95% ДИ 1,15–2,09), и в 2,08 раза (при 95% ДИ 1,23–3,5) [80].

СВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА СО СМЕРТНОСТЬЮ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Исследователи из Кореи проанализировали взаимосвязь между МС и смертностью среди пожилых пациентов [53]. Было показано влияние МС на относительный риск смерти от всех причин и смерти от ССЗ у взрослых в возрасте 60 лет и старше. Полученные данные свидетельствуют о более высоком риске смерти от всех причин и ССЗ при наличии у пожилых МС. Комбинированные риски смерти от всех причин и смерти от ССЗ составили 1,23 (при 95% ДИ 1,15–1,32) и 1,24 (при 95% ДИ 1,11–1,39) соответственно (рис. 3, 4). Во

всех исследованиях наблюдалась значительная статистическая гетерогенность.

Авторы этого исследования наблюдали повышение риска смерти от ССЗ на 24% и повышение риска смерти от всех причин среди пожилых людей с МС на 23% по сравнению с пациентами без МС. Связь МС с ССЗ и риском смерти от всех причин несколько различалась в зависимости от места проживания

(географического положения), размера выборки, критериев МС и сложности в метаанализе подгруппы.

В метаанализе, включавшем результаты 21 исследования, проведенном S.H. Wu и соавт. (2010), была исследована связь между МС и смертностью от всех причин среди взрослых в возрасте 20 лет и старше. Авторы обнаружили, что в общей популяции взрослые

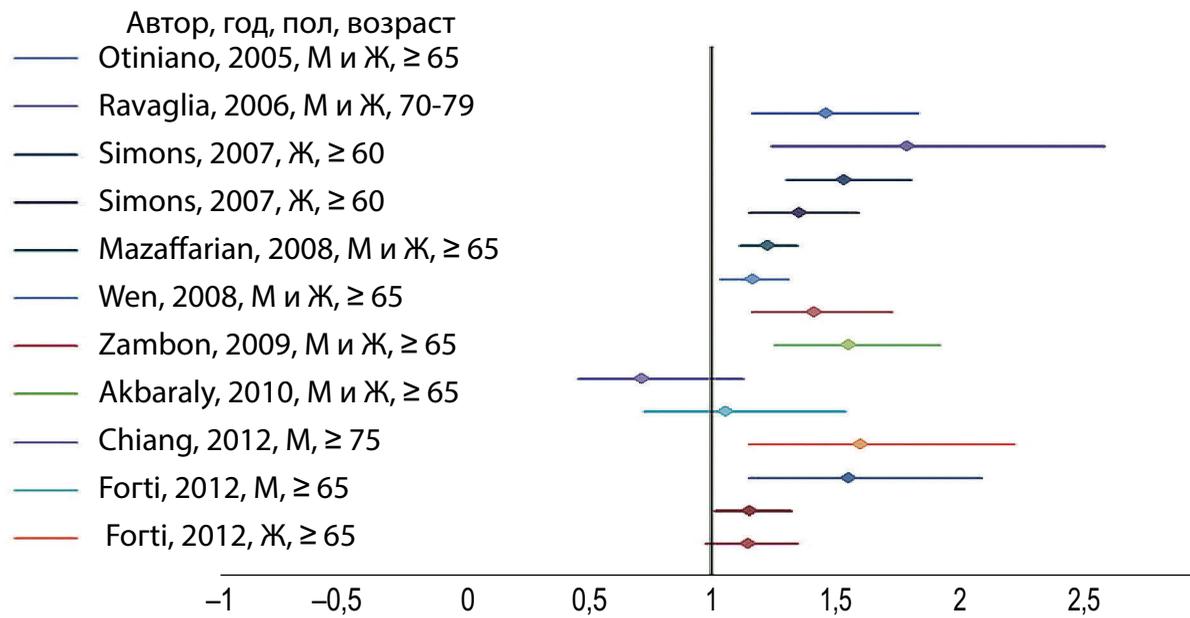


Рис. 3. Влияние метаболического синдрома на риск смерти от всех причин заболеваний у лиц старше 60 лет

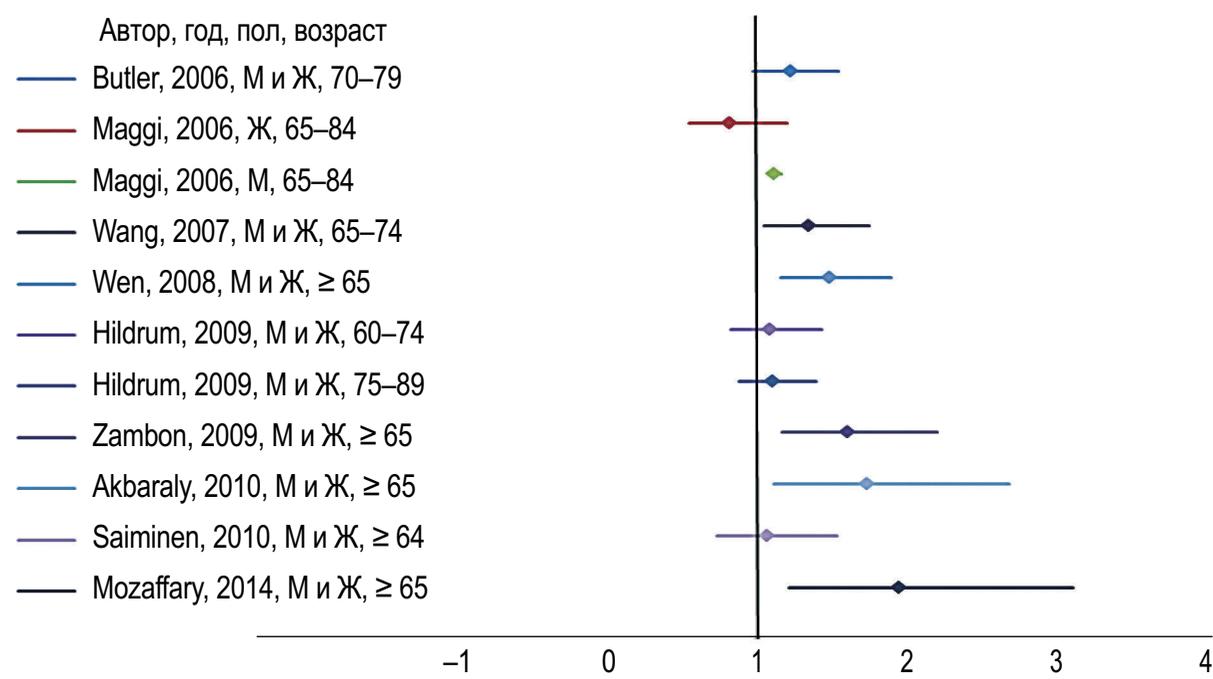


Рис. 4. Влияние метаболического синдрома на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц старше 60 лет

с МС имели повышенный риск смерти от всех причин по сравнению с взрослыми без МС (ОР 1,46; при 95% ДИ 1,35–1,57). Поскольку старение является одной из основных причин растущей распространенности МС, можно предположить, что пожилые люди чаще страдают от сочетания сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска, которые составляют МС [108].

Позже L.J. Dominguez и соавт. (2016) подтвердили полученные результаты о том, что МС имеет предсказательную ценность в отношении риска смерти от ССЗ, в том числе у пожилых людей [32]. Исследование А.Е. Кане и соавт. (2017) показало, что МС положительно коррелировал с индексом хрупкости у более молодых людей (до 65 лет), но не у пожилых людей (65 лет и старше) [56]. Кроме того, индекс хрупкости был лучшим предиктором риска смерти, чем МС в любом возрасте. Другое исследование показало, что физическая слабость и хроническое заболевание вместе представляют больший вклад, чем МС, в риск 19-летней смертности от всех причин у пожилых людей [47].

Среди компонентов МС повышенный уровень глюкозы предсказывает более высокую смертность у пожилых людей [79, 103, 113].

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ЧАСТОТУ И ТЯЖЕСТЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

У пациентов с МС значительно выше риск развития ССЗ в целом и ишемической болезни сердца (ИБС) в частности [99]. Особый интерес представляют работы, отражающие корреляции между МС и ранним началом ИБС [52].

Многие годы целенаправленных исследований показали, что увеличение степени ожирения и МС связано с ускоренным атеросклерозом и большей частотой ИБС [42, 69]. Эти более высокие показатели атеросклеротического поражения коронарных артерий, как было показано, приводят к двукратному увеличению риска инфаркта миокарда и значительному увеличению риска сердечно-сосудистой смертности [76]. Результаты исследования PROSPECT указывают на протяженное поражение и качественные особенности структуры коронарных бляшек, ассоциированных с большой частотой коронарных событий (некротическое ядро, содержание кальция) при поражениях коронарных артерий у пациентов с МС или сахарным диабетом [67, 106, 110].

М. Fudim и соавт. (2016) проанализировали результаты шкалы ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease score) у 6742 пациентов в возрасте $62,1 \pm 10,2$ года, и оценили влияние на неблагоприятные исходы традиционных факторов риска, МС и содержания кальция в коронарных артериях, изученное при помощи компьютерной томографии. Исследователи представили убедительные данные о том, что пациенты, у которых были в анамнезе и МС и выраженный кальциноз коронарных артерий, имели гораздо более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, кардиальная смерть, реанимированные после остановки сердца, инсульт, в том числе фатальный) в будущем, по сравнению с теми, кто не имел ни одного из них, либо обоих (рис. 5) [39]. МС связан с более тяжелым течением ИБС, а большее количество компонентов МС коррелирует с более тяжелым поражением коронарных артерий, подтвержденным с помощью коронарной ангиографии [58, 93].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе усиленной инициации и прогрессирования поражения коронарных сосудов, вызванного МС, остаются областью активных исследований. Так, одна из работ была посвящена исследованию гормонов и цитокинов, происходящих из жировой ткани (адипокины), в качестве молекулярных связей между ожирением и ССЗ [64]. Были описаны роли адипокинов в регуляции многих важных признаков ССЗ, связанных с ожирением, включая влияние адипокинов на чувствительность к инсулину (лептин, адипонектин и резистин), воспаление (IL-8, хемотаксический белок-1 моноцитов, лептин, хемерин), коагуляцию (ингибитор активатора плазминогена-1), сосудистую функцию и атеросклероз (лептин, резистин, альфа-фактор некроза опухоли, адипонектин, висфатин, оментин) [60, 81]. При висцеральном ожирении увеличивается количество перикардального жира в сердце, однако накапливается жировая ткань преимущественно вокруг коронарных артерий, а атеросклеротические бляшки встречаются преимущественно в артериях, окруженных периваскулярной жировой тканью [31, 41]. Произошла оценка парадигмы передачи сигналов «снаружи внутрь», с помощью которого адипокины, высвобождаемые из коронарной периваскулярной жировой ткани, способны влиять на развитие сосудистой дисфункции и атеросклероза в непосредственно прилегающих сосудах [27, 31, 70, 82, 85].

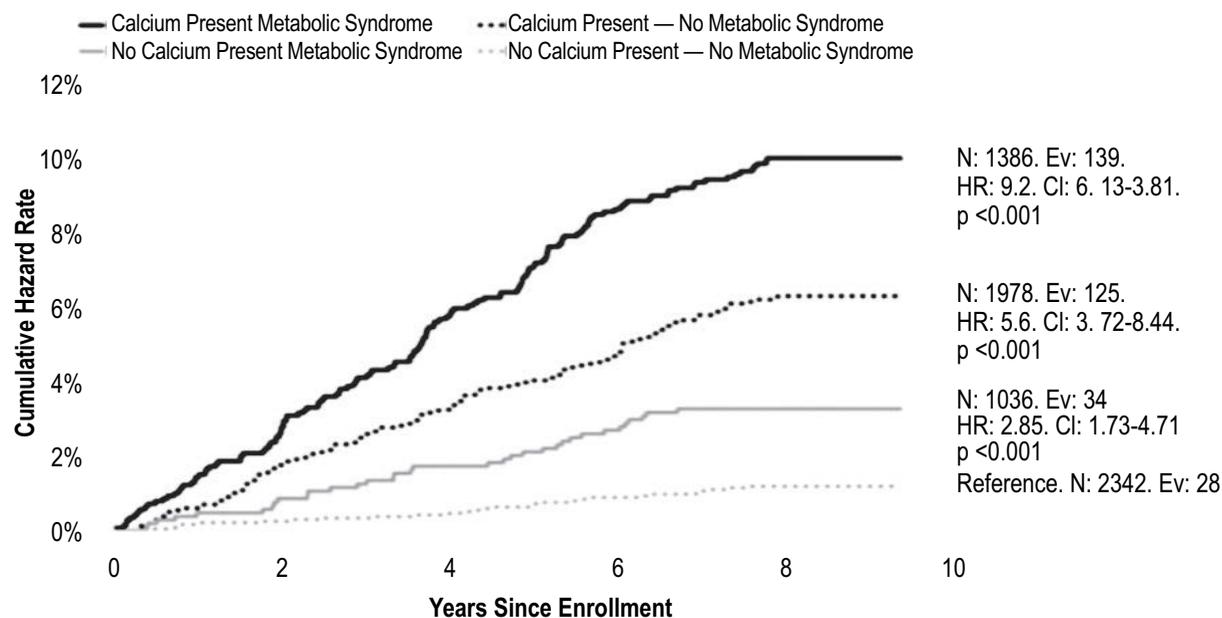


Рис. 5. Совокупный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, стратифицированный в зависимости от метаболического синдрома и содержания коронарного кальция [39]

Исследователи из Японии проанализировали риск ССЗ с продолжительностью МС в течение последних 4 лет до кардиального события. Они провели исследование «случай — контроль» в рамках Японского эпидемиологического сотрудничества по исследованию гигиены труда. В общей сложности 139 зарегистрированных случаев ССЗ и 561 зарегистрированный случай ССЗ были идентифицированы и сопоставлены индивидуально по возрасту, полу и месту работы с 695 и 2803 контрольными, соответственно. Отношение шансов (95% ДИ) для зарегистрированных ССЗ составило 4,7 (2,9; 7,5) для людей с МС (3 критерия и более) и 1,9 (1,1; 3,3) для МС (1–2 критерия), по сравнению с людьми без МС в течение последних 4 лет до кардиального события (p для тренда $<0,001$). Связь с продолжительностью МС была более сильной для инфаркта миокарда, чем для других вариантов ССЗ [48]. Ф.М. Абдельлатиф и Т.А. Шишова в своей работе также показали, что МС влияет на долгосрочный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. У пациентов с МС по сравнению с группой контроля чаще развивались сердечно-сосудистые осложнения (81,4% против 32,3%, соответственно; $p=0,027$) и летальные исходы (37,1% против 9,7%, соответственно; $p=0,031$). Частота возникновения повторного инфаркта миокарда и повторных госпитализаций значимо не различалась в зависимости от наличия или отсутствия МС. Данное исследование показало, что

МС существенно увеличивает риск развития кардиальных осложнений (ОР 6,96; при 95% ДИ 2,87–16,89) и летальности (ОР 6,01; при 95% ДИ 1,66–21,77) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

В нескольких исследованиях сообщается о корреляции между МС и атеросклерозом сонных артерий [18]. Кластеризация абдоминального ожирения с двумя компонентами или более МС без гипергликемии привела к увеличению в 2,5 раза (в диапазоне 1,45–6,22) частоты увеличения толщины интима-медиа сонной артерии, что является ранним показателем субклинического атеросклероза, в то время как у пациентов с субклиническим атеросклерозом частота гипергликемии была в 6 раз (в диапазоне 2,64–11,8) выше [57]. Повышенное содержание глюкозы в крови на фоне абдоминального ожирения сильно коррелировало с развитием ИБС у женщин, в то время как низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на фоне абдоминального ожирения был более сильным предиктором развития и тяжести ИБС у мужчин [50]. Важно, что даже одно абдоминальное ожирение, без дополнительных компонентов ожирения, предсказывает будущий сердечно-сосудистый риск у мужчин [59].

Пациенты с инсулинорезистентностью и гипергликемией в 2 раза чаще умирают от ИБС, чем пациенты с ИБС, но без инсулинорезистентности или гипергликемии. Пациенты

со всеми компонентами МС в 3,6–4,4 раза чаще умирают от ИБС [62, 95].

Следует отметить, что увеличение окислительного стресса было тесно связано с прогрессированием атеросклероза, приводящего к ИБС [61]. Фактически окисленные ЛПНП (специфический элемент, необходимый для инициации атеросклероза) стали самым сильным предиктором ИБС по сравнению с обычным профилем липопротеинов (липопротеины низкой и высокой плотности, триглицериды) и другими традиционными факторами риска (индекс массы тела или окружность талии, МС, курение). Повышенный уровень окисленных ЛПНП повышает вероятность развития ИБС в 4,25 раза [72]. Было также обнаружено, что содержание окисленных ЛПНП напрямую коррелирует с уровнями ЛПНП, но, что интересно, не зависит от каких-либо других компонентов МС, а также от возраста, пола и маркеров воспаления [114]. Таким образом, повышенный уровень окисленных ЛПНП сопряжен с риском, связанным с МС, но не с какими-либо его отдельными компонентами.

Следует заметить, что вазодилатация, происходящая вследствие активации АТФ-чувствительных калиевых каналов, является компенсаторной реакцией организма на гипоксию. При ожирении и МС, однако, наблюдается нарушение этого механизма артериолярной дилатации. Будущие исследования в этой области необходимы для лучшего понимания молекулярных механизмов, связывающих адипокины с патофизиологией сосудов, и оценки сигнальных путей, что может быть полезным в борьбе с ССЗ при ожирении и МС.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В дополнение к более тяжелой ИБС с худшим долгосрочным прогнозом, современные методы реваскуляризации, шунтирование коронарной артерии и ЧКВ у пациентов с МС связаны с более высоким перипроцедурным риском и более отдаленными исходами [26, 46, 55]. В одном из исследований из 551 пациента с МС, перенесшего коронарную реваскуляризацию с помощью коронарного шунтирования или ЧКВ, 256 подверглись реваскуляризации в течение последующих 10 лет, а 221 умерли за этот период (118 из-за сердечно-сосудистых событий) [109]. Было показано, что у пациентов с МС после ЧКВ наблюдается более высокий воспалительный ответ, чем у здоровых паци-

ентов и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [68]. В исследовании, в котором пациенты наблюдались в течение 4 лет после ЧКВ с использованием сиролиму-элюирующих стентов, частота тромбозов в стенке после ЧКВ была сопоставимой между пациентами с МС без инсулинорезистентности или гипергликемии и пациентами без МС (0,6 и 0,3%, соответственно), однако ежегодные показатели смертности были в 3 раза выше у пациентов с МС (3%). У пациентов с МС и инсулинорезистентностью и гипергликемией тромбоз в стенке был в 6 раз выше (6,1%), а годовая смертность — в 5 раз (5,6%) [13]. После коронарного шунтирования пациенты с МС имеют повышенную частоту неблагоприятных сердечных событий и повторного появления ангиографически значимых поражений в двух или более сосудах либо из-за недостаточности трансплантата, либо нового поражения в течение 2–5 лет. Этот эффект, вероятно, тесно связан с повышенным уровнем триглицеридов и глюкозы в крови [49, 83, 97]. Исследование, основанное на данных клиники Кливленда за 20 лет, показало, что уровни ЛПВП являются наиболее важным предиктором выживаемости у пациентов после аортокоронарного шунтирования [38]. Это интересно в свете того, что низкий уровень ЛПВП — единственный параметр, который сильно коррелирует с повышенным уровнем липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), что также, по-видимому, наиболее точно прогнозирует развитие риска ИБС.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РАЗВИТИЕ КОРОНАРНЫХ КОЛЛАТЕРАЛЕЙ

Учитывая ограниченную эффективность современных методов лечения ИБС, которая протекает с окклюзионным атеросклеротическим поражением коронарных артерий в популяции пациентов с МС, значительные усилия были направлены на разработку альтернативных методов лечения. Сужение коронарных артерий вследствие накопления атеросклеротической бляшки приводит к уменьшению кровотока в дистальных отделах. В ответ на повышенную потребность миокарда в кислороде ткань сердца, расположенная дистальнее окклюзии, подвергается временной, повторяющейся ишемии. Физиологический ответ сердца заключается в расширении нативных коллатеральных артериол в сосудистых каналах и инициации коронарного коллатерального роста или ангиогенеза [12]. Это защищает сердце от ишемического по-

вреждения, восстанавливая кровоснабжение тканей сердца, дистальнее окклюзированной артерии. Однако у пациентов с МС снижается способность роста нативных коллатералей. М.В. Yilmaz и соавт. (2006) показали, что распространенность сахарного диабета 2-го типа и МС чаще встречались у пациентов со слабым развитием коронарных коллатералей, чем у пациентов с хорошими коронарными коллатеральями. Увеличение числа компонентов МС коррелировало с ухудшением развития коллатеральных коронарных артерий, что было доказано при проведении коронароангиографии [111]. F. Mouquet и соавт. (2009) также установлено, что увеличение количества компонентов МС обратно коррелирует с развитием коронарных коллатералей согласно ангиографической классификации. Кроме того, они определили, что из отдельных компонентов МС гипергликемия, артериальная гипертензия и резистентность к инсулину отрицательно коррелировали с развитием коронарных коллатералей, причем гипергликемия имела самую сильную отрицательную корреляцию, а резистентность к инсулину была самой слабой [77]. Таким образом, восстановление коронарного коллатерального роста является потенциальной неинвазивной стратегией лечения окклюзионной ИБС в этой популяции пациентов.

Исследования на животных моделях диабета и МС также подтверждают полученные данные. Было показано, что рост коллатеральных коллатералей в ответ на окклюзию коронарных артерий нарушается на моделях МС у крыс и на модели инфузии декстрозы у собак [44, 104]. Тем не менее нормальное коллатеральное развитие сообщалось в модели МС у свиней [63]. Наиболее очевидное различие между моделями заключается в том, что в исследованиях на моделях на крысах и собаках использовалась преходящая повторяющаяся окклюзия коронарной артерии для стимуляции развития коллатералей, которая имитирует ситуацию у человека, тогда как модель на свиньях являлась моделью прогрессирующей хронической ишемии. Точная продолжительность коронарных окклюзий была связана со степенью коллатерального роста, по всей видимости, это различие между двумя моделями на животных и является вероятным объяснением различных результатов между крысой и собакой по сравнению с моделями свиней.

Окислительный стресс является основным механизмом нарушения коллатерального роста при МС. В течение нескольких лет стало

ясно, что для роста коллатеральных коронарных сосудов абсолютно необходимо оптимальное количество АФК или оптимальное окислительно-восстановительное состояние клетки (окислительно-восстановительное окно). Было продемонстрировано, что уменьшение АФК ниже нижней границы этого окна уменьшает рост побочных эффектов, но увеличение АФК выше верхней границы этого окна также несовместимо с развитием побочных эффектов. Либо уменьшение супероксида кислорода с помощью ингибитора флавинодерживающей оксидазы, либо его увеличение с помощью ингибитора супероксиддисмутазы отменяет рост коллатеральных коронарных сосудов у нормальных, здоровых крыс [112]. Кроме того, снижение окислительного стресса с помощью апоцининов или блокады рецептора ангиотензина II типа I у нормальных крыс нарушало рост коллатеральных коронарных сосудов, но значительно улучшало рост коллатеральных коронарных сосудов в модели у крыс, где повышенный окислительный стресс, вызванный базальной и повторяющейся окклюзией, повышен. Таким образом, у нормальных здоровых животных количество АФК, генерируемых повторяющейся коронарной окклюзией, необходимо для развития коллатеральных коллатералей. Тем не менее у животных с МС, у которых повышены базовые уровни АФК, количество АФК, генерируемых повторяющейся коронарной окклюзией, значительно выше и несовместимо с развитием коронарных коллатералей [112]. Этот механизм может лежать в основе нарушения коронарного коллатерального развития у пациентов с МС.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Результаты исследования Framingham Heart Study (FHS) показали, что на единицу увеличения индекса массы тела как у женщин, так и у мужчин происходит примерно 5% увеличение риска фибрилляции предсердий (ФП). В то же время популяционное проспективное исследование ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) показало, что МС увеличивает риск развития ФП на 67%. Ожирение является фактором риска развития как пароксизмальной, так и постоянной ФП. Эпидемиологические данные подтверждают строгую связь между развитием ожирения и последующим риском развития ФП. Ожирение может взаимодействовать с множеством дополнительных факторов, способствующих

рисуку возникновения ФП. Таким образом, артериальная гипертензия тесно связана с ожирением, а также является известным фактором риска для ФП, а сахарный диабет также был в значительной степени связан с повышенным риском ФП, варьирующим от 1,4-кратного увеличения риска у мужчин до 1,6-кратного у женщин. Ожирение, сахарный диабет, гипертензия, а также дислипидемия имеют общие профили риска, поскольку они являются компонентами МС, который, в свою очередь, является фактором риска для ФП [10]. МС и ожирение, по-видимому, увеличивают размер левого предсердия и способствуют диастолической дисфункции. Было показано, что перикардальная и эпикардальная жировая ткань являются факторами, ассоциированными с пароксизмальной и персистирующей ФП и с рецидивом ФП после абляции [106]. В работе В.А. Ионина и соавт. (2015) было показано, что толщина эпикардального жира положительно коррелирует с параметрами предсердий. Развивающийся фиброз миокарда предсердий способствует развитию условий повторного ввода возбуждения пациентов с МС и развитию ФП, что косвенно подтверждали высокие значения галектина-3. Так, содержание галектина-3 у пациентов с МС и ФП достигали более высоких значений, чем у здоровых (0,72 (0,44; 1,36) и 0,32 (0,28; 0,42) нг/мл, соответственно) [7]. В последующих работах авторы убедительно продемонстрировали, что процент площади фиброза ЛП у пациентов с ФП и МС больше, чем у пациентов с ФП без МС (16,1 и 10,5%, соответственно; $p=0,028$). Были найдены также положительные корреляции между содержанием галектина-3 ($r=0,410$; $p<0,001$) и фактора роста-бета 1 ($r=0,594$; $p<0,001$) в сыворотке крови с процентом фиброза ЛП у пациентов с ФП. Авторы, применяя регрессионный анализ, установили влияние уровней галектина-3 ($\beta=0,549$; $p<0,001$) и фактора роста-бета1 ($\beta=0,297$; $p=0,025$) на площадь фиброза левого предсердия у пациентов с ФП [6]. Эпикардальные адипофиброкины жировой ткани индуцируют фиброз предсердий. Это, в свою очередь, позволяет сделать вывод о том, что местоположение жировой ткани может на самом деле быть более важным, чем ее количество. В работе И.Н. Рябой и Е.В. Сердечной (2018) было продемонстрировано, что избыточный вес и абдоминальное ожирение оказывают влияние на течение ФП и ведут к увеличению повторных пароксизмов. Факторами риска развития повторных пароксизмов

ФП являлись у женщин: окружность талии более 80 см, содержание лептина крови выше 8,7 мг/мл и диастолическое артериальное давление более 90 мм рт. ст.; у мужчин: индекс массы тела 25 кг/м² и более [9].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Большое число исследований показало, что МС ассоциирован с сердечной недостаточностью. Первое проспективное исследование, подтверждающее, что МС является важным предиктором возникновения сердечной недостаточности, было проведено в г. Упсала [51].

Инсулинорезистентность является важным предиктором сердечной недостаточности независимо от сахарного диабета и наличия других установленных факторов риска сердечной недостаточности. Существует несколько возможных объяснений для наблюдаемой связи. Во-первых, увеличение содержания конечных продуктов гликолиза приводит к активации РААС, изменению состава коллагена в миокарде и повышению жесткости миокарда. Во-вторых, инсулин может действовать как фактор роста в миокарде. Гиперинсулинемия приводит к увеличению массы миокарда и снижению сердечного выброса, задержке натрия, что может спровоцировать декомпенсацию у пациентов с субклинической дисфункцией миокарда. Кроме того, гиперинсулинемия также ведет к активации симпатической нервной системы и постепенно приводит к нарушению сердечной деятельности. В последние годы было также показано, что инсулинорезистентность связана с повышенным прессорным ответом на ангиотензин, что ведет к гипертрофии миокарда и развитию фиброза [19].

В выполненном post-hoc-анализе результатов североамериканского проспективного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования Look AHEAD, включавшего 5000 пациентов с сахарным диабетом и ожирением, было показано, что у пациентов при снижении веса более чем на 10% частота неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов уменьшилась на 21% [66].

В одном из исследований, посвященном сердечной недостаточности, GISSI-HF, было показано влияние МС на смертность у пациентов с сердечной недостаточностью [87] (рис. 6).

20-летнее исследование у пожилых подтвердило, что МС увеличивает частоту сердечной недостаточности в 1,45–1,74 раза [103].

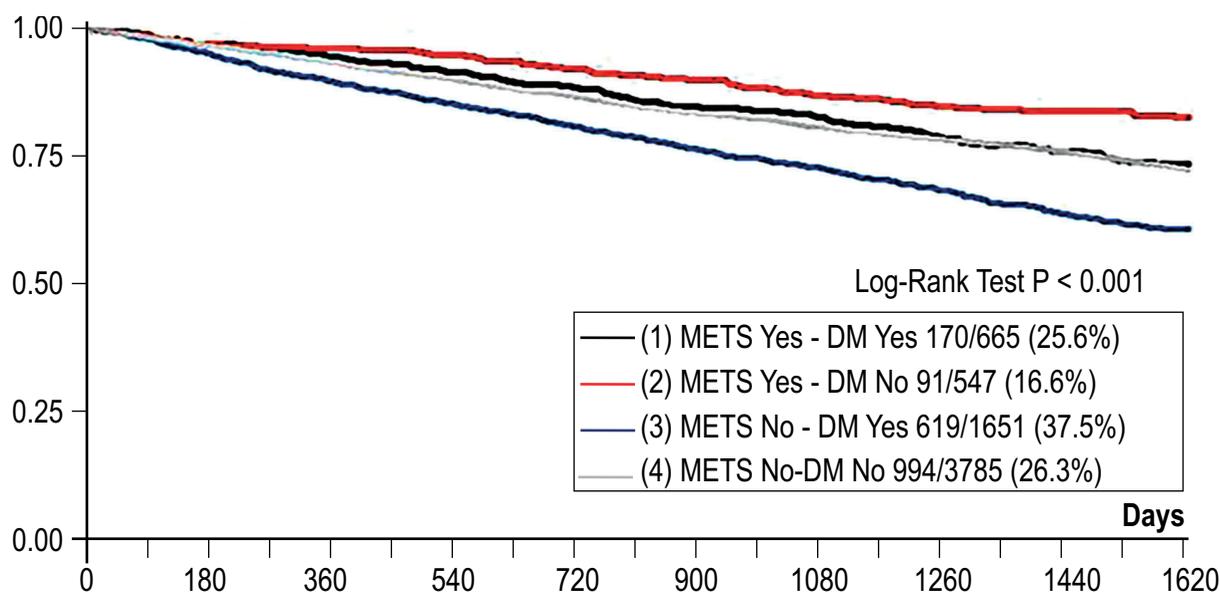


Рис. 6. Кривые выживаемости Каплана–Меера для случаев смерти от всех причин у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [87]

Взаимосвязь между МС и сердечной недостаточностью все еще остается не полностью ясной и весьма сложной. МС ведет к увеличению риска развития сердечной недостаточности, и этот эффект кажется опосредованным в основном через механизмы, связанные с инсулинорезистентностью.

Учитывая, что инсулинорезистентность и сердечная недостаточность часто встречаются вместе, следует уделять больше внимания скринингу, профилактике и лечению инсулинорезистентности и сахарного диабета, потому что они являются наиболее важным прогностическим фактором неблагоприятного исхода у пациентов с сердечной недостаточностью [19].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И РИСК ИНСУЛЬТА

Исследователи делают предположение о том, что в ближайшие десятилетия распространенность МС и связанного с МС инсульта резко возрастет. Было проанализировано 16 исследований (116 496 участников), у лиц, включенных в исследование, изначально не было ССЗ. Было выявлено, что при МС участники исследования имели значительно более высокий риск возникновения инсульта (ОР 1,70; при 95% ДИ 1,49–1,95). Анализ в подгруппах показал, что большее влияние на риск развития инсульта МС оказывал в группе женщин (ОР 1,83; при 95% ДИ 1,31–2,56), чем мужчин (ОР 1,47; при 95% ДИ 1,22–1,78). Причем у пациентов с МС значительно выше риск ишемического инсульта (ОР 2,12; при

95% ДИ 1,46–3,08), чем геморрагического инсульта (ОР 1,48; при 95% ДИ 0,98–2,24). В 5 исследованиях, включавших 7752 пациента с инсультом, у которых в анамнезе был инсульт или транзиторная ишемическая атака, было показано, что люди с МС имеют значительно более высокий риск повторного инсульта (ОР 1,52; при 95% ДИ 1,17–1,97). Сила этой ассоциации выше, чем у отдельных компонентов МС, таких как гипертензия (ОР 1,05; при 95% ДИ 0,72–1,52), высокое содержание триглицеридов (ОР 1,04; при 95% ДИ 0,84–1,29), низкое содержание ЛПВП (ОР 1,16; при 95% ДИ 0,91–1,48) или ожирения (ОР 1,12; при 95% ДИ 0,89–1,41). Риск рецидивирующего инсульта был самым высоким в группе с повышенной гликемией (ОР 1,70; при 95% ДИ 1,12–2,56).

Кардиологические проявления МС многообразны и представляют реальную угрозу жизни пациента. Существует множество патогенетических аспектов и сигнальных путей, которые ведут к появлению и прогрессированию кардиальных осложнений при МС. Весьма неоднозначны и сложны механизмы интеграции причин и проявлений МС, и не только сердечно-сосудистых. Пока мы только пытаемся найти «один крапчатый камень, который убивает стаю птиц» [24], понимая, что в основе решения проблемы МС, подходов к профилактике и эффективному терапевтическому воздействию при МС и ССЗ лежит глубокое знание патофизиологии МС, его проявлений и его ассоциации с различными осложнениями, в первую очередь с кардиальным кластером.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И.Н. Метаболический синдром. Клиническая медицина. 2014; 8: 71–6.
2. Губергриц Н.Б. и др. Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии? М. ПримаПринт. 2017; 96.
3. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Диабет и сердце — поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии. Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2015; 12(3): 84–92.
4. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилова О.Ю. Парадоксы ожирения: основные причины формирования «обратной» сердечно-сосудистой эпидемиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(5): 92–8.
5. Заводник И.Б. Митохондрии, кальциевый гомеостаз и кальциевая сигнализация. Биомедицинская химия. 2016; 2(3): 311–7.
6. Заславская Е.Л. Роль трансформирующего фактора роста-β₁ и галектина-3 в формировании фиброза левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал. 2018; 2: 60–6.
7. Ионин В.А. Роль галектина-3 и эпикардiallyного жира в развитии фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2015; 22(1): 43–6.
8. Красильникова Е.И. и др. Ожирение и ангиотензин II. Артериальная гипертензия. 2013; 19(3): 196–203.
9. Рябая И.Н. Фибрилляции предсердий у пациентов с ожирением в практике терапевта. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2018; 1: 30–5.
10. Хидирова Л.Д. Гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и экстракардиальными заболеваниями. Казанский мед. ж. 2018; 99 (6):894–9.
11. Цанава И.А. и др. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ Медицинское обозрение. 2017; 11: 785–9.
12. Alexander J.K. Chronic heart disease due to obesity. J Chronic Dis. 1965; 18(9): 895–8.
13. Almalla M., Schröder J., Deserno V., Vogt F., Koos R., Koch K.C., Marx N., Hoffmann R. Long-term clinical outcome of sirolimus-eluting stent implantation in metabolic syndrome and diabetes. J Invasive Cardiol. 2010; 22(7): 317–21. PMID: 20603503.
14. Almeida A.L., Teixeira Tura G., Choi E.Y. et al. Metabolic syndrome, strain, and reduced myocardial function: multi-ethnic study of atherosclerosis. Arq Bras Cardiol. 2014; 102(4): 327–35.
15. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. Am J Med Sci. 2001; 321(4): 225–36.
16. Amad K.H., Brennan J.C., Alexander J.K. The cardiac pathology of chronic exogenous obesity. Circulation. 1965; 32(5): 740–5.
17. Amouzegar A., Mehran L., Hasheminia M., Kheirkhah Rahimabad P., Azizi F. The predictive value of metabolic syndrome for cardiovascular and all-cause mortality: Tehran Lipid and Glucose Study. Diabetes Metab Res Rev. 2017; 33(1). DOI: 10.1002/dmrr.2819.
18. Antonini-Canterin F., La Carrubba S., Gullace G. et al. Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography. Association between carotid atherosclerosis and metabolic syndrome: results from the ISMIR study. Angiology. 2010; 61(5): 443–8. DOI: 10.1177/0003319709360523.
19. Arcopinto M., Schiavo A., Salzano A. et al. Metabolic Syndrome in Heart Failure: Friend or Foe? Heart Fail Clin. 2019; 15(3): 349–58. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.02.004.
20. Aune D., Sen A., Prasad M., et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose — response metaanalysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants. BMJ. 2016; 353: i2156.
21. Avelar E., Cloward T.V., Walker J.M. et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity — Interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. Hypertension. 2007; 49(1): 34–9.
22. Bastien M. et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2014; 56(4): 369–81.
23. Berwick Z.C., Dick G.M., Moberly S.P. Contribution of voltage-dependent K⁺ channels to metabolic control of coronary blood flow. J Mol Cell Cardiol. 2012; 52(4): 912–9. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.004.
24. Bonde Y. Metabolic Syndrome: One Speckled Stone Kills a Flock of Birds? Trends Mol Med. 2017; 23(2): 97–9.
25. Borbouse L., Dick G.M., Payne G.A. et al. Metabolic syndrome reduces the contribution of K⁺ channels to ischemic coronary vasodilation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010; 298(4): H1182–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00888.2009.
26. Brackbill M.L., Sytsma C.S., Sykes K. Perioperative outcomes of coronary artery bypass grafting: effects of metabolic syndrome and patient's sex. Am J Crit Care. 2009; 18(5): 468–73. DOI: 10.4037/ajcc2009718.
27. Chatterjee T.K., Aronow B.J., Tong W.S. et al. Human coronary artery perivascular adipocytes overexpress genes responsible for regulating vascular morphology, inflammation, and hemostasis. Physiol Genomics. 2013; 45(16): 697–709. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00042.2013.
28. Ciccarelli M., Santulli G., Pascale V. et al. Adrenergic receptors and metabolism: role in development of cardiovascular disease. Front Physiol. 2013; 4: 265.

29. Dai Y., Mercanti F., Dai D. et al. LOX-1, a bridge between GLP-1R and mitochondrial ROS generation in human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 437(1): 62–6.
30. Dhana K., Koolhaas C.M., van Rossum E.F. et al. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population. *PLoS One.* 2016; 11(4): DOI: 10.1371/journal.pone.0154273
31. Ding J., Hsu F.C., Harris T.B. et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr.* 2009; 90(3): 499–504. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27358.
32. Dominguez L.J., Barbagallo M. The biology of the metabolic syndrome and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016; 19: 5–11.
33. Dommermuth R., Ewing K. Metabolic Syndrome: Systems Thinking in Heart Disease. *Prim Care.* 2018; 45(1): 109–29.
34. Fernández-Hernando C., Ramírez C.M., Goedeke L., Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(2): 178–85. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300144.
35. Fernández-Miranda G., Romero-Garcia T., Barreira-Lechuga T.P. et al. Impaired Activity of Ryanodine Receptors Contributes to Calcium Mishandling in Cardiomyocytes of Metabolic Syndrome Rats. *Front Physiol.* 2019; 10: 520. DOI: 10.3389/fphys.2019.00520.
36. Fiedler J., Thum T. MicroRNAs in myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(2): 201–5. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300137.
37. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013; 309(1): 71–82.
38. Foody J.M., Ferdinand F.D., Pearce G.L. et al. HDL cholesterol level predicts survival in men after coronary artery bypass graft surgery: 20-year experience from The Cleveland Clinic Foundation. *Circulation.* 2000; 102(19 Suppl 3): III90–4. DOI: 10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-90. PMID: 11082369.
39. Fudim M., Zalawadiya S., Patel D.K. et al. The metabolic syndrome, coronary artery calcium score and cardiovascular risk reclassification. *Int J Cardiol.* 2016; 204: 81–2. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.134.
40. Gopal F., Deshmukh A., Shah S. et al. Triad of metabolic syndrome, chronic kidney disease, and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria: death by overeating. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(23): 2303–8.
41. Greif M., Becker A., von Ziegler F. et al. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(5): 781–6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.180653.
42. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105(23): 2696–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000020650.86137.84.
43. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A. et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015; 116(6): 991–1006.
44. Hattan N., Chilian W.M., Park F. et al. Restoration of coronary collateral growth in the Zucker obese rat. *Basic Res Cardiol* 102, 217 (2007). <https://doi.org/10.1007/s00395-007-0646-3>.
45. Hinkel R., Penzkofer D., Zühlke S. et al. Inhibition of microRNA-92a protects against ischemia/reperfusion injury in a large-animal model. *Circulation.* 2013; 128(10): 1066–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001904.
46. Hoffmann R., Stellbrink E., Schröder J. et al. Impact of the metabolic syndrome on angiographic and clinical events after coronary intervention using bare-metal or sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2007; 100(9): 1347–52. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.06.021. Epub 2007 Aug 9.
47. Hoogendijk E.O., Huisman M., van Ballegooijen A.J. The role of frailty in explaining the association between the metabolic syndrome and mortality in older adults. *Exp Gerontol.* 2017; 91: 5–8. DOI: 10.1016/j.exger.2017.02.007.
48. Hu H., Nakagawa T., Honda T. et al. Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group. Metabolic Syndrome Over 4 Years Before the Onset of Cardiovascular Disease — Nested Case-Control Study. *Circ J.* 2018; 82(2): 430–6. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0513.
49. Hu R., Ma C.S., Nie S.P. et al. Effect of metabolic syndrome on prognosis and clinical characteristics of revascularization in patients with coronary artery disease. *Chin Med J (Engl).* 2006; 119(22): 1871–6.
50. Iglseider B., Cip P., Malaimare L. et al. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke.* 2005; 36(6): 1212–7. DOI: 10.1161/01.STR.0000166196.31227.91.
51. Ingelsson E., Arnlöv J., Lind L., Sundström J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart.* 2006; 92(10): 1409–13. DOI: 10.1136/hrt.2006.089011.
52. Iribarren C., Go A.S., Husson G. et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(9): 1800–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.070.
53. Ju S.Y. Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(45): 8491. DOI: 10.1097/MD.00000000000008491.
54. Juhan-Vague I. et al. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost.* 2003; 1(7): 1575–9.

55. Kajimoto K., Kasai T., Miyauchi K. et al. Amano A. Metabolic syndrome predicts 10-year mortality in non-diabetic patients following coronary artery bypass surgery. *Circ J*. 2008; 72(9): 1481–6. DOI: 10.1253/circj.cj-07-0928.
56. Kane A.E., Gregson E., Theou O. et al. The association between frailty, the metabolic syndrome, and mortality over the lifespan. *Geroscience*. 2017; 39(2): 221–9. DOI: 10.1007/s11357-017-9967-9.
57. Kawamoto R., Tomita H., Ohtsuka N. et al. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. *J Atheroscler Thromb*. 2007; 14(2): 78–85. DOI: 10.5551/jat.14.78.
58. Kim J.Y., Mun H.S., Lee B.K. et al. Impact of metabolic syndrome and its individual components on the presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Yonsei Med J*. 2010; 51(5): 676–82. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.5.676.
59. Kip K.E., Marroquin O.C., Kelley D.E. et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation*. 2004; 109(6): 706–13. DOI: 10.1161/01.CIR.0000115514.44135.A8.
60. Knudson J.D., Dick G.M., Tune J.D. Adipokines and coronary vasomotor dysfunction. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007; 232(6): 727–36. PMID: 17526764.
61. Kotur-Stevuljevic J., Memon L., Stefanovic A. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clin Biochem*. 2007; 40(3–4): 181–7. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.09.007.
62. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288(21): 2709–16. DOI: 10.1001/jama.288.21.2709.
63. Lassaletta A.D., Chu L.M., Robich M.P. et al. Overfed Ossabaw swine with early stage metabolic syndrome have normal coronary collateral development in response to chronic ischemia. *BasicResCardiol*. 2012; 107(2): 243. DOI: 10.1007/s00395-012-0243-y.
64. Lau D.C., Dhillon B., Yan H. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288(5): H2031–41. DOI: 10.1152/ajpheart.01058.2004.
65. Lindsay R.S. et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002; 360(9326): 57–8.
66. Look AHEAD Research Group, Gregg E.W., Jaccic J.M., Blackburn G. et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(11): 913–21. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.
67. Marso S.P., Mercado N., Maehara A. et al. Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(3 Suppl): S42–52. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.008.
68. Marso S.P., Murphy J.W., House J.A. et al. Metabolic syndrome-mediated inflammation following elective percutaneous coronary intervention. *Diab Vasc Dis Res*. 2005; 2(1): 31–6. DOI: 10.3132/dvdr.2005.003. PMID: 16305070.
69. McGill H.C. Jr., McMahan C.A., Herderick E.E. et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002; 105(23): 2712–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000018121.67607.ce.
70. McKenney M.L., Schultz K.A., Boyd J.H. et al. Epicardial adipose excision slows the progression of porcine coronary atherosclerosis. *J Cardiothorac Surg*. 2014; 9: 2. DOI: 10.1186/1749-8090-9-2.
71. Mehta P.K., Griendling K.K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007; 292(1): 82–97.
72. Meisinger C., Baumert J., Khuseynova N. et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005; 112(5): 651–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529297.
73. Mendrick D.L. et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol Sci*. 2018; 162(1): 36–42.
74. Milia R., Velluzzi F., Roberto S. et al. Differences in hemodynamic response to metaboreflex activation between obese patients with metabolic syndrome and healthy subjects with obese phenotype. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309(5): H779–89. DOI: 10.1152/ajpheart.00250.2015.
75. Moberly S.P., Mather K.J., Berwick Z.C. et al. Impaired cardiometabolic responses to glucagon-like peptide 1 in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Basic Res Cardiol*. 2013; 108(4): 365. DOI: 10.1007/s00395-013-0365-x.
76. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(14): 1113–32.
77. Mouquet F., Cuilleret F., Susen S. et al. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. *Eur Heart J*. 2009; 30(7): 840–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn569.
78. Mozaffari M.S. Myocardial ischemic-reperfusion injury in a rat model of metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(10): 2253–8.

79. Mozaffarian D., Kamineni A., Prineas R.J., Siscovick D.S. Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2008; 168(9): 969–78. DOI: 10.1001/archinte.168.9.969.
80. Mozaffary A., Bozorgmanesh M., Sheikholeslami F. et al. Added value of different metabolic syndrome definitions for predicting cardiovascular disease and mortality events among elderly population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68(7): 853–8. DOI: 10.1038/ejcn.2014.91.
81. Noblet J.N., Goodwill A.G., Sassoon D.J., Kiel A.M., Tune J.D. Leptin augments coronary vasoconstriction and smooth muscle proliferation via a Rho-kinase-dependent pathway. *Basic Res Cardiol.* 2016; 111(3): 25. DOI:10.1007/s00395-016-0545-6
82. Noblet J.N., Owen M.K., Goodwill A.G. et al. Lean and Obese Coronary Perivascular Adipose Tissue Impairs Vasodilation via Differential Inhibition of Vascular Smooth Muscle K⁺ Channels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(6): 1393–400. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305500.
83. Onishi T., Shimada K., Sunayama S. et al. Effects of cardiac rehabilitation in patients with metabolic syndrome after coronary artery bypass grafting. *Journal of Cardiology.* 2009; 53(3): 381–7.
84. Ortega F.J., Mercader J.M., Moreno-Navarrete J.M. et al. Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization. *Diabetes Care.* 2014; 37(5): 1375–83. DOI: 10.2337/dc13-1847.
85. Owen M.K., Noblet J.N., Sassoon D.J. et al. Perivascular adipose tissue and coronary vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(8): 1643–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303033.
86. Padwal R., Leslie W., Lix L. et al. Relationship among body fat percentage, body mass index, and all-cause mortality: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2016; 164: 532–41.
87. Perrone-Filardi P., Savarese G., Scarano M. et al. Prognostic impact of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure: data from GISSI-HF trial. *Int J Cardiol.* 2015; 178: 85–90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.094.
88. Peterson L.R., Waggoner A.D., Schechtman K.B., et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(8): 1399–1404.
89. Pinto T.E., Gusso S., Hofman P.L. et al. Systolic and diastolic abnormalities reduce the cardiac response to exercise in adolescents with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37(5): 1439–46. DOI: 10.2337/dc13-2031.
90. Pischon T. et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004; 291(14): 1730–7.
91. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996; 334(6): 374–81.
92. Rochlani Y. et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017; 11(8): 215–25.
93. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123(4): e18–209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701.
94. Sassoon D.J., Goodwill A.G., Noblet J.N. et al. Obesity alters molecular and functional cardiac responses to ischemia/reperfusion and glucagon-like peptide-1 receptor agonism. *Basic Res Cardiol.* 2016; 111(4): 43. DOI:10.1007/s00395-016-0563-4
95. Scherthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996; 31: S3–13. DOI: 10.1016/0168-8227(96)01224-7.
96. Scuteri A. et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(4): 486–91.
97. Sung S.H., Wu T.C., Huang C.H. et al. Prognostic impact of body mass index in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart.* 2011; 97(8): 648–54. DOI: 10.1136/hrt.2010.211110.
98. Thomé J.G., Mendoza M.R., Cheuiche A.V. et al. Circulating microRNAs in obese and lean heart failure patients: A case-control study with computational target prediction analysis. *Gene.* 2015; 574(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.gene.2015.07.068.
99. Tune J.D., Goodwill A.G., Sassoon D.J., Mather K.J. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res.* 2017; 183: 57–70.
100. Turkbey E.B., McClelland R.L., Kronmal R.A. et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3(3): 266–74.
101. Vanecková I. et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol.* 2014; 223(3): 63–78.
102. Wallace A.M. et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation.* 2001; 104(25): 3052–6.
103. Wang J., Ruotsalainen S., Moilanen L. et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J.* 2007; 28(7): 857–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl524.
104. Weihrauch D., Lohr N.L., Mraovic B. et al. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myo-

- cardial interstitial fluid by production of angiostatin. *Circulation*. 2004; 109(19): 2343–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129225.67353.1F.
105. Wong C.Y., O'Moore-Sullivan T., Leano R. et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004; 110(19): 3081–7.
 106. Wong N.D., Nelson J.C., Granston T. et al. Metabolic syndrome, diabetes, and incidence and progression of coronary calcium: the Multiethnic Study of Atherosclerosis study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(4): 358–66. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.12.015.
 107. Wronska A., Kurkowska-Jastrzebska I., Santulli G. Application of microRNAs in diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015; 213(1): 60–83. DOI: 10.1111/apha.12416.
 108. Wu S.H., Liu Z., Ho S.C. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2010; 25(6): 375–84. DOI: 10.1007/s10654-010-9459-z.
 109. Yaginuma K., Kasai T., Miyauchi K. et al. Propensity score analysis of 10-year long-term outcome after bypass surgery or plain old balloon angioplasty in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J*. 2011; 52(6): 372–6. DOI: 10.1536/ihj.52.372.
 110. Yamazoe M., Hisamatsu T., Miura K. et al. SESSA Research Group. Relationship of Insulin Resistance to Prevalence and Progression of Coronary Artery Calcification Beyond Metabolic Syndrome Components: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(8): 1703–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307612.
 111. Yilmaz M.B., Caldir V., Guray Y. et al. Relation of coronary collateral vessel development in patients with a totally occluded right coronary artery to the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2006; 97(5): 636–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.103.
 112. Yun J., Rocic P., Pung Y.F. et al. Redox-dependent mechanisms in coronary collateral growth: the “redox window” hypothesis. *Antioxid Redox Signal*. 2009; 11(8): 1961–74. DOI: 10.1089/ars.2009.2476
 113. Zambon S., Zanoni S., Romanato G. et al. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular mortality in an Italian elderly population: the Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) Study. *Diabetes Care*. 2009; 32(1): 153–9. DOI: 10.2337/dc08-1256.
 114. Zelzer S., Fuchs N., Almer G. et al. High density lipoprotein cholesterol level is a robust predictor of lipid peroxidation irrespective of gender, age, obesity, and inflammatory or metabolic biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2011; 412(15–16): 1345–9. DOI: 10.1016/j.cca.2011.03.031.
 2. Gubergrits N.B. i dr. *Metabolicheskiy sindrom: kak izbezhat' polipragmazii?* [Metabolic syndrome: how to avoid polypharmacy?] Moskva: PrimaPrint Publ. 2017; 96. (in Russian)
 3. Drapkina O.M., Gegenava B.B. *Diabet i serdtse — porazheniye miokarda pri diabeticheskoy kardiomiopatii*. [Diabetes and heart — myocardial damage in diabetic cardiomyopathy]. *Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye*. 2015; 12(3): 84–92. (in Russian)
 4. Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Yu., Druzhilova O.Yu. *Paradoksy ozhireniya: osnovnyye prichiny formirovaniya “obratnoy” kardiovaskulyarnoy epidemiologii*. [Obesity paradoxes: the main reasons for the formation of “reverse” cardiovascular epidemiology]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2018; 17(5): 92–8. (in Russian)
 5. Zavodnik I.B. *Mitokhondrii, kal'tsiyevyy gomeostaz i kal'tsiyevaya signalizatsiya*. [Mitochondria, calcium homeostasis and calcium signaling]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 2(3): 311–7. (in Russian)
 6. Zaslavskaya Ye.L. *Rol' transformiruyushchego faktora rosta-beta1 i galektina-3 v formirovanii fibroza levogo predserdiya u patsiyentov s paroksizmal'noy formoy fibrillyatsii predserdiy i metabolicheskim sindromom*. [The role of transforming growth factor-beta1 and galectin-3 in the formation of left atrial fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation and metabolic syndrome]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2018; 2: 60–6. (in Russian)
 7. Ionin V.A. *Rol' galektina-3 i epikardial'nogo zhira v razvitiy fibrillyatsii predserdiy pri metabolicheskom sindrome*. [The role of galectin-3 and epicardial fat in the development of atrial fibrillation in metabolic syndrome]. *Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova*. 2015; 22(1): 43–6. (in Russian)
 8. Krasil'nikova Ye.I. i dr. *Ozhireniye i angiotenzin II*. [Obesity and angiotensin II]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2013; 19(3): 196–203. (in Russian)
 9. Ryabaya I.N. *Fibrillyatsii predserdiy u patsiyentov s ozhireniyem v praktike terapevta*. [Atrial fibrillation in obese patients in the practice of a therapist]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik “Chelovek i yego zdorov'ye”*. 2018; 1: 30–5. (in Russian)
 10. Khidirova L.D. *Gipertonicheskaya bolezny v sochetanii s fibrillyatsiyey predserdiy i ekstrakardial'nymi zabolevaniyami*. [Khidirova L.D. Hypertension in combination with atrial fibrillation and extracardiac diseases. *Kazan honey. f.] Kazanskiy med. zh.* 2018; 99 (6): 894–9. (in Russian)
 11. Tsanova I.A. i dr. *Metabolicheskiy sindrom i serdchno-sosudistyye zabolevaniya*. [Metabolic syndrome and cardiovascular disease]. *RMZH Meditsinskoye obozreniye*. 2017; 11: 785–9. (in Russian)
 12. Alexander J.K. *Chronic heart disease due to obesity*. *J Chronic Dis*. 1965; 18(9): 895–8.

REFERENCES

1. Bokarev I.N. *Metabolicheskiy sindrom*. [Metabolic syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 8: 71–6. (in Russian)

13. Almalla M., Schröder J., Deserno V., Vogt F., Koos R., Koch K.C., Marx N., Hoffmann R. Long-term clinical outcome of sirolimus-eluting stent implantation in metabolic syndrome and diabetes. *J Invasive Cardiol.* 2010; 22(7): 317–21. PMID: 20603503.
14. Almeida A.L., Teixeira-Tura G., Choi E.Y., et al. Metabolic syndrome, strain, and reduced myocardial function: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102(4): 327–35.
15. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci.* 2001; 321(4): 225–36.
16. Amad K.H., Brennan J.C., Alexander J.K. The cardiac pathology of chronic exogenous obesity. *Circulation.* 1965; 32(5): 740–5.
17. Amouzegar A., Mehran L., Hasheminia M., Kheirkhah Rahimabad P., Azizi F. The predictive value of metabolic syndrome for cardiovascular and all-cause mortality: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017; 33(1). DOI: 10.1002/dmrr.2819.
18. Antonini-Canterin F., La Carrubba S., Gullace G. et al. Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography. Association between carotid atherosclerosis and metabolic syndrome: results from the ISMIR study. *Angiology.* 2010; 61(5): 443–8. DOI: 10.1177/0003319709360523.
19. Arcopinto M., Schiavo A., Salzano A. et al. Metabolic Syndrome in Heart Failure: Friend or Foe? *Heart Fail Clin.* 2019; 15(3): 349–58. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.02.004.
20. Aune D., Sen A., Prasad M., et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose — response metaanalysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants. *BMJ.* 2016; 353: i2156.
21. Avelar E., Cloward T.V., Walker J.M. et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity — Interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension.* 2007; 49(1): 34–9.
22. Bastien M. et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56(4): 369–81.
23. Berwick Z.C., Dick G.M., Moberly S.P. Contribution of voltage-dependent K⁺ channels to metabolic control of coronary blood flow. *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 52(4): 912–9. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.004.
24. Bonde Y. Metabolic Syndrome: One Speckled Stone Kills a Flock of Birds? *Trends Mol Med.* 2017; 23(2): 97–9.
25. Borbouse L., Dick G.M., Payne G.A. et al. Metabolic syndrome reduces the contribution of K⁺ channels to ischemic coronary vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 298(4): H1182–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00888.2009.
26. Brackbill M.L., Sytsma C.S., Sykes K. Perioperative outcomes of coronary artery bypass grafting: effects of metabolic syndrome and patient's sex. *Am J Crit Care.* 2009; 18(5): 468–73. DOI: 10.4037/ajcc2009718.
27. Chatterjee T.K., Aronow B.J., Tong W.S. et al. Human coronary artery perivascular adipocytes overexpress genes responsible for regulating vascular morphology, inflammation, and hemostasis. *Physiol Genomics.* 2013; 45(16): 697–709. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00042.2013.
28. Ciccarelli M., Santulli G., Pascale V. et al. Adrenergic receptors and metabolism: role in development of cardiovascular disease. *Front Physiol.* 2013; 4: 265.
29. Dai Y., Mercanti F., Dai D. et al. LOX-1, a bridge between GLP-1R and mitochondrial ROS generation in human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 437(1): 62–6.
30. Dhana K., Koolhaas C.M., van Rossum E.F. et al. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population. *PLoS One.* 2016; 11(4): DOI: 10.1371/journal.pone.0154273
31. Ding J., Hsu F.C., Harris T.B. et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr.* 2009; 90(3): 499–504. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27358.
32. Dominguez L.J., Barbagallo M. The biology of the metabolic syndrome and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016; 19: 5–11.
33. Dommermuth R., Ewing K. Metabolic Syndrome: Systems Thinking in Heart Disease. *Prim Care.* 2018; 45(1): 109–29.
34. Fernández-Hernando C., Ramírez C.M., Goedeke L., Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(2): 178–85. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300144.
35. Fernández-Miranda G., Romero-García T., Barrera-Lechuga T.P. et al. Impaired Activity of Ryanodine Receptors Contributes to Calcium Mishandling in Cardiomyocytes of Metabolic Syndrome Rats. *Front Physiol.* 2019; 10: 520. DOI: 10.3389/fphys.2019.00520.
36. Fiedler J., Thum T. MicroRNAs in myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(2): 201–5. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300137.
37. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013; 309(1): 71–82.
38. Foody J.M., Ferdinand F.D., Pearce G.L. et al. HDL cholesterol level predicts survival in men after coronary artery bypass graft surgery: 20-year experience from The Cleveland Clinic Foundation. *Circulation.* 2000; 102(19 Suppl 3): III90–4. DOI: 10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii.90. PMID: 11082369.
39. Fudim M., Zalawadiya S., Patel D.K. et al. The metabolic syndrome, coronary artery calcium score and cardiovascular risk reclassification. *Int J Cardiol.* 2016; 204: 81–2. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.134.

40. Gopal F., Deshmukh A., Shah S. et al. Triad of metabolic syndrome, chronic kidney disease, and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria: death by over-eating. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(23): 2303–8.
41. Greif M., Becker A., von Ziegler F. et al. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(5): 781–6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.180653.
42. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105(23): 2696–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000020650.86137.84.
43. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A. et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015; 116(6): 991–1006.
44. Hattan N., Chilian W.M., Park F. et al. Restoration of coronary collateral growth in the Zucker obese rat. *Basic Res Cardiol* 102, 217 (2007). <https://doi.org/10.1007/s00395-007-0646-3>.
45. Hinkel R., Penzkofer D., Zühlke S. et al. Inhibition of microRNA-92a protects against ischemia/reperfusion injury in a large-animal model. *Circulation.* 2013; 128(10): 1066–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001904.
46. Hoffmann R., Stellbrink E., Schröder J. et al. Impact of the metabolic syndrome on angiographic and clinical events after coronary intervention using bare-metal or sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2007; 100(9): 1347–52. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.06.021. Epub 2007 Aug 9.
47. Hoogendijk E.O., Huisman M., van Ballegooijen A.J. The role of frailty in explaining the association between the metabolic syndrome and mortality in older adults. *Exp Gerontol.* 2017; 91: 5–8. DOI: 10.1016/j.exger.2017.02.007.
48. Hu H., Nakagawa T., Honda T. et al. Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group. Metabolic Syndrome Over 4 Years Before the Onset of Cardiovascular Disease — Nested Case-Control Study. *Circ J.* 2018; 82(2): 430–6. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0513.
49. Hu R., Ma C.S., Nie S.P. et al. Effect of metabolic syndrome on prognosis and clinical characteristics of revascularization in patients with coronary artery disease. *Chin Med J (Engl).* 2006; 119(22): 1871–6.
50. Iglseider B., Cip P., Malaimare L. et al. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke.* 2005; 36(6): 1212–7. DOI: 10.1161/01.STR.0000166196.31227.91.
51. Ingelsson E., Arnlöv J., Lind L., Sundström J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart.* 2006; 92(10): 1409–13. DOI: 10.1136/hrt.2006.089011.
52. Iribarren C., Go A.S., Husson G. et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(9): 1800–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.070.
53. Ju S.Y. Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(45): 8491. DOI: 10.1097/MD.00000000000008491.
54. Juhan-Vague I. et al. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost.* 2003; 1(7): 1575–9.
55. Kajimoto K., Kasai T., Miyauchi K. et al. Amano A. Metabolic syndrome predicts 10-year mortality in non-diabetic patients following coronary artery bypass surgery. *Circ J.* 2008; 72(9): 1481–6. DOI: 10.1253/circj.cj-07-0928.
56. Kane A.E., Gregson E., Theou O. et al. The association between frailty, the metabolic syndrome, and mortality over the lifespan. *Geroscience.* 2017; 39(2): 221–9. DOI: 10.1007/s11357-017-9967-9.
57. Kawamoto R., Tomita H., Ohtsuka N. et al. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. *J Atheroscler Thromb.* 2007; 14(2): 78–85. DOI: 10.5551/jat.14.78.
58. Kim J.Y., Mun H.S., Lee B.K. et al. Impact of metabolic syndrome and its individual components on the presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Yonsei Med J.* 2010; 51(5): 676–82. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.5.676.
59. Kip K.E., Marroquin O.C., Kelley D.E. et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation.* 2004; 109(6): 706–13. DOI: 10.1161/01.CIR.0000115514.44135.A8.
60. Knudson J.D., Dick G.M., Tune J.D. Adipokines and coronary vasomotor dysfunction. *Exp Biol Med (Maywood).* 2007; 232(6): 727–36. PMID: 17526764.
61. Kotur-Stevuljevic J., Memon L., Stefanovic A. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clin Biochem.* 2007; 40(3–4): 181–7. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.09.007.
62. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002; 288(21): 2709–16. DOI: 10.1001/jama.288.21.2709.
63. Lassaletta A.D., Chu L.M., Robich M.P. et al. Overfed Ossabaw swine with early stage metabolic syndrome have normal coronary collateral development in response to chronic ischemia. *BasicResCardiol.* 2012; 107(2): 243. DOI: 10.1007/s00395-012-0243-y.
64. Lau D.C., Dhillon B., Yan H. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288(5): H2031–41. DOI: 10.1152/ajpheart.01058.2004.

65. Lindsay R.S. et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002; 360(9326): 57–8.
66. Look AHEAD Research Group, Gregg E.W., Jaccic J.M., Blackburn G. et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(11): 913–21. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.
67. Marso S.P., Mercado N., Maehara A. et al. Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(3 Suppl): S42–52. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.008.
68. Marso S.P., Murphy J.W., House J.A. et al. Metabolic syndrome-mediated inflammation following elective percutaneous coronary intervention. *Diab Vasc Dis Res*. 2005; 2(1): 31–6. DOI: 10.3132/dvdr.2005.003. PMID: 16305070.
69. McGill H.C. Jr., McMahan C.A., Herderick E.E. et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002; 105(23): 2712–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000018121.67607.ce.
70. McKenney M.L., Schultz K.A., Boyd J.H. et al. Epicardial adipose excision slows the progression of porcine coronary atherosclerosis. *J Cardiothorac Surg*. 2014; 9: 2. DOI: 10.1186/1749-8090-9-2.
71. Mehta P.K., Griendling K.K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007; 292(1): 82–97.
72. Meisinger C., Baumert J., Khuseynova N. et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005; 112(5): 651–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529297.
73. Mendrick D.L. et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol Sci*. 2018; 162(1): 36–42.
74. Milia R., Velluzzi F., Roberto S. et al. Differences in hemodynamic response to metaboreflex activation between obese patients with metabolic syndrome and healthy subjects with obese phenotype. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309(5): H779–89. DOI: 10.1152/ajpheart.00250.2015.
75. Moberly S.P., Mather K.J., Berwick Z.C. et al. Impaired cardiometabolic responses to glucagon-like peptide 1 in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Basic Res Cardiol*. 2013; 108(4): 365. DOI: 10.1007/s00395-013-0365-x.
76. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(14): 1113–32.
77. Mouquet F., Cuilleret F., Susen S. et al. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. *Eur Heart J*. 2009; 30(7): 840–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehh569.
78. Mozaffari M.S. Myocardial ischemic-reperfusion injury in a rat model of metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(10): 2253–8.
79. Mozaffarian D., Kamineni A., Prineas R.J., Siscovick D.S. Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2008; 168(9): 969–78. DOI: 10.1001/archinte.168.9.969.
80. Mozaffary A., Bozorgmanesh M., Sheikholeslami F. et al. Added value of different metabolic syndrome definitions for predicting cardiovascular disease and mortality events among elderly population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(7): 853–8. DOI: 10.1038/ejcn.2014.91.
81. Noblet J.N., Goodwill A.G., Sassooun D.J., Kiel A.M., Tune J.D. Leptin augments coronary vasoconstriction and smooth muscle proliferation via a Rho-kinase-dependent pathway. *Basic Res Cardiol*. 2016; 111(3): 25. DOI:10.1007/s00395-016-0545-6
82. Noblet J.N., Owen M.K., Goodwill A.G. et al. Lean and Obese Coronary Perivascular Adipose Tissue Impairs Vasodilation via Differential Inhibition of Vascular Smooth Muscle K⁺ Channels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(6): 1393–400. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305500.
83. Onishi T., Shimada K., Sunayama S. et al. Effects of cardiac rehabilitation in patients with metabolic syndrome after coronary artery bypass grafting. *Journal of Cardiology*. 2009; 53(3): 381–7.
84. Ortega F.J., Mercader J.M., Moreno-Navarrete J.M. et al. Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization. *Diabetes Care*. 2014; 37(5): 1375–83. DOI: 10.2337/dc13-1847.
85. Owen M.K., Noblet J.N., Sassooun D.J. et al. Perivascular adipose tissue and coronary vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34(8): 1643–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303033.
86. Padwal R., Leslie W., Lix L. et al. Relationship among body fat percentage, body mass index, and all-cause mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2016; 164: 532–41.
87. Perrone-Filardi P., Savarese G., Scarano M. et al. Prognostic impact of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure: data from GISSI-HF trial.

- Int J Cardiol. 2015; 178: 85–90. DOI: 10.1016/j.ij-card.2014.10.094.
88. Peterson L.R., Waggoner A.D., Schechtman K.B. et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(8): 1399–1404.
 89. Pinto T.E., Gusso S., Hofman P.L. et al. Systolic and diastolic abnormalities reduce the cardiac response to exercise in adolescents with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37(5): 1439–46. DOI: 10.2337/dc13-2031.
 90. Pischon T. et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004; 291(14): 1730–7.
 91. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996; 334(6): 374–81.
 92. Rochlani Y. et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017; 11(8): 215–25.
 93. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123(4): e18–209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701.
 94. Sassoon D.J., Goodwill A.G., Noblet J.N. et al. Obesity alters molecular and functional cardiac responses to ischemia/reperfusion and glucagon-like peptide-1 receptor agonism. *Basic Res Cardiol.* 2016; 111(4): 43. DOI:10.1007/s00395-016-0563-4.
 95. Schernthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996; 31: S3–13. DOI: 10.1016/0168-8227(96)01224-7.
 96. Scuteri A. et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(4): 486–91.
 97. Sung S.H., Wu T.C., Huang C.H. et al. Prognostic impact of body mass index in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart.* 2011; 97(8): 648–54. DOI: 10.1136/hrt.2010.211110.
 98. Thomé J.G., Mendoza M.R., Cheuiche A.V. et al. Circulating microRNAs in obese and lean heart failure patients: A case-control study with computational target prediction analysis. *Gene.* 2015; 574(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.gene.2015.07.068.
 99. Tune J.D., Goodwill A.G., Sassoon D.J., Mather K.J. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res.* 2017; 183: 57–70.
 100. Turkbey E.B., McClelland R.L., Kronmal R.A. et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3(3): 266–74.
 101. Vanecková I. et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol.* 2014; 223(3): 63–78.
 102. Wallace A.M. et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation.* 2001; 104(25): 3052–6.
 103. Wang J., Ruotsalainen S., Moilanen L. et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J.* 2007; 28(7): 857–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl524.
 104. Weihrauch D., Lohr N.L., Mraovic B. et al. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myocardial interstitial fluid by production of angiostatin. *Circulation.* 2004; 109(19): 2343–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129225.67353.1F.
 105. Wong C.Y., O’Moore-Sullivan T., Leano R. et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation.* 2004; 110(19): 3081–7.
 106. Wong N.D., Nelson J.C., Granston T. et al. Metabolic syndrome, diabetes, and incidence and progression of coronary calcium: the Multiethnic Study of Atherosclerosis study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(4): 358–66. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.12.015.
 107. Wronska A., Kurkowska-Jastrzebska I., Santulli G. Application of microRNAs in diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Acta Physiol (Oxf).* 2015; 213(1): 60–83. DOI: 10.1111/apha.12416.
 108. Wu S.H., Liu Z., Ho S.C. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25(6): 375–84. DOI: 10.1007/s10654-010-9459-z.
 109. Yaginuma K., Kasai T., Miyauchi K. et al. Propensity score analysis of 10-year long-term outcome after bypass surgery or plain old balloon angioplasty in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J.* 2011; 52(6): 372–6. DOI: 10.1536/ihj.52.372.
 110. Yamazoe M., Hisamatsu T., Miura K. et al. SESSA Research Group. Relationship of Insulin Resistance to Prevalence and Progression of Coronary Artery Calcification Beyond Metabolic Syndrome Components: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36(8): 1703–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307612.
 111. Yilmaz M.B., Caldir V., Guray Y. et al. Relation of coronary collateral vessel development in patients with a totally occluded right coronary artery to the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2006; 97(5): 636–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.103.
 112. Yun J., Rocic P., Pung Y.F. et al. Redox-dependent mechanisms in coronary collateral growth: the “redox window” hypothesis. *Antioxid Redox Signal.* 2009; 11(8): 1961–74. DOI: 10.1089/ars.2009.2476.

-
113. Zambon S., Zanoni S., Romanato G. et al. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular mortality in an Italian elderly population: the Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) Study. *Diabetes Care*. 2009; 32(1): 153–9. DOI: 10.2337/dc08-1256.
114. Zelzer S., Fuchs N., Almer G. et al. High density lipoprotein cholesterol level is a robust predictor of lipid peroxidation irrespective of gender, age, obesity, and inflammatory or metabolic biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2011; 412(15–16): 1345–9. DOI: 10.1016/j.cca.2011.03.031.

СИНДРОМ БРУГАДА

© Виктор Николаевич Федорец^{1, 2}, Наталья Олеговна Гончар^{1, 2},
Екатерина Игоревна Скоробогатова¹

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

² Городская Мариинская больница. 191014, Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 56

Контактная информация: Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. В.А. Вальдмана. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Поступила: 28.01.2021

Одобрена: 17.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. С момента первого описания синдрома Бругада в 1992 году достигнут значительный прогресс в понимании основных механизмов развития заболевания, в стратификации риска внезапной сердечной смерти и желудочковых аритмий у пациентов с синдромом Бругада (СБ). Синдром Бругада — это наследственный клинико-электрокардиографический аритмический синдром, характеризующийся высоким риском развития желудочковых аритмий, которые, согласно современным данным, являются причиной внезапной сердечной смерти в 4–12% всех случаев внезапной смерти. Оценка истинной распространенности СБ в популяции осложняется частым бессимптомным течением данного синдрома. Тем не менее она составляет около 0,5 на 1000 человек, с наибольшей распространенностью в Юго-Восточной Азии. У мужчин СБ встречается в 8–10 раз чаще чем у женщин. При проведении электрокардиографии у пациентов с СБ, наблюдается характерная ЭКГ-картина: элевация сегмента *ST* в правых грудных отведениях. В основе элевации сегмента *ST* лежат различные патофизиологические механизмы. Стратификация риска развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти у пациентов с СБ имеет решающее значение, поскольку от нее зависит тактика лечения пациента. Специфического лечения заболевания не существует, применяют медикаментозную (антиаритмическую) терапию, проводят имплантацию кардиовертер-дефибрилляторов, также возможно проведение радиочастотной абляции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Бругада; внезапная сердечная смерть; имплантируемые кардиовертер-дефибрилляторы.

BRUGADA SYNDROME

© Victor N. Fedorets^{1, 2}, Natalia O. Gonchar^{1, 2}, Ekaterina I. Skorobogatova¹

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Victor N. Fedorets — Doctor of Science, Associate Professor of Internal Diseases Department named after professor V.A. Waldman. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Received: 28.01.2021

Revised: 17.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. Since the first description of Brugada syndrome in 1992, significant progress has been made in understanding the key mechanisms of the disease, as well as in the diagnosis and stratification of the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias in patients with Brugada syndrome (SB). Brugada syndrome is a hereditary clinical-electrocardiographic arrhythmic syndrome characterized by a high risk of developing ventricular arrhythmias, which, according to modern data, are the cause of sudden cardiac death in 4–12% of all sudden death cases. Assessment of the real prevalence of SB in the population is complicated by the frequent asymptomatic course of this syndrome. However, it is about 0.5 per 1000 people, with the highest

prevalence in Southeast Asia. In men, SB occurs 8–10 times more often than in women. When conducting electrocardiography in patients with SB, a characteristic ECG pattern is observed: *ST* segment elevation in the right chest leads. Various pathophysiological mechanisms underlie *ST* segment elevation. Risk stratification of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with SB is critical, as it affects the patient's management. There is no specific treatment for the disease, drug (antiarrhythmic) therapy is used, implantation of cardioverter defibrillators is performed, and radiofrequency ablation is also possible.

KEY WORDS: Brugada syndrome; sudden cardiac death; implantable cardioverter defibrillator.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Бругада — это наследственный клинико-электрокардиографический аритмический синдром, характеризующийся подъемом сегмента *ST* в правых прекардиальных отведениях (V_1 – V_3) с последующим развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий, которые приводят к повышению риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС), при отсутствии грубых структурных заболеваний сердца [22]. Согласно современным данным, синдром СБ является причиной развития ВСС в 4–12% всех случаев внезапной смерти и в 20% смертей у пациентов со структурно нормальным сердцем [6, 19].

Впервые СБ был описан в 1992 году двумя испанскими кардиологами Педро и Джозефом Бругада. В докладе говорилось о 8 пациентах, которые были реанимированы от ВСС, вызванной фибрилляцией желудочков. У всех больных наблюдался характерный подъем сегмента *ST* на электрокардиограмме (ЭКГ) в правых грудных отведениях при отсутствии структурных заболеваний сердца [11]. Заболевание было описано как клинико-электрокардиографический симптомокомплекс, проявляющийся «блокадой правой ножки пучка Гиса, стойкой элевацией сегмента *ST* ЭКГ и синдромом ВСС», и только в 1996 году данный синдром впервые был назван СБ [12].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Сложно оценить истинную распространенность СБ в популяции, поскольку неизвестно точное число бессимптомных пациентов, а также вследствие того, что характерный для СБ ЭКГ-паттерн может временно нормализоваться или иметь скрытое течение. Тем не менее частота встречаемости СБ составляет около 0,5 на 1000 человек [26]. Наиболее широко СБ распространен в Юго-Восточной Азии, а самая высокая частота встречаемости наблюдается в Таиланде — 6,8 на 1000 человек, что примерно в 14 раз выше общемировой рас-

пространенности [38]. Было обнаружено, что СБ у мужчин встречается в 8–10 раз чаще, чем у женщин, что связывают с возможным влиянием гормонов на развитие данного синдрома [13]. Исследование А. Milman и соавт. (2018) показало, что среди детей и пожилых людей с СБ преобладают женщины, в то время как среди пациентов от 16 до 70 лет преобладают мужчины [23].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В настоящее время существуют три гипотезы, объясняющие клеточные механизмы и патофизиологию СБ: (1) гипотеза реполяризации, (2) гипотеза деполяризации и (3) гипотеза нервного гребня.

Согласно теории реполяризации, между субэпикардальным и субэндокардиальным слоями правого желудочка появляется трансмуральный градиент напряжения, приводящий к развитию летальных аритмий, характерных для СБ [13, 18]. При снижении суммарного натриевого тока (I_{Na}) и повышении внешнего калиевого тока (I_{to}) в эпикарде правого желудочка наблюдается преждевременная реполяризация и короткий потенциал действия относительно эндокарда, что приводит к образованию между ними трансмурального градиента напряжения, который проявляется в виде характерного подъема сегмента *ST*, наблюдаемого на ЭКГ пациентов с СБ [23]. Нарушение в балансе токов и потеря купола потенциала действия могут привести к появлению эпикардальной дисперсии реполяризации, способствующей развитию второй фазы *re-entry*, которая является причиной внеочередного и преждевременного сокращения — экстрасистолы, провоцирующей желудочковые аритмии [4, 22].

Согласно теории деполяризации, причиной характерного подъема сегмента *ST* по типу «свода» на ЭКГ является задержка проводимости в выходном тракте правого желудочка (ВТПЖ), а желудочковые аритмии при СБ индуцируются аномальным током, возникающим в резуль-

тате замедленной деполяризации ВТПЖ [34]. Замедленная деполяризация ВТПЖ по отношению к потенциалам действия других участков правого желудочка создает разность потенциалов между участками правого желудочка и ВТПЖ [24]. Данную теорию подтверждает исследование К. Nademanee и соавт. (2015), в котором посмертно или *in vivo* (во время проведения эпикардиальной абляции по поводу аритмии с помощью торакотомии) оценивался ВТПЖ лиц с и без СБ. В ВТПЖ у лиц с СБ были обнаружены гистологические признаки эпикардиального поверхностного и внутримышечного фиброза, а также снижение экспрессии белка щелевого контакта — коннексина-43. Кроме того, проведение радиочастотной абляции эпикардиальных участков с замедленной деполяризацией ВТПЖ значительно снизила частоту развития аритмий и степень подъема сегмента *ST* ЭКГ [25]. Еще одно исследование, включавшее 13 пациентов, умерших от ВСС с ЭКГ-картиной СБ, показало, что у всех пациентов, кроме одного, были обнаружены участки фиброза миокарда правого желудочка с вовлечением эпикардиального и срединного слоев [16]. Эти исследования доказывают, что аномальная структура миокарда (увеличение коллагена, эпикардиальный и интерстициальный фиброзы, снижение экспрессии белков щелевых контактов) может иметь важное значение в патофизиологии заболевания, несмотря на отсутствие явных структурных заболеваний сердца у многих больных с СБ.

Гипотеза нервного гребня была предложена Elizarietal. Клетки нервного гребня имеют внесердечную локализацию и играют фундаментальную роль в развитии миокарда выводного тракта правого желудочка и соседних структур. Авторы предполагают, что аномальная миокардиализация обусловлена аномальной экспрессией клеток нервного гребня в ВТПЖ. Ремоделирование тканей приводит к гетерогенному трансмуральному и региональному распределению белка коннексина, особенно Сх43, что приводит к замедлению деполяризации и гетерогенной реполяризации ВТПЖ при СБ [17].

ГЕНЕТИКА СИНДРОМА БРУГАДА

Синдром Бругада — это генетически детерминированное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, с переменной пенетрантностью и экспрессивностью. Примерно у 60% пациентов с СБ заболевание является спорадическим [13]. На сегодняшний день обнаружено

более 500 патогенных мутаций, приводящих к развитию СБ, которые локализованы в 43 генах (*ABCC9, AKAP9, ANK2, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CASQ2, DSG2, DSP, FGF12, GPD1L, HCN4, HEY2, KCNAB2, KCNB2, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, KCNJ16, KCNT1, LRRC10, PLN, PKP2, RANGRF, RyR2, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4A, SCN5A, SCNN1A, SEMA3A, SLMAP, TBX5, TKT, TRPM4, TTN, XIRP1* и *XIRP2*) [14]. Эти мутации приводят к нарушению строения и функционирования натриевых, калиевых и кальциевых сердечных каналов, вызывая изменения в трансмембранном ионном токе. В частности, они приводят либо к уменьшению входящего тока натрия или кальция, либо к увеличению выходящего тока калия [26].

Комплексный генетический анализ всех известных на сегодняшний момент генов позволяет поставить диагноз почти в 3% случаев. Основным геном, связанным с развитием СБ, является ген *SCN5A*. Патогенные варианты в данном гене выявляются примерно в 25–30% всех диагностированных случаях СБ [20]. Все остальные гены выявляются только в 5–10% случаев [36].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У трети пациентов СБ проявляется синкопальными состояниями, судорогами, ночным агональным дыханием, возникающими из-за желудочковых аритмий (полиморфной желудочковой тахикардии (ПЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ)). Аритмии также могут привести к ВСС, возникающей спонтанно в состоянии покоя или в ночное время [30]. Лихорадка, употребление алкоголя и некоторые лекарственные препараты могут провоцировать возникновение аритмий. Как правило, симптомы впервые проявляются в среднем возрасте (41 ± 15 лет), хотя возраст на момент постановки диагноза может варьировать от младенческого до пожилого [7]. Примерно у 67% пациентов наблюдается бессимптомное течение СБ, однако риск развития жизнеугрожающих аритмий у бессимптомных пациентов составляет 3,8% в течение 5 лет и 4,6% в течение 10 и 15 лет [32].

ЭКГ-КАРТИНА ПРИ СИНДРОМЕ БРУГАДА

Характерным ЭКГ-паттерном синдрома Бругада является подъем сегмента *ST* в правых прекардиальных отведениях (V_1-V_3). Выделяют 3 типа ЭКГ-паттерна (рис. 1): I тип (covedtype) — элевация сегмента *ST* в виде свода, амплитуда

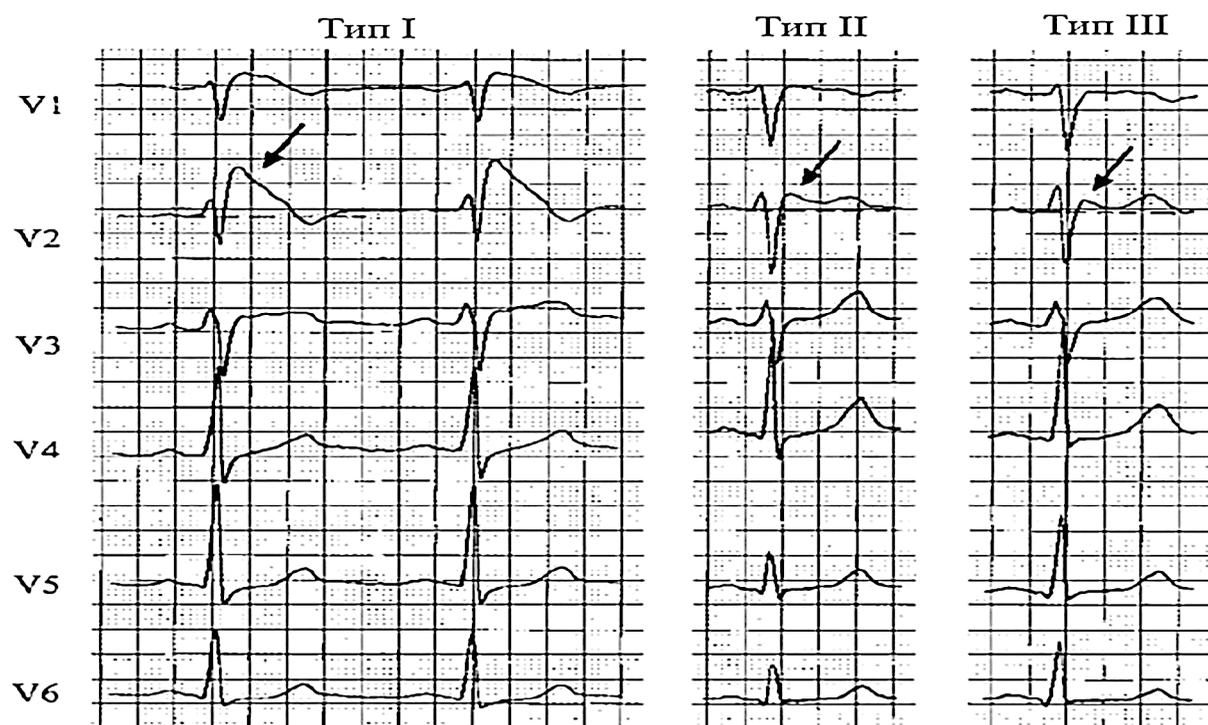


Рис 1. Изменения ЭКГ при различных типах синдрома Бругада. Стрелки указывают на элевацию сегмента *ST*

точки *J* — 2 мм и более с последующей инверсией зубца *T*; ЭКГ-паттерн II типа (saddle-backtype) имеет «седловидную» форму подъема сегмента *ST* на 2 мм и более, после которого следует положительный или двухфазный зубец *T*; ЭКГ-паттерн III типа имеет такую же седловидную конфигурацию, как и ЭКГ-паттерн II типа, но с элевацией *ST* менее чем на 1 мм [5, 31].

ДИАГНОСТИКА

Согласно рекомендациям HRS/EHRA/APHRIS от 2013 года, диагностическим критерием СБ является наличие спонтанного или лекарственно-индуцированного ЭКГ-паттерна I типа, зарегистрированного в одном или нескольких правых прекардиальных отведениях (V_1 , V_2). СБ также может быть диагностирован у пациентов с ЭКГ-паттернами II и III типов в отведениях V_1 и V_2 , если при проведении провокационной пробы с блокатором натриевых каналов наблюдалась элевация сегмента *ST* по «coved» типу (I тип) [1, 29]. В 2016 году состоялся Шанхайский форум, на котором были подтверждены критерии диагностики СБ, принятые в 2013 году, а также предложена балльная Шанхайская диагностическая шкала (табл. 1). Для постановки диагноза по Шанхайской шкале необходимо наличие хотя бы одного ЭКГ-критерия: если

сумма баллов 3,5 и более — вероятный/определенный СБ; 2–3 балла — возможный СБ; менее 2 баллов — отсутствие диагноза [9]. Результаты, полученные в исследовании S. Kawada и соавт. (2018), подтверждают целесообразность использования Шанхайской балльной системы для диагностики СБ. Согласно данному исследованию, Шанхайскую шкалу можно применять с целью стратификации риска развития желудочковых аритмий (ЖА) и ВСС. Так, ни у одного пациента с баллом <3,5 не развивались летальные аритмические события, при этом у 13,7% пациентов с вероятным/определенным СБ в течение 10 лет наблюдался эпизод ФЖ или ЖТ [21].

При однократном проведении ЭКГ-исследования в 12 отведениях только у 2–4% пациентов с СБ удается зарегистрировать спонтанный ЭКГ-паттерн I типа [8]. По этой причине для лучшей диагностики используют холтеровское мониторирование ЭКГ с более высоким расположением прекардиальных отведений (в третьем и втором межреберных промежутках). При помощи 24-часового монитора Холтера возможно зафиксировать появление ЭКГ-паттернов СБ I типа в течение суток, например, во время сна или после приема пищи [8, 37]. Исследование K. Shimeno и соавт. (2009) доказывает эффективность использования холтеровского мониторирования ЭКГ с высоким расположением

Таблица 1

Шанхайская шкала для диагностики синдрома Бругада

Критерии	Баллы
1. Электрокардиографические критерии (в 12 отведениях/амбулаторно):	
А. Спонтанный I тип ЭКГ-паттерна Бругада в стандартных или высоких правых грудных отведениях	3,5
В. Индуцированный лихорадкой I тип ЭКГ-паттерна Бругада в стандартных или высоких правых грудных отведениях	3
С. II или III типы ЭКГ-паттерна Бругада, который трансформируется в I тип с помощью провоцирующих фармакопроб	2
2. Анамнез заболевания:	
А. Необъяснимая остановка сердца или документированная фибрилляция желудочков/полиморфная желудочковая тахикардия	3
В. Ночное агональное дыхание	2
С. Подозрение на аритмогенное синкопе	2
Д. Синкопе неясного механизма/неясной этиологии	1
Е. Трепетание/фибрилляция предсердий у пациентов в возрасте <30 лет без альтернативной этиологии	0,5
3. Семейный анамнез:	
А. Родственники первой или второй линии с установленным диагнозом СБ	2
В. Подозрение на ВСС (лихорадка, ночной характер, провоцирующие СБ препараты) у родственников первой и второй линии	1
С. Необъяснимая ВСС у родственников первой или второй линии в возрасте <45 лет с отрицательной аутопсией	0,5
4. Результаты генетического теста:	
А. Возможная патогенная мутация гена, предрасполагающего к СБ	0,5

Оценка по шкале (требуется по меньшей мере 1 ЭКГ-критерий): $\geq 3,5$ баллов: вероятный/определенный СБ; 2–3 балла: возможный СБ; <2 баллов: отсутствие диагноза. ВСС — внезапная сердечная смерть; СБ — синдром Бругада

правых прекардиальных отведений: чувствительность диагностики увеличивается от 25% при проведении однократной ЭКГ в 12 отведениях до 38% при 24-часовом мониторинге и до 55% при 24-часовом мониторинге с высоким расположением отведений [35].

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

После постановки диагноза основной задачей является стратификация риска, заключающаяся в определении вероятности развития желудочковых аритмий и ВСС. На сегодняшний день стратификация риска остается сложной задачей, для решения которой было предложено большое количество факторов риска (табл. 2), однако прогностическая значимость большинства предикторов на данный момент остается под сомнением [15].

Seira и соавт. разработали шкалу (табл. 3) для стратификации риска, которая включает в себя шесть факторов риска развития летальных аритмий: синкопе, спонтанный ЭКГ-паттерн I типа, семейный анамнез ВСС, синдром слабости синусового узла, перенесенная ВСС в анамнезе, желудочковые тахикардии, индуцируе-

мые электрофизиологическим исследованием. Каждому критерию соответствует определенное количество баллов, например, наличие ВСС в анамнезе соответствует 4 баллам, а спонтанный ЭКГ-паттерн I типа — 1 баллу. Чем больше сумма набранных баллов, тем более высокий риск развития летальных аритмий [3, 33]. На основании результатов, полученных в ходе исследований, установили, что из перечисленных шести предикторов значимым фактором риска является синкопе и ЭКГ-паттерн I типа. Так, у 17–62% пациентов с СБ и синкопальными состояниями, возникающими из-за ЖА, в течение 48–84 месяцев после постановки диагноза развиваются аритмические события, которые могут привести к ВСС. Сочетание обмороков со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа является достоверным маркером плохого прогноза: у 6–19% пациентов в течение 24–39 месяцев после постановки диагноза развиваются аритмические события [28].

ЛЕЧЕНИЕ

Тактика лечения пациентов с СБ напрямую зависит от стратификации риска ВСС (рис. 2). Первой линией терапии при СБ на

Таблица 2

Стратификация факторов риска

Факторы риска ¹	Прогностическая значимость
Клинические характеристики	
Наличие симптомов ²	+++
Возраст (> 60 лет)	++
Мужской пол	- / +
Семейный анамнез	-
ЭКГ-характеристики	
Спонтанный или лекарственно-индуцированный ЭКГ-паттерн I типа	+++
Фрагментация QRS-комплекса	++
ЭКГ-паттерн СБ в нижних и латеральных отведениях ³	++
J-волна в нижних и латеральных отведениях ³	++
Удлиненный интервал $T_{peak}-T_{end}$	+
Высокий зубец R в aVL	- / +
Широкий QRS-комплекс	- / +
Результаты ПЭС	
Развитие ФЖ	+ / -
Генетическое тестирование	
Наличие любой мутации в гене <i>SCN5A</i>	-
Мутация с усечением в гене <i>SCN5A</i>	+
Результаты других тестов	
Увеличение ЭКГ-паттерна при физической нагрузке	+
Время проявления ЭКГ-паттерна I типа при холтеровском мониторинге	+

¹ Факторы риска развития сердечных событий: внезапной сердечной смерти, желудочковых аритмий.

² Симптомы: ВСС > обморок > бессимптомное течение (ВСС — наиболее серьезный предиктор).

³ Нижние отведения: II, III, aVF; латеральные отведения: I, aVL, V₅-V₆.

Примечания.

«+++» — доказана большим количеством исследований; «++» — доказана несколькими исследованиями; «+» — доказана одним исследованием; «+/-» — спорные и противоречивые данные; «-/+» — противоречивые данные, но вероятнее отсутствие прогностической значимости; «-» — нет прогностической значимости.

СБ — синдром Бругада; ПЭС — программированная электрическая стимуляция; ФЖ — фибрилляция желудочков.

Таблица 3

Шкала стратификации риска

Фактор риска	Баллы
Спонтанный ЭКГ-паттерн I типа	1
Семейный анамнез ВСС	1
ЖА, индуцируемые электрофизиологическим исследованием	2
Синкопе	2
Синдром слабости синусового узла	3
Перенесенная ВСС	4

Примечание: ВСС — внезапная сердечная смерть; ЖА — желудочковая аритмия.

сегодняшний день является имплантация кардиовертер-дефибриллятора (КВД). Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2015 года, имплантация КВД рекомендуется всем пациентам с СБ, перенесшим ВСС и/или имеющим в ана-

мнезе спонтанную устойчивую ЖТ (класс I); может быть имплантирован пациентам со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа и обмороками в анамнезе (класс IIa), а также может рассматриваться у пациентов с ЖТ, индуцированной программированной электрической

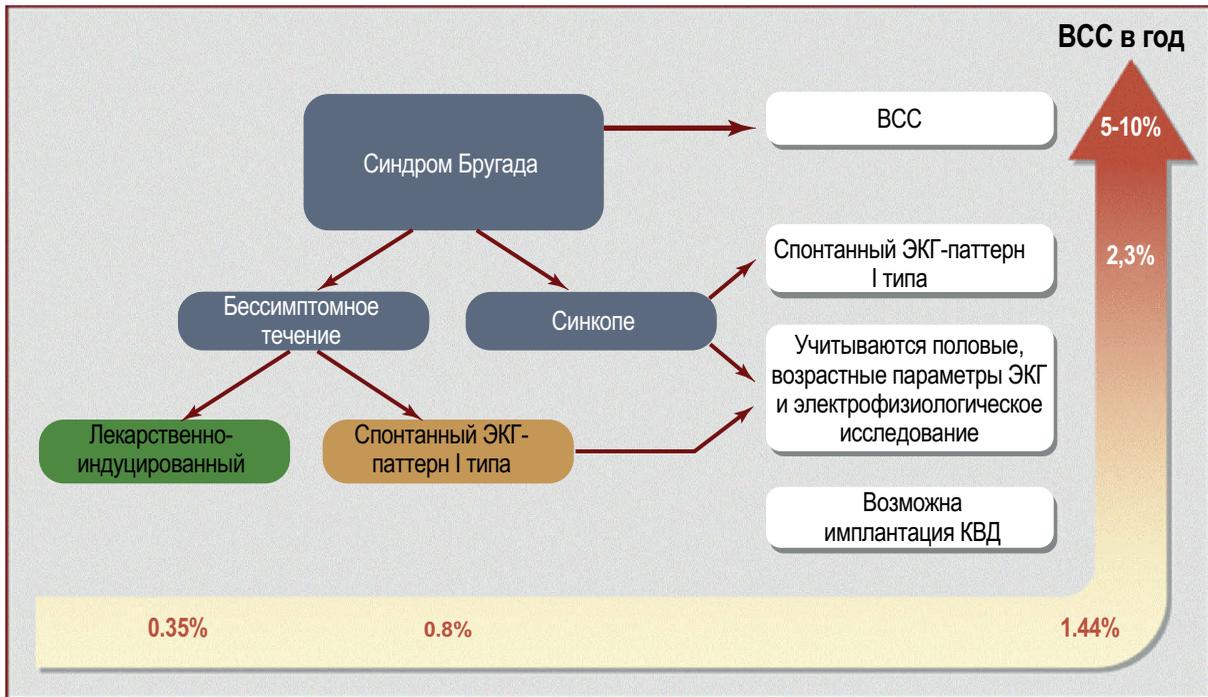


Рис. 2. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) в зависимости от риска внезапной сердечной смерти (ВСС)

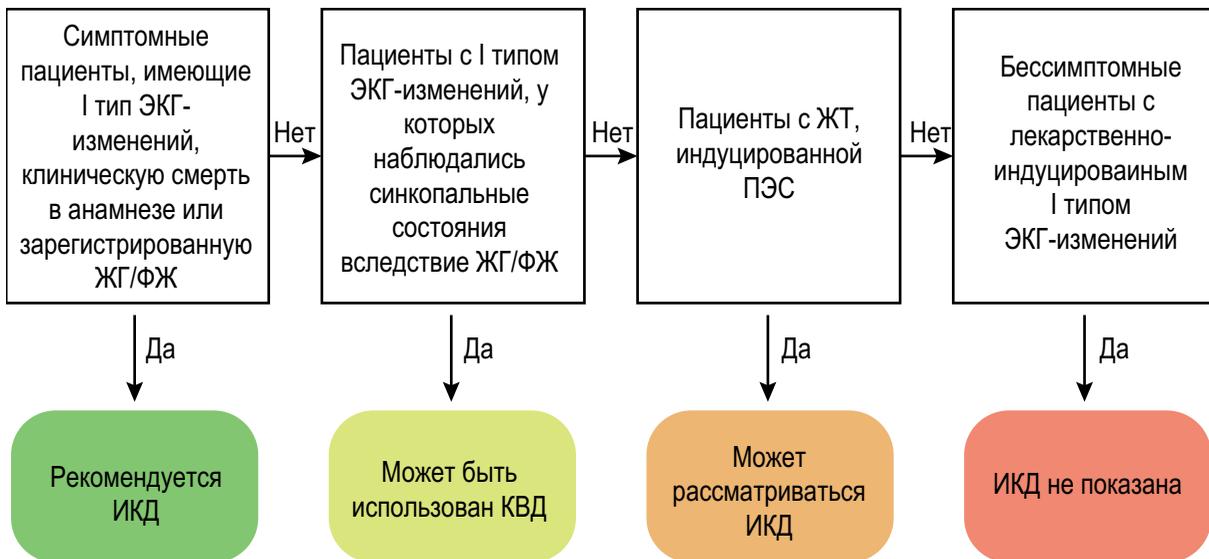


Рис. 3. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) при синдроме Бругада в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов. ЖТ — желудочковая тахикардия; ПЭС — программированная электрическая стимуляция; ФЖ — фибрилляция желудочков; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

стимуляцией (ПЭС), в двух точках с помощью одианрных или двойных экстрасимулов (класс IIb) (рис. 3) [2, 27, 31].

Медикаментозное лечение заключается во внутривенной инфузии хинидина и изопроterenолола для купирования и предупреждения непрерывно рецидивирующих ЖА, приводящих к «электрическому шторму». В иссле-

дованиях было показано, что низкие дозы хинидина (300–600 мг) эффективно предотвращают спонтанный рецидив ЖА в течение длительного периода у пациентов с СБ и могут применяться как дополнительная терапия при имплантации КВД, а также в качестве основного метода лечения при наличии у пациентов противопоказаний к терапии ИКД

(класс IIa). Кроме того, рекомендуется применять хинидин у пациентов с рецидивирующими ИКД-шоками, «электрическими бурями» и у бессимптомных пациентов со спонтанным ЭКГ-паттерном I типа в качестве альтернативы «электрических бурь» [29].

Катетерная абляция является еще одним методом лечения СБ. Согласно клиническим рекомендациям АНА/ACC/HRS от 2017 года, катетерная абляция применяется для лечения пациентов с «электрическими штормами» в анамнезе и/или частыми ИКД-шоками (класс I) [10].

Всем пациентам с СБ рекомендуются следующие изменения образа жизни: избегать приема лекарственных препаратов, которые могут привести к элевации сегмента ST ЭКГ в правых прекардиальных отведениях, избегать чрезмерного употребления алкоголя, также необходимо немедленное принятие мер для снижения температуры тела при возникновении лихорадки любого генеза [5, 24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А. и др. Опыт диагностики и десятилетние результаты лечения пациентов с синдромом Бругада. *Анналы аритмологии*. 2017; 14(2).
2. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. Синдром Бругада: клеточные механизмы и подходы к лечению. *Анналы аритмологии*. 2010; 7(3).
3. Давыдова З.В., Соколова О.В., Насыров Р.А. Гистологическое исследование как один из основных методов, позволяющих аргументировать выводы судебно-медицинской экспертизы. *Педиатр*. 2018; 9(2): 87–90. DOI: 10.17816/PED9287-90.
4. Зарубин Ф.Е. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, показатели, особенности метода. *Вестник аритмологии*. 1998; 10: 25–30.
5. Сергуладзе С.Ю., Проничева И.В. Стратификация риска и критерии диагностики синдрома Бругада: современное состояние и развивающиеся идеи. *Анналы аритмологии*. 2020; 17(1).
6. Тимофеева Н.Н., Фурлет И.В., Моисеева К.Е., Харбеция Ш.Д. Оценка доступности и эффективности медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе. *Медицина и организация здравоохранения*. 2017; 2(3): 15–21.
7. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005; 111: 659–70.
8. Adler A. Brugada syndrome: diagnosis, risk stratification, and management. *Curr Opin Cardiol*. 2016; 31(1): 37–45.
9. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*. 2016; 13(10): e295–324.
10. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018; 15(10): 190–252.
11. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am CollCardiol*. 1992; 20: 1391–6.
12. Brugada J., Campuzano O., Arbelo E. et al. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am CollCardiol*. 2018; 72(9): 1046–59.
13. Brugada R., Campuzano O., Sarquella-Brugada G. et al. Brugada syndrome. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2014; 10(1): 25–8.
14. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Fernandez-Falgueras A. et al. Genetic interpretation and clinical translation of minor genes related to Brugada syndrome. *Hum Mutat*. 2019; 40(6): 749–64.
15. Coppola G., Corrado E., Curnis A. et al. Update on Brugada Syndrome 2019. *CurrProblCardiol*. 2021; 46(3): 100454.
16. Corrado D., Zorzi A., Cerrone M. et al. Relationship between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and brugada syndrome: new insights from molecular biology and clinical implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9(4).
17. Elizari M.V., Levi R., Acunzo R.S. et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2007; 4(3): 359–65.
18. Gourraud J.B., Barc J., Thollet A. et al. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017; 110(3): 188–195.
19. Juang J.M., Huang S.K. Brugada syndrome — an under-recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. *Cardiology*. 2004; 101(4): 157–69.
20. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M. et al. An international compendium of mutations in the SCN5A — encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010; 7(1): 33–46.
21. Kawada S., Morita H., Antzelevitch C. et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syn-

- drome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018; 4(6): 724–30.
22. Mazzanti A., Priori S.G. Brugada Syndrome: The Endless Conundrum. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(6): 624–5.
 23. Milman A., Gourraud J-B., Andorin A. et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. *Heart Rhythm.* 2018; 15(10): 1457–65.
 24. Naseef A., Behr E.R., Batchvarov V.N. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. *J Saudi Heart Assoc.* 2015; 27(2): 96–108.
 25. Nademane K., Raju H., de Noronha S.V. et al. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(18): 1976–86.
 26. Polovina M.M., Vukicevic M., Banko B. et al. Brugada syndrome: a general cardiologist's perspective. *Eur J Intern Med.* 2017; 44: 19–27.
 27. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015; 36(41): 2793–2867.
 28. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C. et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (Programmed ELectrical stimulation PredictivevaluE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 37–45.
 29. Priori Silvia G. et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart rhythm.* 2013; 10(12): 1932–63.
 30. Probst V., Veltmann C., Eckardt L. et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation.* 2010; 121: 635–43.
 31. Sieira J., Brugada P. The definition of the Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2017; 38(40): 3029–34.
 32. Sieira J., Brugada P. Brugada Syndrome: Defining the Risk in Asymptomatic Patients. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2016; 5(3): 164–9. DOI: 10.15420/aer.2016:22:3.
 33. Sieira J., Conte G., Ciconte G. et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J.* 2017; 38(22): 1756–63.
 34. Sieira J., Dendramis G., Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13(12): 744–56.
 35. Shimeno K., Takagi M., Maeda K. et al. Usefulness of multichannel Holter ECG recording in the third intercostal space for detecting type I Brugada ECG: comparison with repeated 12-lead ECGs. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009; 20(9): 1026–31.
 36. Starita L.M., Ahituv N., Dunham M.J. et al. Variant Interpretation: Functional Assays to the Rescue. *Am J Hum Genet.* 2017; 101(3): 315–25.
 37. Vohra J., Rajagopalan S. Update on the diagnosis and management of brugada syndrome. *Heart Lung Circ.* 2015; 24(12): 1141–8.
 38. Vutthikraivit W., Rattanawong P., Putthapiban P. et al. Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cardiol Sin.* 2018; 34(3): 267–77.

REFERENCES

1. Bokeriya L.A. i dr. Opyt diagnostiki i desyatiletneye rezul'taty lecheniya patsiyentov s sindromom Brugada. [Diagnostic experience and ten-year results of treatment of patients with Brugada syndrome]. *Annaly aritmologii.* 2017; 14(2). (in Russian)
2. Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Kirtbaya L.N. Sindrom Brugada: kletochnyye mekhanizmy i podkhody k lecheniyu. [Brugada syndrome: cellular mechanisms and approaches to treatment]. *Annaly aritmologii.* 2010; 7(3). (in Russian)
3. Davydova Z.V., Sokolova O.V., Nasyrov R.A. Gistologicheskoye issledovaniye kak odin iz osnovnykh metodov, pozvolyayushchikh argumentirovat' vyvody sudebno-medsinskoy ekspertizy. [Histological examination as one of the main methods to support the conclusions of the forensic medical examination]. *Pediatr.* 2018; 9(2): 87–90. DOI: 10.17816/PED9287-90. (in Russian)
4. Zarubin F.Ye. Variabel'nost' serdechnogo ritma: standarty izmereniya, pokazateli, osobennosti metoda. [Heart rate variability: measurement standards, indicators, method features]. *Vestnik aritmologii.* 1998; 10: 25–30. (in Russian)
5. Serguladze S.Yu., Pronicheva I.V. Stratifikatsiya riska i kriterii diagnostiki sindroma Brugada: sovremennoye sostoyaniye i razvivayushchiesya idei. [Risk stratification and diagnostic criteria for Brugada syndrome: current state and developing ideas]. *Annaly aritmologii.* 2020; 17(1). (in Russian)
6. Timofeyeva N.N., Furlet I.V., Moiseyeva K.E., Kharbediya Sh.D. Otsenka dostupnosti i effektivnosti meditsinskoy pomoshchi bol'nym s ostrym koronarnym sindromom na dogospital'nom etape. [Assessment of the availability and effectiveness of medical care for patients with acute coronary syndrome at the

- prehospital stage]. *Meditsina i organizatsiya zdavookhraneniya*. 2017; 2(3): 15–21. (in Russian)
7. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005; 111: 659–70.
 8. Adler A. Brugada syndrome: diagnosis, risk stratification, and management. *Curr Opin Cardiol*. 2016; 31(1): 37–45.
 9. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*. 2016; 13(10): e295–324.
 10. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018; 15(10): 190–252.
 11. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 1391–6.
 12. Brugada J., Campuzano O., Arbelo E. et al. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(9): 1046–59.
 13. Brugada R., Campuzano O., Sarquella-Brugada G. et al. Brugada syndrome. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2014; 10(1): 25–8.
 14. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Fernandez-Falgueras A. et al. Genetic interpretation and clinical translation of minor genes related to Brugada syndrome. *Hum Mutat*. 2019; 40(6): 749–64.
 15. Coppola G., Corrado E., Curnis A. et al. Update on Brugada Syndrome 2019. *CurrProblCardiol*. 2021; 46(3): 100454.
 16. Corrado D., Zorzi A., Cerrone M. et al. Relationship between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and brugada syndrome: new insights from molecular biology and clinical implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9(4).
 17. Elizari M.V., Levi R., Acunzo R.S. et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2007; 4(3): 359–65.
 18. Gourraud J.B., Barc J., Thollet A. et al. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017; 110(3): 188–195.
 19. Juang J.M., Huang S.K. Brugada syndrome — an under-recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. *Cardiology*. 2004; 101(4): 157–69.
 20. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M. et al. An international compendium of mutations in the SCN5A — encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010; 7(1): 33–46.
 21. Kawada S., Morita H., Antzelevitch C. et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018; 4(6): 724–30.
 22. Mazzanti A., Priori S.G. Brugada Syndrome: The Endless Conundrum. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(6): 624–5.
 23. Milman A., Gourraud J-B., Andorin A. et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. *Heart Rhythm*. 2018; 15(10): 1457–65.
 24. Naseef A., Behr E.R., Batchvarov V.N. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the Brugada syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2015; 27(2): 96–108.
 25. Nademanee K., Raju H., de Noronha S.V. et al. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(18): 1976–86.
 26. Polovina M.M., Vukicevic M., Banko B. et al. Brugada syndrome: a general cardiologist’s perspective. *Eur J Intern Med*. 2017; 44: 19–27.
 27. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015; 36(41): 2793–2867.
 28. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C. et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (Programmed ELectrical stimulation preDICTivevaluE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 37–45.
 29. Priori Silvia G. et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart rhythm*. 2013; 10(12): 1932–63.
 30. Probst V., Veltmann C., Eckardt L. et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syn-

- drome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010; 121: 635–43.
31. Sieira J., Brugada P. The definition of the Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2017; 38(40): 3029–34.
 32. Sieira J., Brugada P. Brugada Syndrome: Defining the Risk in Asymptomatic Patients. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2016; 5(3): 164–9. DOI: 10.15420/aer.2016:22:3.
 33. Sieira J., Conte G., Ciconte G. et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J*. 2017; 38(22): 1756–63.
 34. Sieira J., Dendramis G., Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13(12): 744–56.
 35. Shimeno K., Takagi M., Maeda K. et al. Usefulness of multichannel Holter ECG recording in the third intercostal space for detecting type 1 Brugada ECG: comparison with repeated 12-lead ECGs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; 20(9): 1026–31.
 36. Starita L.M., Ahituv N., Dunham M.J. et al. Variant Interpretation: Functional Assays to the Rescue. *Am J Hum Genet*. 2017; 101(3): 315–25.
 37. Vohra J., Rajagopalan S. Update on the diagnosis and management of brugada syndrome. *Heart Lung Circ*. 2015; 24(12): 1141–8.
 38. Vuthikraivit W., Rattanawong P., Putthapiban P. et al. Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cardiol Sin*. 2018; 34(3): 267–77.

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

© Татьяна Михайловна Лалаева, Василий Иванович Трофимов, Наталия Леонидовна Шапорова, Кирилл Аркадьевич Лалаев

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

Контактная информация: Татьяна Михайловна Лалаева — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого.
E-mail: t.lalaeva@yandex.ru

Поступила: 18.02.2021

Одобрена: 20.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. В многочисленных исследованиях последних лет показано, что метаболический синдром ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых, эндокринных, онкологических заболеваний. В данной статье рассматриваются патогенетические связи метаболического синдрома с бронхолегочной патологией: бронхообструктивными заболеваниями, синдромом обструктивного апноэ сна, легочной гипертензии. Рассматриваются также терапевтические подходы к ведению данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхолегочная патология; бронхиальная астма; синдром обструктивного апноэ сна; легочная гипертензия.

BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME: CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES AND THERAPEUTIC TACTICS

© Tatyana M. Lalaeva, Vasily I. Trofimov, Natalia L. Shaporova, Kirill A. Lalaev

First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Tatyana M. Lalaeva — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology, M.V. Chernorutsky.
E-mail: t.lalaeva@yandex.ru

Received: 18.02.2021

Revised: 20.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. Numerous studies in recent years have shown that the metabolic syndrome is associated with the development of cardiovascular, endocrine and oncological diseases. This article discusses the pathogenetic relationships of metabolic syndrome with bronchopulmonary pathology: bronchoobstructive diseases, obstructive sleep apnea syndrome, pulmonary hypertension. Therapeutic approaches to the management of this category of patients are also considered.

KEY WORDS: bronchopulmonary pathology; bronchial asthma; obstructive sleep apnea syndrome; pulmonary hypertension.

Метаболический синдром, являясь проблемой мультидисциплинарного характера, привлекает внимание врачей различных специальностей. В многочисленных исследованиях последних лет было показано, что метаболический синдром (МС) связан с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета

(СД), неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) и рака различной локализации [50]. Многие данные свидетельствуют о том, что МС также может быть связан с нарушением функции и структуры легких, но взаимосвязь этих состояний по-прежнему требует уточнения.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И БРОНХООБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Несколько крупных исследований, опубликованных за последние 10 лет, изучали взаимосвязь между МС и нарушением функции легких у взрослых и детей. Одно из крупнейших перекрестных исследований французской популяции (121 965 взрослых субъектов) показало, что МС был ассоциирован более всего с изменениями показателей функции внешнего дыхания (ФВД): снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) или с объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) с поправкой на пол, возраст, статус курения, потребление алкоголя, образование, индекс массы тела (ИМТ), физическую активность или сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, отдельные компоненты МС, такие как дислипидемия, гипергликемия натощак, абдоминальное ожирение и гипертензия, были независимо связаны с нарушением функции внешнего дыхания, при этом абдоминальное ожирение более всего коррелировало со снижением потоковых показателей спирограммы [29]. В норвежском исследовании в проспективной когорте, состоящей из 23 191 взрослых, МС увеличил риск возникновения бронхиальной астмы (БА) после поправки на возраст, пол и наследственность по БА, курению, физической активности, образованию и социально-экономическому статусу [11]. Подобные результаты были опубликованы в большом перекрестном исследовании детей с БА. В исследовании из Западной Вирджинии, было показано, что среди детей в возрасте от 4 до 12 лет с БА, по сравнению с детьми без БА, повышены уровни триглицеридов (ТГ) и наблюдаются изменения кожи в виде *acanthosis nigricans*, маркера инсулинорезистентности, анализ проводился с поправкой на ИМТ, пол и воздействия табачного дыма [17].

Эта взаимосвязь между МС, нарушением функции легких и риском развития БА, по-видимому, является устойчивой, поскольку в нескольких других исследованиях были получены аналогичные результаты [5]. Однако степень, в которой МС оказывает влияние на взаимосвязь между БА и ожирением, остается спорной. МС может обсуждаться в качестве фактора риска возникновения БА, при этом поправка на окружность талии, гипергликемию или СД не оказывала влияния на полученный результат [17]. В исследовании CARDIA была продемонстрирована более

сильная связь между МС (в целом или в связи с его отдельными компонентами) и БА у женщин, чем у мужчин [4]. Однако после поправки на ИМТ как на постоянную переменную у женщин эта связь уменьшалась. Напротив, ожирение увеличивало частоту возникновения астмы у женщин после коррекции МС.

МС также оценивали как фактор риска при других хронических заболеваниях легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и рестриктивные заболевания легких. Авторы [8] суммировали литературу последних лет в отношении ХОБЛ, МС и СД и подтвердили, что МС может увеличить риск обострения ХОБЛ, ассоциированной гипергликемией, гипертриглицеридемией и повышением уровня С-реактивного белка. Гипергликемия также может быть связана с худшими исходами после обострения ХОБЛ. Исследователи предположили, что эти результаты могут быть обусловлены уровнем системного воспаления [34]. В целом существуют много эпидемиологических и клинических данных, подтверждающих важную связь между МС и нарушением функции легких, но точный характер этой связи до сих пор проясняется.

Среди возможных механизмов, которые могут лежать в основе этой взаимосвязи, обсуждается комплексное воздействие инсулина и рецепторов инсулина на легкие и дыхательные пути, взаимодействие которых начинается в раннем возрасте, учитывая их роль в нормальном развитии легких [57].

Легкие плода интенсивно экспрессируют рецепторы инсулина на ранних этапах развития, в то время как на позднем этапе они подавляются, поэтому уровень гликемии у матери в начале гестационного периода может влиять на созревание легких [56]. Возможно, что гипергликемия у матери приводит к гипергликемии у плода и гиперинсулинемии. Избыток инсулина плода может повлиять на экспрессию рецептора инсулина и, следовательно, нарушить нормальное созревание легких плода. Однако точный механизм, с помощью которого эти рецепторы могут влиять на развивающееся легкое, остается неясным. Предполагают, что изменения в развитии легких могут иметь тесную взаимосвязь, которая существует между материнским ожирением, одышкой и астмой у детей. Эта версия подтверждается результатами недавно опубликованных исследований [38], которые продемонстрировали величину данной ассоциации в метаанализе 108 321 пары мать — дитя, показавшего, что для каждого увеличения ИМТ

у матери имеется соответствующее увеличение риска на 2–3% астмы у потомства. Кроме того, существует большое количество исследований, посвященных влиянию инсулина на рецепторы гладкой мускулатуры бронхов, результаты которых указывают на то, что инсулин может вызывать гиперреактивность гладкой мускулатуры бронхов посредством экспрессии ламинина на модели гладких мышц бычьей трахеи посредством фосфоинозитид-3-киназы и Rho-киназы-зависимых путей. Взаимодействие между инсулином и мускариновыми рецепторами дыхательных путей также может быть важным фактором влияния МС на функцию легких. Так, в недавнем исследовании с использованием индуцированных диет у крыс с ожирением *in vivo* и гладкой мускулатуры трахеи человека *in vitro* было показано, что гиперинсулинемия (либо из-за ожирения, либо из-за добавления экзогенного инсулина) приводила к вагально-опосредованной бронхоконстрикции и потере функции ингибирующего M_2 -мускаринового рецептора парасимпатических нервов [20, 44].

Таким образом, нарушение регуляции инсулина может отрицательно влиять на дыхательные пути через различные механизмы, вызывая ухудшение функции легких. Данные трехлетнего рандомизированного контролируемого исследования безопасности и прямого воздействия ингаляционного человеческого инсулина (Exubera) показали, что те, кто получал препарат, с большей вероятностью имели респираторные симптомы, включая кашель и легкую одышку, а также снижение ОФВ₁ и диффузионную способность легких [48]. Результаты этого исследования подтверждают мнение о том, что инсулин может оказывать прямое влияние на дыхательные пути человека, воздействуя на гладкую мускулатуру бронхов или эпителиальные клетки дыхательных путей. Кроме того, ингибирование мускариновых рецепторов или индукция вторичного эффектора также может вызывать гиперреактивность бронхов. Данные Национального обследования состояния здоровья и питания (США) свидетельствуют о том, что чувствительность или резистентность к инсулину связана с функцией легких [19]. Независимо от наличия или отсутствия БА, чувствительность к инсулину была положительно связана с ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Напротив, инсулинорезистентность обратно коррелировала с этими параметрами функции внешнего дыхания. МС был связан с большим снижением

ОФВ₁/ФЖЕЛ среди пациентов с БА (12,6%) по сравнению с пациентами без БА (2,3%). Даже у здоровых людей без диагностированного СД нарушения метаболизма глюкозы могут быть ассоциированы со снижением легочной функции. В Корейском национальном обследовании здоровья и питания у лиц с повышенным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c > 5,7) наблюдалось снижение ФЖЕЛ и ОФВ₁, и вероятность их дальнейшего снижения была в два раза выше по сравнению с теми, у которых HbA1c составлял 5,3 или меньше [42].

Таким образом, воздействие повышенных уровней инсулина во время созревания легких плода или в более позднем возрасте может вызывать морфологические или функциональные изменения в гладкой мускулатуре бронхов или усиливать реакцию дыхательных путей на парасимпатическую стимуляцию, которая может снижать функцию легких или повышать гиперреактивность бронхов. У взрослых длительное повышение уровня инсулина связано со снижением функции легких как с диагнозом СД, так и без него.

АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ, АДИПОКИНЫ И ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА I

Среди компонентов МС с нарушением функции легких наиболее выражена связь с абдоминальным ожирением [17]. Существуют данные, подтверждающие концепцию механического, а также метаболического воздействия ожирения на показатели функции внешнего дыхания. Пациенты с БА, страдающие ожирением, имеют более высокую экспрессию и уровни воспалительных маркеров и адипокинов в висцеральном жире. Среди них лептин и адипонектин [55] являются лишь двумя из множества гормонов, вырабатываемых жировой тканью [22], которые могут оказывать метаболическое воздействие на легкие. Уровень лептина увеличивается при ожирении и зависит от массы жировой ткани. Рецепторы лептина присутствуют в дыхательных путях на эпителиальных клетках бронхов [12], повышенные уровни лептина могут модулировать иммунную реакцию дыхательных путей, вызывая выраженный провоспалительный ответ [32] или смещая клеточный ответ к Т-1 фенотипу [18]. Возможно также, что лептин увеличивает гиперреактивность бронхов через рецепторы, экспрессированные на эпителиальных клетках дыхательных путей. Действительно, было

показано, у пациентов с астмой, страдающих ожирением, реактивность дыхательных путей тесно коррелирует с экспрессией лептина в висцеральном жире [27]. Известно также, что адипонектин экспрессируется эпителиальными клетками дыхательных путей. В отличие от лептина уровни адипонектина снижаются при ожирении и резистентности к инсулину. Многочисленные экспериментальные исследования на мышах и клинические на людях показали противоречивые результаты, касающиеся влияния уровней адипонектина на функцию легких [27, 58, 62, 64, 67], включая одно большое перекрестное исследование в подгруппе пациентов. Так, в исследовании CARDIA было обнаружено, что после поправки на ИМТ уровни адипонектина были положительно связаны с функцией легких [58].

К настоящему времени хорошо известно, что лептин рассматривается как связующее звено между иммунной и эндокринной системами [45]. Предполагается, что лептин как провоспалительный гормон может быть независимым предиктором развития БА [54]. Содержание лептина в крови возрастает с увеличением тучности и снижается при уменьшении количества жировой ткани. При этом предполагается иммуномодулирующее влияние лептина как центрального медиатора воспаления при ожирении на активацию и пролиферацию Th1 и Th2-лимфоцитов, а также привлечение и активацию моноцитов и макрофагов.

Исследование баланса системы провоспалительных и противовоспалительных адипокинов приобретает большое значение для понимания особенностей течения БА у больных с избыточной массой тела и ожирением. В.Н. Минеевым и Т.М. Лалаевой и соавт. [1] исследовались клиническое и патогенетическое значение изменений уровней ключевых адипокинов (лептина, адипонектина, резистина) в плазме крови и мокроте при бронхиальной астме в сочетании с избыточной массой тела.

Как видно из таблицы 1, уровни лептина плазмы крови больных БА превышают эти показатели в контрольной группе.

При этом наиболее высокие значения выявлены при неаллергической БА (НАБА) в отличие от здоровых лиц и больных аллергической БА (АБА). Наибольший уровень лептина отмечался у больных, принимающих системные пероральные глюкокортикостероиды (ГКС), хотя при этом и не достигалась статистическая достоверность. Это повыше-

Таблица 1

Уровни лептина плазмы крови при бронхиальной астме, нг/мл

Группа обследования	Медиана и проценти́ли (25 75)	P-значение по критерию Манна–Уитни
Контрольная группа (1), n=44	20,0 (5,74 36,0)	1–2: p>0,05 1–3: p=0,0001*
Больные АБА (2), n=83	23,3 (7,67 65,2)	2–3: p=0,0007**
Больные НАБА (3), n=79	45,8 (19,5 87,2)	
Получают системные пероральные ГКС (4), n=9	52,7 (13,7 125,0)	1–4: p>0,05

* p<0,05; ** p<0,01

Примечание: АБА — аллергическая бронхиальная астма; НАБА — неаллергическая бронхиальная астма; ГКС — глюкокортикостероиды (здесь и далее в таблицах).

ние может быть связано с резистентностью к лептину и нарушениями в сигнальном пути лептин — рецептор лептина — ObRb, включающие повышенную экспрессию супрессора сигнального пути SOCS3 [37]. Вместе с тем выраженная гиперлептинемия является предиктором снижения противовоспалительных эффектов ГКС и свидетельствует о тяжести течения. В мононуклеарах периферической крови, а также мононуклеарах, выделенных из содержимого бронхоальвеолярного лаважа больных БА с ожирением, установлено снижение индукции митоген-активированной протеинкиназфосфатазы-1 (МКР-1) в ответ на терапию дексаметазоном. МКР-1 — медиатор противовоспалительной активности кортикостероидов, снижающий транскрипцию провоспалительных генов. Низкий уровень МКР-1 в ответ на введение кортикостероидов может уменьшать эффективность терапии [59].

Анализ уровней лептина плазмы крови при различных вариантах БА в зависимости от возраста, ИМТ и пола представлен в таблицах 2 и 3. Выявлены отличия уровня лептина при АБА между женщинами в старшей возрастной группе по ИМТ (после 45 лет, с избытком массы тела — против лиц с нормальной массой тела), а также в группе женщин молодого возраста (до 45 лет с избытком массы тела — против больных с нормальной массой тела). Сравнение уровня лептина плазмы крови у женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м² в зависимости от возраста (до 45 лет и после

45 лет) не выявило существенных отличий, аналогичные результаты получены и в группе женщин с нормальным ИМТ до и после 45 лет. Таким образом, наибольшие значения уровней лептина отмечаются у женщин в старшей возрастной группе с ИМТ ≥ 25 кг/м², наименьшие — у женщин того же возраста с ИМТ < 25 кг/м². Указанные различия уровней лептина плазмы крови как у женщин, так и у мужчин связаны с ИМТ и в меньшей степени с возрастом.

Результаты уровней лептина плазмы у мужчин при АБА выявляли отличия значений лептина только в зависимости от ИМТ (см. табл. 3).

Анализ уровня лептина плазмы крови в динамике при БА выявил существенные отличия как в группах сравнения в целом, так и с учетом ИМТ. При АБА в фазе обострения (19,97; 12,7–105,19; n=19) в фазе ремиссии (11,1; 7,29–45,1; n=19) $p=0,001$. При НАБА в фазе обострения (78,08; 45,31–14,87; n=19) в фазе ремиссии (40,65; 26,29–66,79; n=19) $p=0,008$. В ряде работ показано, что лептин усиливает синтез и продукцию моноцитами и макрофагами ряда провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL)-1, IL-2, IL-6, фактора некроза опухоли (TNF) α , колоние-стимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF), относящихся к Th1-цитоклиновому профилю. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1,

TNF α , IL-6, непосредственно индуцируют секрецию лептина мононуклеарными фагоцитами, причем выявлена строгая положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов и содержанием гормона в сыворотке крови. Снижение уровня лептина в фазе ремиссии БА независимо от ИМТ отражает факт уменьшения активности провоспалительных цитокинов в целом, вследствие этого уменьшается лептин плазмы крови.

При всех вариантах БА отмечались высокодоверительные положительные корреляционные связи уровня лептина с ИМТ у больных НАБА $\rho=0,59$; n=79; $p=9,76 \times 10^{-9}$, у больных АБА $\rho=0,73$; n=83; $p=1,67 \times 10^{-15}$; уровня лептина с возрастом больных при АБА $\rho=0,83$; n=43; $p=1,28 \times 10^{-5}$. У больных АБА обращало внимание наличие отрицательных корреляционных связей уровня лептина плазмы и эозинофилии периферической крови ($\rho=-0,27$; n=78; $p=0,01$), а также параметров ФВД как объемных, так и скоростных, что, несомненно, указывало на влияние лептина на бронхиальную проходимость: ЖЕЛ ($\rho=-0,55$; n=87; $p=7,26 \times 10^{-8}$); ОФВ₁ ($\rho=-0,39$; n=81; $p=2,29 \times 10^{-4}$); МОС 50выд. ($\rho=-0,30$; n=80; $p=0,006$). МОС 75выд. ($\rho=-0,30$; n=80; $p=1,60 \times 10^{-4}$). Механизм этой связи, по-видимому, заключается в эффекте лептина, индуцирующем активность провоспалительных

Таблица 2

Уровень лептина плазмы крови больных аллергической бронхиальной астмой у женщин в зависимости от индекса массы тела и возраста, нг/мл

Группа сравнения	Медиана и процентиля (25 75)		Р-значение по критерию Манна–Уитни
	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	ИМТ < 25 кг/м ²	
Женщины старше 45 лет	n=22 (1) 62,3(31,0 87,0)	n=6 (2) 15,7 (6,89 38,3)	1–2: $p=0,007^{**}$
Женщины моложе 45 лет	n=8 (3) 59,4 (30,4 114,0)	n=7 (4) 19,6 (9,43 36,9)	3–4: $p=0,094^*$ 1–3: $p>0,74$ 2–4: $p>0,56$

* $p<0,05$; ** $p<0$.

Таблица 3

Уровень лептина плазмы крови при аллергической бронхиальной астме у мужчин в зависимости от индекса массы тела и возраста, нг/мл

Группа сравнения	Медиана и процентиля (25 75)		Р-значение по критерию Манна–Уитни
	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	ИМТ < 25 кг/м ²	
Мужчины старше 45 лет	n=6 (1) 40,0 (16,4 68,3)	n=3 (2) 11,2 (1,24 16,7)	1–2: $p=0,07$
Мужчины моложе 45 лет	n=13 (3) 16,8 (10,8 66,1)	n=18 (4) 1,43(1,11 4,34)	3–4: $p=0,00004^*$ 1–3: $p>0,66$ 2–4: $p>0,16$

* $p<0,001$.

цитокинов TNF α , IL-6. Выявлялась прямая корреляционная зависимость уровня лептина плазмы с возрастом больных АБА, возрастом дебюта заболевания ($\rho=0,31$; $n=78$; $p=0,005$); уровнями резистина плазмы ($\rho=0,28$; $n=83$; $p=0,008$) общим белком ($\rho=0,23$; $n=78$; $p=0,04$) и общим холестерином плазмы крови ($\rho=0,28$; $n=78$; $p=0,02$), аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($\rho=0,25$; $n=78$; $p=0,02$); нейтрофилами периферической крови ($\rho=0,23$; $n=78$; $p=0,04$). И хотя коэффициенты этих корреляций были невысоки, но достоверны. У больных АБА с ИМТ <25 кг/м² выявлена положительная корреляционная связь уровня лептина плазмы крови и скорости оседания эритроцитов ($\rho=0,42$; $n=42$; $p=0,001$), что также указывает на участие лептина в воспалительном ответе у лиц с нормальным ИМТ. При НАБА спектр параметров ФВД, отрицательно коррелировавших с уровнем лептина плазмы, оказался значительно «беднее» по сравнению с больными АБА. Сохранились аналогичные прямые корреляционные связи уровня лептина плазмы с гранулоцитарными клетками периферической крови ($\rho=0,26$; $n=73$; $p=0,02$).

Ассоциированные с ожирением провоспалительные цитокины TNF α и IL-6, продуцируемые жировой тканью, ингибируют экспрессию м-РНК в адипоцитах и снижают продукцию адипонектина адипоцитами. Предполагают, что уровень адипонектина и экспрессия его рецепторов в легких снижены при ожирении, что приводит к утрате противовоспалительных свойств этого адипокина и, возможно, усилению тяжести БА [53]. Предполагают, что низкий уровень адипонектина в плазме или даже в мокроте, связан с риском развития БА у женщин в перименопаузе и у девочек в пубертатном возрасте, но не у мужчин.

Адипонектин ингибирует действие провоспалительных цитокинов (TNF α и IL-6), молекул эндотелиальной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, и NF- κ B в эндотелиальных клетках, а также индуцирует экспрессию противовоспалительных цитокинов IL-10 и антагониста рецептора IL-1, циркулируя в букетоподобной и глобулярной формах. Помимо этих противовоспалительных эффектов, уменьшаются поглощение и хранение липидов в макрофагах. Адипонектин-скомпрометированные макрофаги снижают активность фагоцитоза, ингибируют экспрессию рецепторов класса фагоцитов, а также снижают ацил-CoA: изобилие холестерина-ацилтрансферазы-1. В

дополнение к этим антиатерогенным и иммунорегуляторным функциям адипонектин ингибирует пролиферацию клеток путем индукции апоптоза в клетках-предшественниках миеломоноцитов [3] низкомолекулярные формы (НММ) подавляют LPS-индуцированную секрецию IL-6 и усиливают высвобождение IL-10, в то время как высокомолекулярные (ВММ) не изменяют секрецию этих цитокинов. В норме концентрация адипонектина в крови у женщин примерно в 1,5–2 раза выше, чем у мужчин (9 и 6 мкг/мл соответственно по данным [25], [4] и [57] по данным [41]). При этом, по-видимому, главные различия наблюдаются при сравнении уровня высокомолекулярных (HMW) форм адипонектина, в то время как концентрации среднемолекулярных (MMW) и низкомолекулярных (LMW) форм у обоих полов примерно одинаковы. Данные различия связывают с ингибиторным влиянием тестостерона на продукцию адипонектина (рис. 1).

Уровень адипонектина плазмы при БА в зависимости от тяжести представлен на рис. 2.

У мужчин при АБА было установлено уменьшение уровня адипонектина при легком течении и повышение этого адипокина при средней степени тяжести в отличие от женщин, у которых отмечалось противоположное, «зеркальное» уменьшение уровня адипонектина с увеличением степени тяжести заболевания. Эти результаты согласуются с выводами [58] о том, что повышенный сывороточный уровень адипонектина обратно коррелирует с эпизодами обострения БА у женщин в пременопаузе и у девочек в пубертате, тогда как у мужчин высокий уровень сывороточного адипонектина ассоциируется с тяжелым течением БА, что связано, по-видимому, с половым диморфизмом различных изоформ адипонектина.

В целом исследования, касающиеся участия адипонектина в воспалении при БА, крайне противоречивы, особенно при изучении уровня системного адипонектина и концентрации его в дыхательных путях у взрослых. Большинство исследований у детей говорит о том, что повышение системной концентрации адипонектина связано с большей распространенностью и тяжестью астмы, особенно у мальчиков препубертатного периода и у девочек постпубертатного [24]. Эти отличия авторы связывают с ингибирующим влиянием тестостерона на адипонектин и его изоформы. Расширенное исследование в 2015 году показало, что снижение

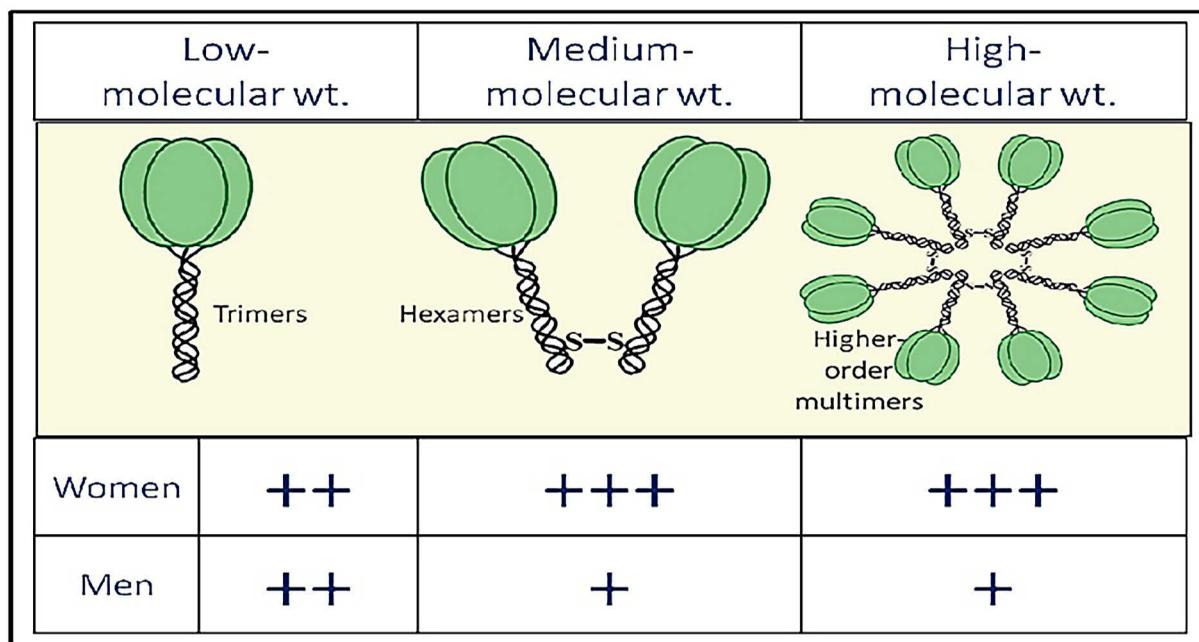


Рис. 1. Изоформы адипонектина [58]

высокомолекулярных изоформ превалирует у мужчин, тогда как у мальчиков, девочек и женщин в перименопаузе, напротив, отмечается их преобладание в связи с ослаблением ингибирующего влияния эстрогенов на высокомолекулярные изоформы адипонектина. С другой стороны, у женщин в постменопаузе уровень общего адипонектина был выше, чем у женщин в репродуктивном возрасте, за счет высокомолекулярной фракции, имеющей обратно пропорциональную связь с половыми стероидами (эстрадиолом и прогестероном), также эстрогены снижали экспрессию адипонектина в адипоцитах [16]. У мужчин уровень адипонектина плазмы увеличивался при дефиците тестостерона, тогда как собственно тестостерон тормозит индукцию адипонектина [43]. При индуцированном гонадотропин-рилизинг-гормоном дефиците тестостерона у мужчин молодого возраста от 18 до 35 лет уровень адипонектина плазмы крови возрастал в течение 28 дней и сохранялся еще до 30 дней, при этом ИМТ оставался прежним, а уровень лептина плазмы снижался. В другой группе мужчин от 55 до 85 лет индуцировали гипoadипонектинемию введением высоких доз тестостерона, при этом уровень адипонектина значительно снижался, масса тела незначительно увеличилась, а уровень лептина повышался. Эти данные нашли свое отражение в изучении зависимости концентрации изоформ адипонектина от полового диморфизма.

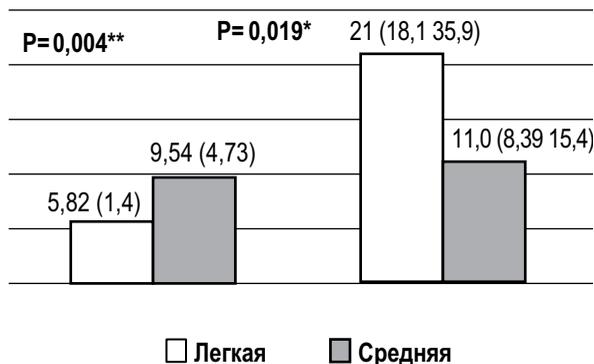


Рис. 2. Уровень адипонектина плазмы крови в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Предполагают, что уровень адипонектина зависит также от возраста. Как показывают исследования, концентрация адипонектина у мужчин линейно возрастает, у женщин же увеличение концентрации наблюдается до пятидесяти лет, а затем наблюдается временный спад с постепенным увеличением, не достигающим уровня концентрации гормона у мужчин той же возрастной группы. Данные гендерные различия объясняются в первую очередь уменьшением концентрации половых гормонов с возрастом, так как тестостерон и эстроген могут ингибировать продукцию адипонектина, но роль эстрогена в регуляции гормона много слабее, чем тестостерона.

Концентрация адипонектина у мужчин и женщин меняется по мере взросления и старения. Однако последние исследования пока-

зывают, что колебание уровня адипонектина связано не только с изменением концентрации половых гормонов в разных возрастных группах, но и с изменением концентрационной функции почек. Таким образом, снижение клиренса адипонектина в почках наравне с половыми гормонами объясняет линейное возрастание адипонектина у мужчин старше 65 лет и женщин старше 50 лет [33].

Еще один из гормонов, участвующих в воспалении жировой ткани при БА, изученных авторами Т.М. Лалаевой [1] и В.Н. Минеевым и соавт. [2], — резистин. Резистин принадлежит к RELM/FIZZ — семейству цистеин-секретирующих протеинов, гомологичных резистину, называемых резистин-подобными молекулами, или RELM, RELM- α , RELM- β , RELM- γ . В исследованиях на моделях животных было показано, что резистин-подобные молекулы могут индуцировать воспаление, ангиогенез, пролиферацию гладкой мускулатуры бронхов и, возможно, участвовать в патогенезе БА. Имеется совсем немного исследований, где изучалась роль резистина при БА. В литературе были описаны противоречивые результаты при изучении резистина при БА у людей. У детей с атопической БА уровень резистина в плазме был ниже, чем у детей с БА без атопии и в контрольной группе [26]. Выявились отрицательные корреляционные связи между уровнем резистина плазмы, эозинофилией крови и IgE и положительные взаимосвязи между уровнем резистина плазмы крови и результатами пробы с метахолином (гиперреактивностью) бронхов [39, 58]. Применив регрессионный анализ с поправкой на ИМТ, лептин и адипонектин, установили, что низкая концентрация резистина в плазме может быть предиктором БА.

В исследовании Т.М. Лалаевой [1] и В.Н. Минеева и соавт. [2], уровень резистина плазмы крови в контрольной группе практически здоровых лиц отрицательно коррелировал с уровнем противовоспалительного IL-10 ($\rho = -0,74$; $p = 0,003$). Результаты уровней резистина плазмы крови при БА представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, при БА уровень резистина плазмы крови был достоверно выше по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц, преимущественно за счет больных НАБА.

Анализ уровня резистина плазмы крови в зависимости от фазы заболевания показал снижение уровня этого адипокина в фазе ремиссии заболевания только в группе больных

НАБА, отражая тяжесть течения заболевания (таблица 5).

Уровни резистина при БА в целом обратно коррелировали с показателями бронхиальной проходимости, в особенности у больных БА с нормальным ИМТ (ЖЕЛ $\rho = -0,27$, $p = 0,01$; ОФВ₁ $\rho = -0,29$; $p = 0,007$), тогда как положительные взаимосвязи устанавливались между уровнем резистина плазмы и ИМТ ($\tau = 0,24$; $p = 0,02$) возрастом больных БА ($\tau = 0,24$; $p = 0,02$), уровнем лептина плазмы крови ($\rho = 0,24$; $p = 0,028$) и уровнем растворимого рецептора лептина в плазме, что, по-видимому, указывает на патогенетическую взаимосвязь между избыточной массой тела, возрастом, уровнем лептинемии и уровнем резистина плазмы. С увеличением ИМТ при БА, от избыточной массы тела до ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²), отмечалось постепенное «обеднение» и отсутствие корреляционных связей между уровнем резистина плазмы крови и параметрами ФВД, аналогичное данным, полученным при анализе корреляционных связей, между уровнем лептина и показателями легочной функции, что может указывать на отсутствие влияния резистина на бронхиальную проходимость по мере увеличения массы тела, но при этом не исключает влияния резистина на гиперреактивность бронхов у больных с избыточной массой тела и ожирением. В группе женщин БА с ИМТ ≥ 30 кг/м² была выявлена отрицательная корреляционная связь уровня резистина с уровнем адипонектина, ключевым адипокином с известными протективными эффектами при БА ($\rho = -0,56$; $p = 0,02$).

Таким образом, выделяют два фенотипа БА в сочетании с ожирением: БА с ранним и поздним дебютом, возникающим на фоне уже имеющегося ожирения. Последний чаще встречается у женщин после 40 лет, характеризуется низким уровнем маркеров воспаления дыхательных путей (по оценке клеточности и уровню цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже), увеличением маркеров метаболического воспаления жировой ткани (лептин, резистин, TNF- α , IL-6) в плазме крови, снижением уровня адипонектина плазмы крови и уровня рецепторов лептина в эпителии дыхательных путей, выраженным воспалительным и оксидантным стрессом на фоне гиперлептинемии. Фенотип с ранним дебютом БА в детстве характеризуется атопией, TH-2 доминирующим механизмом воспаления. Ожирение возникает в детском возрасте, встречается чаще у девочек, при этом установлено принципиальное

отличие гиперплазии жировой ткани у детей и взрослых. У детей до 12 лет адипоциты способны к делению и увеличению объема жировой ткани. Предполагается, что это одна из причин наличия тяжелых неконтролируемых, резистентных к терапии форм БА у людей, страдающих ожирением с детства. Жировые отложения могут депонироваться в подкожной клетчатке вокруг внутренних органов, образуя эктопические очаги.

Другой терапевтический подход к БА, который был описан, основан на возрастающем количестве доказательств инсулиноподобного фактора роста (IGF) I и IGF-связывающего белка-3 как причины субэпителиального фиброза, гиперчувствительности дыхательных путей, воспаления дыхательных путей и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхов; в частности, IGF-I усиливает эти патологические изменения, тогда как IGF-связывающий белок-3 противодействует им [28]. Хорошо также известно, что ожирение индуцирует низкие уровни гормона роста, тем самым потенциально вызывая повышенную регуляцию IGF-I, так как он функционирует в отрицательной обратной связи с гормоном роста [7, 62].

Таким образом, нарушение регуляции адипокинов является потенциальным механизмом, опосредованным ожирением, влияющим на состояние дыхательных путей при БА. Учитывая, что у пациентов с БА, страдающих ожирением, имеются данные о повышенном воспалении висцерального жира, изменения уровня адипокинов также могут играть роль в опосредованных МС эффектах функции легких.

ВОСПАЛЕНИЕ, ВЫЗВАННОЕ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ

Одной из определяющих особенностей МС является гиперлипидемия, которая обес-

печивает еще один потенциальный механизм, связывающий МС и нарушение функции легких вследствие воспаления, вызванного жирными кислотами. Циркулирующие уровни жирных кислот регулируются инсулиновым стимулированным поглощением и выделением триглицеридов (ТГ) и свободных жирных кислот (ЖК) адипоцитами [2]. Однако при МС жировая ткань не способна эффективно регулировать накопление жира, и избыточные ТГ и ЖК остаются в плазме крови. Развивается липотоксическое состояние [28], так как эти ЖК могут активировать врожденные иммунные ответы через множество воспалительных механизмов, таких как активация PRR-рецептора, внутриклеточные сигнальные пути эндоплазматического ретикулума. Жирные кислоты инициируют

Таблица 4

Уровень резистина плазмы крови больных бронхиальной астмой, нг/мл

Группа сравнения	N	Медиана и проценти́ли (25 75)	P-значение по критерию Манна–Уитни
Практически здоровые (1)	44	5,04 (4,05 6,8)	1:2 p>0,05 1:3 p=0,01* 1:4 p>0,05
АБА (2)	83	5,55 (4,31 7,1)	2:3 p=0,09 2:4 p>0,05 3:4 p>0,05
НАБА (3)	79	6,0 (4,56 8,8)	
Получающие системные пероральные ГКС (4)	9	5,84 (4,46 7,52)	

* p<0,05.

Таблица 5

Уровень резистина в зависимости от фазы заболевания

Группа сравнения		N	Медиана и проценти́ли (25 75)	P-значение по критерию Вилкоксона
АБА	Обострение	15	7,13 (6,3 8,9)	p≥0,05*
	Ремиссия	15	4,93 (3,7 6,74)	
НАБА	Обострение	19	8,03 (5,7 14,8)	p=0,008**
	Ремиссия	19	6,01 (3,9 8,3)	
АБА Женщины	Обострение	9	7,25 (6,4 10,1)	p≥0,05
	Ремиссия	9	5,25 (4,0 11,2)	
НАБА Женщины	Обострение	17	8,17 (6,8 15,5)	p=0,0003***
	Ремиссия	17	6,01 (3,9 7,6)	

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

врожденные иммунные ответы посредством активации PRR, которые стимулируют различные внутриклеточные сигнальные пути, что приводит к повышенной активности факторов транскрипции, таких как ядерный фактор κB (NF- κB) и белок-активатор 1, которые контролируют экспрессию воспалительных генов. Лучше всего описанный PRR по отношению к пищевому жиру представляет собой toll-подобный рецептор-4, который активируется насыщенными жирными кислотами, такими как лауриновая и пальмитиновая кислоты [7], приводя к активации NF- κB и высвобождению провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α и IL-6 [52]. Насыщенные жирные кислоты также активируют другие врожденные иммунные рецепторы, такие как семейство NLR, пуриновый 3 содержащий домен (NLRP3), что приводит к образованию молекулярных платформ, называемых воспалительными опухолями (инфламасомы), которые позволяют созреть медиаторам воспаления, необходимым для ответа на клеточный оксидантный стресс, в частности IL-1b. Избыток жирных кислот также может запустить развернутый белковый ответ, активируя воспалительные пути [35] и стимулируя выработку активных форм кислорода, которые дополнительно усиливают активность белка-активатора факторов транскрипции 1 и NF- κB , тем самым увеличивая выработку медиаторов воспаления [65]. Различные исследования сообщали о связи между гиперлипидемией и ухудшением респираторных исходов. В двух недавних крупных перекрестных исследованиях сообщалось, что гиперлипидемия была связана с нарушением функции легких у взрослых и риском развития астмы у детей [17]. Другие исследования показали, что повышенные уровни ТГ были связаны с гиперреактивностью дыхательных путей [52] и одышкой у взрослых [53, 68]. Кроме того, у пациентов мужского пола с БА процент нейтрофилов в мокроте был положительно связан с уровнем насыщенных жирных кислот в плазме [23], что согласуется с гипотезой о том, что избыток жирных кислот стимулирует врожденные иммунные реакции дыхательных путей. Только в одном интервенционном исследовании непосредственно изучалось влияние жирных кислот на врожденные иммунные реакции в дыхательных путях больных БА. Один прием пищи с высоким содержанием жира привело к повышению уровня циркулирующих жирных кислот через 4 часа, что соответствует увеличению процента ней-

трофилов в дыхательных путях и экспрессии мРНК toll-подобного рецептора-4 в клетках мокроты [6]. В этих исследованиях подчеркивается возможность гиперлипидемии вызывать воспаление с помощью различных механизмов, которые могут способствовать связи между МС и заболеванием дыхательных путей.

Таким образом, различные механизмы могут играть роль между компонентами МС и нарушениями функции легких и, вероятно, включают взаимодействие между изменениями, вызванными ожирением на различных уровнях и дыхательными путями.

На рисунке 3 показаны возможные механизмы влияния метаболического синдрома на функцию легких. Множественные пути, связанные с метаболическим синдромом, могут влиять на функцию легких: изменения уровня адипокинов, жирных кислот, изменения циркулирующего гормона роста и инсулиноподобного фактора роста I, эффект гипергликемии и гиперинсулинемии, механическое воздействие абдоминального ожирения.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Существует тесная связь между синдромом обструктивного апноэ сна (ОАС) и МС либо в целом, либо с ее отдельными компонентами [21]. Распространенность МС у пациентов с ОАС составляет 60%, что значительно выше, чем в общей популяции [8]. Эта связь частично объясняется тем фактом, что у пациентов с ОАС, кроме аномального метаболизма глюкозы, чаще наблюдается повышенное висцеральное ожирение. Механизмы, с помощью которых ОАС увеличивает риск развития СД, могут зависеть от прерывистой гипоксии и фрагментарного сна [8, 9]. Переменная гипоксия приводит к широкому спектру физиологических изменений, включая активацию симпатической и гипоталамо-гипофизарной осей, которые приводят к аномальному метаболизму, характеризующемуся гипергликемией и резистентностью к инсулину [66]. С другой стороны, фрагментация сна, определяемая как количество пробуждений во сне, была связана с более высоким уровнем инсулина натощак и большим ожирением [30, 36].

CPAP (Constant Positive Airway Pressure), снижает системные биомаркеры окислительного стресса, но оказывает только небольшое

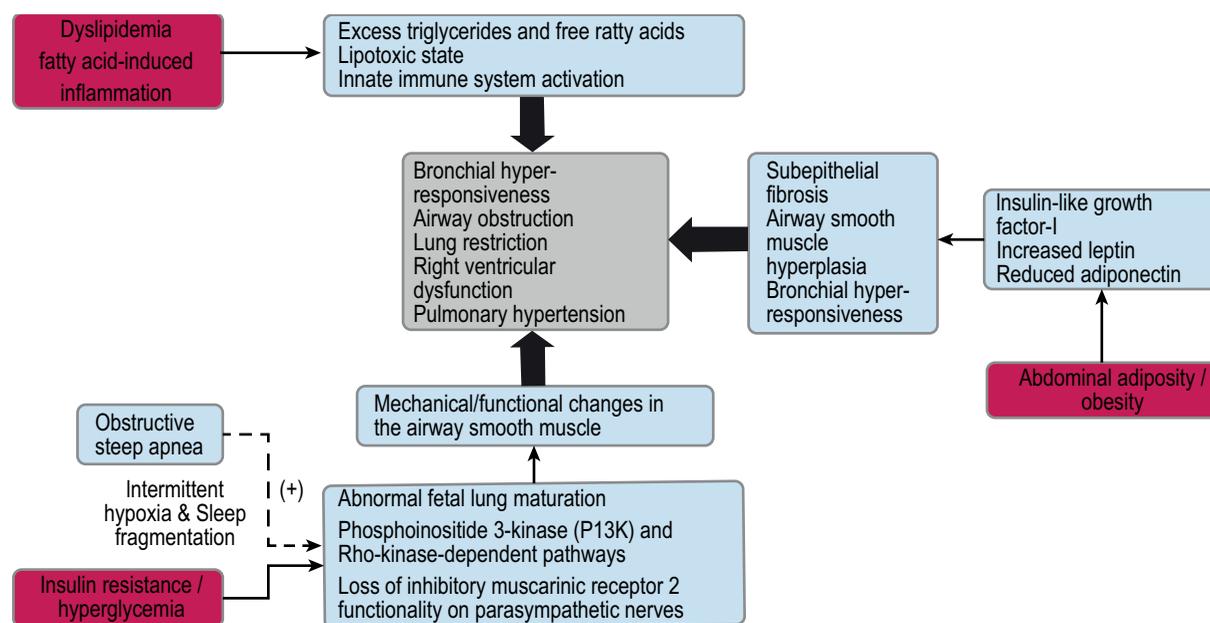


Рис. 3. Механизмы влияния метаболического синдрома на функцию легких [61]

улучшение в повышении контроля глюкозы у пациентов с МС [31, 51]. Указанная терапия была эффективной в снижении артериального давления у пациентов с резистентной гипертензией и ОАС [47]. Таким образом, имеется достаточно доказательств того, что ОАС может вызывать или усугублять большинство, если не все, компоненты МС. Некоторые из этих эффектов могут быть улучшены с помощью СРАР [49].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Метаболический синдром, возраст и женский пол тесно связаны с развитием легочной венозной гипертензии, определяемой увеличением среднего давления в легочной артерии (25 мм рт. ст.), высоким давлением заполнения левого желудочка (давление окклюзии > 15 мм рт. ст.) [14]. Легочная венозная гипертензия чаще всего возникает в условиях диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), с сохраненной систолической функцией левого сердца и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), называемой сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [60, 63]. У пациентов с указанной патологией прекапиллярные легочные артериолы могут подвергаться вазоконстрикции и ремоделированию как следствие хронического повышения легочного венозного давления, приводящего к увеличению легочного сосудистого сопротивления, даже в условиях повышенного диастолического дав-

ления в левом желудочке. Это заболевание в настоящее время является одной из наиболее распространенных форм легочной гипертензии, наблюдаемое при легочной гипертензии и сердечной недостаточности.

Особенности МС, включая системную гипертензию, ожирение, СД и гиперлипидемию, представляют факторы риска для развития всех форм легочных сосудистых заболеваний и дисфункции правого желудочка (ПЖ) [46].

Кроме того, у пациентов с легочной артериальной гипертензией наблюдается повышенная распространенность непереносимости глюкозы (повышенный уровень HbA1c) и резистентности к инсулину, что связано с изменениями структуры и функции ПЖ. Потенциальные механизмы, с помощью которых МС вызывает дисфункцию ПЖ, включают митохондриальную дисфункцию со сдвигом в использовании энергии кардиомиоцитов от окисления жирных кислот к глюкозе. Это сокращает использование липидов в митохондриях, что приводит к цитоплазматическому отложению липидных посредников, состоянию, известному как «липотоксическая кардиомиопатия» [13, 46].

В настоящее время нет утвержденных методов лечения ДДЛЖ с сохраненной ФВЛЖ. Было показано, что большинство препаратов, одобренных для легочной артериальной гипертензии I группы, неэффективны у пациентов с заболеванием левого сердца. Новые методы лечения, которые нацелены как на МС, так и на легочную сосудистую сеть, тестиру-

ются на доклинических моделях и на пациентах, включая активаторы рецептора G, активируемые пролифератором пероксисом, метформин, а также нитраты и нитриты [15, 40].

Каждый компонент МС может способствовать развитию или утяжелению заболеваний легких. Оптимальное лечение каждого компонента МС является разумным способом минимизировать риск развития и утяжеления коморбидной респираторной патологии. Такие пациенты, несомненно, требуют мультидисциплинарного подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лалаева Т.М. Клинические и патогенетические аспекты адипокиновой сигнализации при бронхиальной астме в сочетании с избыточной массой тела. Дис... д-ра мед. наук. Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. СПб.; 2015.
2. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Ассоциация аппелина 12, адипонектина, лептина и резистина при бронхиальной астме — использование интегральных индексов. Иммунология, аллергология, инфектология. 2015; 1: 30–4.
3. Abella V., Scotecce M., Conde J. et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *Journal of Immunology Research*. 2014; 14.
4. Assad N., Qualls C., Smith L.J. et al. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(3): 319–26.
5. Bae M.S., Han J.H., Kim J.H. et al. The relationship between metabolic syndrome and pulmonary function. *Korean J Fam Med*. 2012; 33(2): 70–8.
6. Baffi W., Wood E., Winnica D. et al. Metabolic Syndrome and the Lung CHEST. 2016; 149(6): 1525–34.
7. Berryman D.E., Glad C.A., List E.O., Johannsson G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9(6): 346–56.
8. Bonsignore M.R., Esquinas C., Barcelo A. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012; 39(5): 1136–43.
9. Bonsignore M.R., McNicholas W.T., Montserrat J.M., Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012; 39(3): 746–67.
10. Brian-on-Marjollet A., Weiszenstein M., Henri M. et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr*. 2015; 7: 25.
11. Brumpton B.M., Camargo C.A. Jr, Romundstad P.R. et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J*. 2013; 42(6): 1495–1502.
12. Bruno A., Pace E., Chanez P. et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(2): 230–7.
13. Bueno M., Wang J., Mora A.L., Gladwin M.T. Nitrite signaling in pulmonary hypertension: mechanisms of bioactivation, signaling, and therapeutics. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 18(14): 1797–1809.
14. Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006; 296(18): 2209–16.
15. Carlstrom M., Larsen F.J., Nystrom T. et al. Dietary inorganic nitrate reverses features of metabolic syndrome in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(41): 17716–20.
16. Combs T.P. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*. 2003; 52(2): 268–76.
17. Cottrell L., Neal W.A., Ice C. et al. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(4): 441–8.
18. Dixon A.E., Johnson S.E., Griffes L.V. et al. Relationship of adipokines with immune response and lung function in obese asthmatic and non-asthmatic women. *J Asthma*. 2011; 48(8): 811–7.
19. Forno E., Han Y.Y., Muzumdar R.H., Celedon J.C. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(2): 304–11.
20. Forno E., Young O.M., Kumar R. et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014; 134(2): 535–46.
21. Gil J.S., Drager L.F., Guerra-Riccio G.M. et al. The impact of metabolic syndrome on metabolic, pro-inflammatory and prothrombotic markers according to the presence of high blood pressure criterion. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(12): 1495–1501.
22. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25(10): 855–61.
23. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010; 140(6): 900–17.
24. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 6:1595–9.
25. Kattan M. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(3): 584–92.
26. Kim S.H., Sutherland E.R., Gelfand E.W. Is there link between obesity and asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2014; 6(3): 189–95.
27. Kirdar S., Serter M., Ceylan E. et al. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in

- smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009; 69(2): 219–24.
28. Lee H., Kim S.R., Oh Y. et al. Targeting insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 signaling pathways. A novel therapeutic approach for asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014; 50(4): 667–77.
 29. Leone N., Courbon D., Thomas F. et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(6): 509–16.
 30. Lesser D.J., Bhatia R., Tran W.H. et al. Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males. *Pediatr Res.* 2012; 72(3): 293–8.
 31. Liu L., Cao Q., Guo Z., Dai Q. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. DOI:10.1111/jch.12639.
 32. Mancuso P., Canetti C., Gottschalk A. et al. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2 γ) protein expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; 287(3): 497–502.
 33. Matsumoto Y., Toyomasu K., Uchimura N., Ishitake T. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with episodes of asthma than highmolecular-weight adiponectin. *Endocr J.* 2013; 60: 119–25.
 34. Mirrakhimov A.E. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11(1): 132.
 35. Mook S., Halkes C.C., Bilecen S., Cabezas M.C. In vivo regulation of plasma free fatty acids in insulin resistance. *Metabolism.* 2004; 53(9): 1197–1201.
 36. Murri M., Garcia-Delgado R., Alcazar-Ramirez J. et al. Continuous positive airway pressure therapy reduces oxidative stress markers and blood pressure in sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *Biol Trace Elem Res.* 2011; 143(3): 1289–1301.
 37. Myers M.G., Cowley M.A., Münzberg H. *Annu Rev Physiol. Mechanisms of leptin action and leptin resistance.* 2008; 70: 537–56.
 38. Naveed B., Weiden M.D., Kwon S. et al. Metabolic syndrome biomarkers predict lung function impairment: a nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(4): 392–9.
 39. Nie Z., Jacoby D.B., Fryer A.D. Hyperinsulinemia potentiates airway responsiveness to parasympathetic nerve stimulation in obese rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014; 51(2): 251–61.
 40. Nisbet R.E., Graves A.S., Kleinhenz D.J. et al. The role of NADPH oxidase in chronic intermittent hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009; 40(5): 601–9.
 41. Nishizawa H., Shimomura I., Kishida K. et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. 2002. *Diabetes.* 51(9): 2734–41.
 42. Oh I.H., Park J.H., Lee C.H., Park J.S. The association of normal range glycosylated hemoglobin with restrictive lung pattern in the general population. *PLoSOne.* 2015; 10(2): 34–7.
 43. Page S.T. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men. *J. Andrology.* 2005; 26(1): 85–92.
 44. Park H.Y., Lim S.Y., Hwang J.H. et al. Lung function, coronary artery calcification, and metabolic syndrome in 4905 Korean males. *Respir Med.* 2010; 104(9): 1326–35.
 45. Parsons T.J., Power C., Logan S., Summerbell C.D. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999; 23(8): 1–107.
 46. Pugh M.E., Robbins I.M., Rice T.W. et al. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30(8): 904–11.
 47. Robbins I.M., Newman J.H., Johnson R.F. et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest.* 2009; 136(1): 31–6.
 48. Rosenstock J., Cefalu W.T., Hollander P.A. et al. Safety and efficacy of inhaled human insulin (exubera) during discontinuation and readministration of therapy in adults with type 2 diabetes: a 3-year randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther.* 2009; 11(11): 697–705.
 49. Salord N., Fortuna A.M., Monasterio C. et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure on glucose tolerance in obese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2016; 39(1): 35–41.
 50. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43(1): 1–23.
 51. Schlatter C., Schwarz E.I., Kohler M. The effect of continuous positive airway pressure on metabolic variables in patients with obstructive sleep apnoea. *Chron Respir Dis.* 2014; 11(1): 41–52.
 52. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116(11): 3015–25.
 53. Shore S.A. Obesity and asthma: implications for treatment. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 13: 56–62.
 54. Shore S.A. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1087–93.
 55. Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E. et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(7): 598–605.
 56. Singh S., Prakash Y.S., Linneberg A., Agrawal A. Insulin and the lung: connecting asthma and metabolic syndrome. *J Allergy (Cairo).* 2013: 627384.

57. Sodoyez-Goffaux F.R., Sodoyez J.C., De Vos C.J. Insulin receptors in the fetal rat lung. A transient characteristic of fetal cells? *Pediatr Res.* 1981; 15(9): 1303–7.
58. Sood A., Qualls C., Schuyler M. et al. Low serum adiponectin predicts future risk for asthma in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(1): 41–7.
59. Sutherland T.J. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2009; 103(2): 101–7.
60. Talati M., Hemnes A. Fatty acid metabolism in pulmonary arterial hypertension: role in right ventricular dysfunction and hypertrophy. *Pulm Circ.* 2015; 5(2): 269–78.
61. Tasali E., Ip M.S. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5(2): 207–17.
62. Thyagarajan B., Jacobs D.R. Jr, Smith L.J. et al. Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study. *Respir Res.* 2010; 11(1): 176.
63. Thenappan T., Shah S.J., Gomberg-Maitland M. et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(3): 257–65.
64. Tomoda K., Yoshikawa M., Itoh T. et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest.* 2007; 132(1): 135–40.
65. Unger R.H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2003; 144(12): 5159–65.
66. van den Berg J.F., Knvistingh Neven A., Tulen J. et al. Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study. *Int J Obes.* 2008; 32(7): 1083–90.
67. Verbout N.G., Benedito L., Williams A.S. et al. Impact of adiponectin overexpression on allergic airways responses in mice. *J Allergy (Cairo).* 2013; 2013: 349520.
68. Wen H., Gris D., Lei Y. et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol.* 2011; 12(5): 408–15.
- indeksov. [Association of appellin 12, adiponectin, leptin and resistin in bronchial asthma — using integral indices]. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya.* 2015; 1: 30–4. (in Russian)
3. Abella V., Scotece M., Conde J. et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *Journal of Immunology Research.* 2014: 14.
4. Assad N., Qualls C., Smith L.J. et al. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(3): 319–26.
5. Bae M.S., Han J.H., Kim J.H. et al. The relationship between metabolic syndrome and pulmonary function. *Korean J FamMed.* 2012; 33(2): 70–8.
6. Baffi W., Wood E., Winnica D. et al. Metabolic Syndrome and the Lung CHEST. 2016; 149(6): 1525–34.
7. Berryman D.E., Glad C.A., List E.O., Johannsson G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9(6): 346–56.
8. Bonsignore M.R., Esquinas C., Barcelo A. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *EurRespir J.* 2012; 39(5): 1136–43.
9. Bonsignore M.R., McNicholas W.T., Montserrat J.M., Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *EurRespir J.* 2012; 39(3): 746–67.
10. Brian-on-Marjolle A., Weiszenstein M., Henri M. et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr.* 2015; 7: 25.
11. Brumpton B.M., Camargo C.A. Jr, Romundstad P.R. et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *EurRespir J.* 2013; 42(6): 1495–1502.
12. Bruno A., Pace E., Chanez P. et al. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(2): 230–7.
13. Bueno M., Wang J., Mora A.L., Gladwin M.T. Nitrite signaling in pulmonary hypertension: mechanisms of bioactivation, signaling, and therapeutics. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 18(14): 1797–1809.
14. Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA.* 2006; 296(18): 2209–16.
15. Carlstrom M., Larsen F.J., Nystrom T. et al. Dietary inorganic nitrate reverses features of metabolic syndrome in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Proc Natl AcadSci USA.* 2010; 107(41): 17716–20.
16. Combs T.P. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes.* 2003; 52(2): 268–76.
17. Cottrell L., Neal W.A., Ice C. et al. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(4): 441–8.

REFERENCES

1. Lalayeva T.M. Klinicheskiye i patogeneticheskiye aspekty adipokinovoy signalizatsii pri bronkhial'noy astme v sochetanii s izbytochnoy massoy tela. [Clinical and pathogenetic aspects of adipokine signaling in bronchial asthma in combination with overweight]. *Dis. ... d-ra med. nauk. Pervyy SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. Sankt-Peterburg;* 2015. (in Russian)
2. Mineyev V.N., Lalayeva T.M., Kuz'mina A.A. Assotsiatsiya appellina 12, adiponektina, leptina i rezistina pri bronkhial'noy astme — ispol'zovaniye integral'nykh

18. Dixon A.E., Johnson S.E., Griffes L.V. et al. Relationship of adipokines with immune response and lung function in obese asthmatic and non-asthmatic women. *J Asthma*. 2011; 48(8): 811–7.
19. Forno E., Han Y.Y., Muzumdar R.H., Celedon J.C. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(2): 304–11.
20. Forno E., Young O.M., Kumar R. et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014; 134(2): 535–46.
21. Gil J.S., Drager L.F., Guerra-Riccio G.M. et al. The impact of metabolic syndrome on metabolic, pro-inflammatory and prothrombotic markers according to the presence of high blood pressure criterion. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(12): 1495–1501.
22. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25(10): 855–61.
23. Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010; 140(6): 900–17.
24. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; 6:1595–9.
25. Kattan M. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010; 125(3): 584–92.
26. Kim S.H., Sutherland E.R., Gelfand E.W. Is there link between obesity and asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2014; 6(3): 189–95.
27. Kirdar S., Serter M., Ceylan E. et al. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009; 69(2): 219–24.
28. Lee H., Kim S.R., Oh Y. et al. Targeting insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 signaling pathways. A novel therapeutic approach for asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014; 50(4): 667–77.
29. Leone N., Courbon D., Thomas F. et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(6): 509–16.
30. Lesser D.J., Bhatia R., Tran W.H. et al. Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males. *Pediatr Res*. 2012; 72(3): 293–8.
31. Liu L., Cao Q., Guo Z., Dai Q. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. DOI:10.1111/jch.12639.
32. Mancuso P., Canetti C., Gottschalk A. et al. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2 γ) protein expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004; 287(3): 497–502.
33. Matsumoto Y., Toyomasu K., Uchimura N., Ishitake T. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with episodes of asthma than highmolecular-weight adiponectin. *Endocr J*. 2013; 60: 119–25.
34. Mirrakhimov A.E. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11(1): 132.
35. Mook S., Halkes C.C., Bilecen S., Cabezas M.C. In vivo regulation of plasma free fatty acids in insulin resistance. *Metabolism*. 2004; 53(9): 1197–1201.
36. Murri M., Garcia-Delgado R., Alcazar-Ramirez J. et al. Continuous positive airway pressure therapy reduces oxidative stress markers and blood pressure in sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 143(3): 1289–1301.
37. Myers M.G., Cowley M.A., Münzberg H. *Annu Rev Physiol. Mechanisms of leptin action and leptin resistance*. 2008; 70: 537–56.
38. Naveed B., Weiden M.D., Kwon S. et al. Metabolic syndrome biomarkers predict lung function impairment: a nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(4): 392–9.
39. Nie Z., Jacoby D.B., Fryer A.D. Hyperinsulinemia potentiates airway responsiveness to parasympathetic nerve stimulation in obese rats. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014; 51(2): 251–61.
40. Nisbet R.E., Graves A.S., Kleinhenz D.J. et al. The role of NADPH oxidase in chronic intermittent hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009; 40(5): 601–9.
41. Nishizawa H., Shimomura I., Kishida K. et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. 2002. *Diabetes*. 51(9): 2734–41.
42. Oh I.H., Park J.H., Lee C.H., Park J.S. The association of normal range glycosylated hemoglobin with restrictive lung pattern in the general population. *PLoSOne*. 2015; 10(2): 34–7.
43. Page S.T. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men. *J. Andrology*. 2005; 26(1): 85–92.
44. Park H.Y., Lim S.Y., Hwang J.H. et al. Lung function, coronary artery calcification, and metabolic syndrome in 4905 Korean males. *Respir Med*. 2010; 104(9): 1326–35.
45. Parsons T.J., Power C., Logan S., Summerbell C.D. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 1999; 23(8): 1–107.
46. Pugh M.E., Robbins I.M., Rice T.W. et al. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30(8): 904–11.

47. Robbins I.M., Newman J.H., Johnson R.F. et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest*. 2009; 136(1): 31–6.
48. Rosenstock J., Cefalu W.T., Hollander P.A. et al. Safety and efficacy of inhaled human insulin (exubera) during discontinuation and readministration of therapy in adults with type 2 diabetes: a 3-year randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2009; 11(11): 697–705.
49. Salord N., Fortuna A.M., Monasterio C. et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure on glucose tolerance in obese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2016; 39(1): 35–41.
50. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43(1): 1–23.
51. Schlatzer C., Schwarz E.I., Kohler M. The effect of continuous positive airway pressure on metabolic variables in patients with obstructive sleep apnoea. *Chron Respir Dis*. 2014; 11(1): 41–52.
52. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006; 116(11): 3015–25.
53. Shore S.A. Obesity and asthma: implications for treatment. *Curr Opin. Pulm. Med*. 2001; 13: 56–62.
54. Shore S.A. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin. Immunol*. 2008; 121: 1087–93.
55. Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E. et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(7): 598–605.
56. Singh S., Prakash Y.S., Linneberg A., Agrawal A. Insulin and the lung: connecting asthma and metabolic syndrome. *J Allergy (Cairo)*. 2013; 627384.
57. Sodoyez-Goffaux F.R., Sodoyez J.C., De Vos C.J. Insulin receptors in the fetal rat lung. A transient characteristic of fetal cells? *Pediatr Res*. 1981; 15(9): 1303–7.
58. Sood A., Qualls C., Schuyler M. et al. Low serum adiponectin predicts future risk for asthma in women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(1): 41–7.
59. Sutherland T.J. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2009; 103(2): 101–7.
60. Talati M., Hemnes A. Fatty acid metabolism in pulmonary arterial hypertension: role in right ventricular dysfunction and hypertrophy. *Pulm Circ*. 2015; 5(2): 269–78.
61. Tasali E., Ip M.S. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5(2): 207–17.
62. Thyagarajan B., Jacobs D.R. Jr, Smith L.J. et al. Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study. *Respir Res*. 2010; 11(1): 176.
63. Thenappan T., Shah S.J., Gomberg-Maitland M. et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011; 4(3): 257–65.
64. Tomoda K., Yoshikawa M., Itoh T. et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest*. 2007; 132(1): 135–40.
65. Unger R.H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003; 144(12): 5159–65.
66. van den Berg J.F., Knvistingh Neven A., Tulen J. et al. Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study. *Int J Obes*. 2008; 32(7): 1083–90.
67. Verboon N.G., Benedito L., Williams A.S. et al. Impact of adiponectin overexpression on allergic airways responses in mice. *J Allergy (Cairo)*. 2013; 2013: 349520.
68. Wen H., Gris D., Lei Y. et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol*. 2011; 12(5): 408–15.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ НА ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Олег Викторович Корнюшин, Валентина Кузьминична Байрашева,
Иван Николаевич Данилов

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2

Контактная информация: Олег Викторович Корнюшин — доцент кафедры хирургических болезней.
E-mail: o.kornyushin@gmail.com

Поступила: 22.06.2021

Одобрена: 17.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. Страдающие ожирением пациенты нередко имеют сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность (СН), что определяет повышение рисков сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В последние годы отмечается значительное увеличение количества выполняемых бариатрических операций (БО), представляющих собой наиболее эффективный способ лечения ожирения. Растущая заболеваемость ожирением и, как следствие, востребованность бариатрической хирургии требует оценки влияния БО на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы. В обзоре проведен анализ эффектов бариатрических операций на течение основных сердечно-сосудистых заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; бариатрическая хирургия; сердечно-сосудистые заболевания; сердечная недостаточность; инфаркт миокарда; артериальная гипертензия.

INFLUENCE OF METABOLIC SURGERY ON THE COURSE OF CARDIOVASCULAR DISEASES

© Oleg V. Korniyushin, Valentina K. Bayrasheva, Ivan N. Danilov

Almazov National Medical Research Centre. 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2

Contact information: Oleg V. Korniyushin — Associate Professor of the Department of Surgical Diseases. E-mail: o.kornyushin@gmail.com

Received: 22.06.2021

Revised: 17.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. Obese patients often have concomitant diseases of the cardiovascular system, such as ischemic heart disease (IHD), arterial hypertension (AH), heart failure (HF), which determines an increased risk of cardiovascular complications and mortality. In recent years, there has been a significant increase in the number of bariatric surgeries (BO) performed as the most effective way to treat obesity. The growing incidence of obesity and, as a result, the demand for bariatric surgery requires an assessment of the effect of BO on the course of diseases of the cardiovascular system. The review analyzes the effects of bariatric surgery on the course of major cardiovascular diseases.

KEY WORDS: obesity; bariatric surgery; cardiovascular disease; heart failure; myocardial infarction; arterial hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является глобальной пандемией и неразрывно связано с повышенным риском развития коморбидных патологий, включая дислипидемию, артериальную гипертензию

(АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2-го типа (СД2), вносящих значительный вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [21]. Пациенты с ожирением часто имеют множественные сопутствующие ССЗ. Ожирение — это установленный фактор

риска различных ССЗ, в том числе сердечной недостаточности (СН), ИБС, АГ, нарушений ритма сердца [12].

Жировая ткань является активным эндокринным и паракринным органом, выделяющим большое количество цитокинов и биоактивных медиаторов, таких как лептин, адипонектин, интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), которые влияют не только на гомеостаз массы тела, но и на инсулинорезистентность, сахарный диабет, уровни липидов, систему гемостаза, воспаление и атеросклероз [34]. Еще в 1978 году в своем исследовании R. Stamler, основываясь на данных 1 млн пациентов в США, показал, что при избыточном весе распространенность артериальной гипертензии повышается на 50–300% [61].

Среди множества подходов к лечению тяжелого ожирения сегодня лидирует бариатрическая хирургия, которая представляет наиболее эффективное и экономичное лечение, приводящее не только к значительной потере веса, но и к более высокой частоте ремиссии СД2, АГ и гиперлипидемии [23, 43, 20]. Большинство имеющихся исследований посвящены влиянию бариатрических операций на массу тела и СД2. Эффекты на прочие компоненты МС, такие как АГ и дислипидемия, изучены в меньшей степени.

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА ОБЩУЮ СМЕРТНОСТЬ И ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одним из важнейших критериев долгосрочной эффективности бариатрических операций (БО) является влияние на общую смертность и частоту ССЗ. Большая часть данных представлена в рандомизированных контролируемых исследованиях, основным недостатком которых является краткосрочность наблюдений, гетерогенность групп и ориентированность на различные клинические исходы [17, 51, 38, 68]. В ряде исследований показано, что выполнение БО существенно сокращает количество посещений отделений неотложной помощи и случаев госпитализации по поводу СН, ИБС и АГ [55–58]. В ретроспективном исследовании T.D. Adams и соавт. определялась долгосрочная смертность после БО, в котором сравнивались 9949 пациентов после операции гастрешунтирования (ГШ) в период с 1984 по 2002 год и 9628 человек, обратившихся за получением прав, сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ)

[2]. Выполнение БО при среднем периоде наблюдения 7,1 года было ассоциировано со снижением общей смертности на 40%. При этом по сравнению с группой контроля в группе БО было отмечено снижение смертности по причине ИБС на 56%, СД2 — на 92% и по причине злокачественных новообразований — на 60% [2]. В исследовании A.R. Vest и соавт. было показано уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий с частотой ремиссии 73% для СД2, 63% — для АГ и 65% — для гиперлипидемии [66]. Показатели смертности были значительно ниже у пациентов, перенесших БО в анамнезе, по сравнению с контрольной группой [6]. C.S. Kwok и соавт. сообщили о снижении риска смерти после БО более чем наполовину (отношение риска (ОР) 0,48; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,49–0,74) [33].

Наиболее репрезентативным из исследований с оценкой влияния БО на сердечно-сосудистую систему является шведское исследование SOS (Swedish Obesity Study) — когортное проспективное исследование с длительностью наблюдения от 4 до 18 лет за 6084 пациентами. В данном исследовании было отмечено снижение риска общей смертности после бариатрических вмешательств на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,59–0,99) [60]. За период наблюдения в контрольной группе умерли 129 человек, а в группе БО только 101 пациент. Наиболее частой причиной смерти были злокачественные новообразования: 47 смертей в группе контроля и 29 — в группе БО. Второй причиной смертности был фатальный инфаркт миокарда, который составил 25 случаев в группе контроля и 13 — в группе БО.

Аналогичные данные были получены D.E. Arterburn и соавт. в ретроспективном когортном исследовании, в котором с 2000 по 2011 год была произведена оценка 2500 пациентов после БО с ИМТ 47 кг/м² и 7462 пациентов контрольной группы с ИМТ 46 кг/м². За время наблюдения в группе БО было зарегистрировано 263 случая смерти, а в группе контроля — 1277 летальных исходов. В течение срока наблюдения смертность пациентов в группе БО через 1 год составила 2,4%, через 5 лет — 6,4% и через 10 лет — 13,8%. В группе контроля смертность через 1 год составила 1,7%, через 5 лет — 10,4% и через 10 лет — 23,9% [8]. Не было также обнаружено существенной разницы по смертности в группах, ассоциированных по полу, наличию СД2 и тяжестью последнего.

Особенностью одного из последних метаанализов G. Yip и соавт. (2019) является оцен-

ка влияния БО на макрососудистые события и смертность на основе рандомизированных клинических и когортных исследований у пациентов с выраженным ожирением и СД2 [68]. Оценка данных 11 433 пациентов с ожирением и СД2 показала, что при отсутствии существенной разницы по общей смертности от всех причин, частота сердечно-сосудистых событий была ниже в группе бариатрической хирургии (HR 0,52; 95% ДИ 0,39–0,71) [68]. Метаанализ В. Sheng и соавт., включавший большее количество исследований с оценкой данных 28 605 пациентов с ожирением и СД2, показал, что группа бариатрической хирургии имела более низкий уровень смертности по сравнению с группой без операционного лечения (RR 0,21; 95% ДИ 0,209–0,213) [54]. В данном исследовании также было показано, что пациенты в группе БО имели более низкую частоту макрососудистых событий по сравнению с пациентами группы консервативной терапии (ОР 0,52; 95% ДИ 0,44–0,61).

БАРИАТРИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (СТЕНОКАРДИЯ И ИНФАРКТ МИОКАРДА)

Одни из первых данных по влиянию БО на течение ИБС, в частности стенокардии, приведены в наблюдательном ретроспективном исследовании на основе United Kingdom Clinical Practice Research Datalink, включавшем 3882 пациента, в котором было продемонстрировано снижение риска стенокардии (ОР 0,59) [18]. В другом популяционном ретроспективном когортном исследовании В.Л. Johnson и соавт., включавшем 2580 пациентов, перенесших бариатрическую операцию, и 13 371 контрольных пациентов, было показано снижение макрососудистых событий после БО на 65% со значимым снижением стенокардии [29].

Исследование Y.J. Shimada и соавт. было направлено на непосредственную оценку влияния БО на стенокардию. У 953 пациентов с ожирением и стенокардией в течение двух лет после выполнения БО было отмечено уменьшение частоты госпитализаций по поводу стенокардии на две трети [57].

Первый метаанализ, демонстрирующий снижение рисков инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистых событий был выполнен С.С. Kwok и соавт. в 2014 году. В него были включены 14 исследований с данными 29 208 пациентов, перенесших БО, и 166 200 нехирургических пациентов. В группе хирургии было отмечено снижение общей смертности более чем на 50% (ОР 0,48; 95%

ДИ 0,35–0,64; I2 86%; 14 исследований) [33]. Несмотря на большое количество участников, включенных в анализ, была отмечена высокая неоднородность между исследованиями. Объединенная оценка исследований показала уменьшение риска инфаркта миокарда на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,41–0,70) после бариатрической операции по сравнению с нехирургической группой.

Одним из наиболее репрезентативных по продолжительности и выборке исследованием, с оценкой влияния на сердечно-сосудистую систему является шведское исследование SOS — когортное проспективное исследование с длительностью наблюдения от 4 до 18 лет за 6132 пациентами с ожирением после выполнения операции гастрощунтирования и 6132 пациентами контрольной группы (в среднем $10,9 \pm 3,5$ года). В данном исследовании у пациентов после ГШ было отмечено снижение риска общей смертности на 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30–0,57), а риск фатальных и нефатальных ИМ был ниже у пациентов с СД2 после БО по сравнению с контрольной группой консервативной терапии на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,29–0,13; $P=0,021$) [19]. При этом наименьшее количество ИМ отмечалось у пациентов, у которых исходно отмечался повышенный уровень инсулина в плазме крови натощак ($P<0,001$).

Большой интерес представляют данные метаанализа с оценкой долгосрочных наблюдений от 5 до 15 лет, в котором сравнивались результаты хирургического и консервативного лечения больных СД2 [54]. По результатам наблюдений за 28 605 больными СД2 было отмечено, что после выполнения бариатрических операций по сравнению с группой, получавшей консервативную терапию, ремиссия СД2 была выше в 6 раз (ОР 5,76; 95% ДИ 3,15–10,55), частота макрососудистых событий ниже на 48% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,44–0,61), микрососудистых событий на 79% (ОР 0,37; 95% ДИ 0,30–0,46) и общей смертности на 79% (ОР 0,48, 95% ДИ 0,35–0,64).

Аналогичные данные получены А. Aminian и соавт., которыми при анализе 48 300 пациентов было показано существенное снижение смертности от ИМ у пациентов с бариатрическими операциями в анамнезе [7]. Снижение частоты сердечно-сосудистой заболеваемости после бариатрической хирургии подтверждается данными, демонстрирующими снижение частоты ИМ и хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также уменьшение обращения за неотложной помощью при ХСН, ИБС и АГ [31].

К механизмам влияния на ССЗ относят уменьшение количества адипоцитов, что в свою очередь приводит к снижению уровня лептина и резистина [40]. Помимо влияния на жировую ткань, выполнение БО способствует снижению инсулинорезистентности [9], системного воспаления, окислительного стресса [63], оказывает положительное влияние на функцию эндотелия [64]. В связи с открытием инкретинового эффекта и введением в клиническую практику инкретиномиметиков возрос интерес исследователей к изучению влияния гормонов желудочно-кишечного тракта на сердечно-сосудистую систему. В экспериментальных и клинических исследованиях последних лет показано кардиопротективное (кардиотропное) действие ряда интестинальных гормонов, а именно глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), грелина, обестатина при их системном введении [52]. Предположительно, изменение профиля интестинальных гормонов после бариатрических вмешательств может оказывать влияние на состояние сердечно-сосудистой системы у больных с повышенным риском осложнений.

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ

В 2004 году были опубликованы данные известного метаанализа Г. Бухвальда, основанного на результатах 136 исследований (22 094 пациентов), в котором был показан регресс АГ в 63% после выполнения БО (в 68, 43 и 83% после операций ГШ, бандажирования желудка и билиопанкреатического шунтирования, соответственно) [14]. Аналогичные данные были продемонстрированы в систематическом обзоре A.R. Vest и соавт., когда в 73 исследованиях с участием 19 543 человек было показано, что при средней потере избыточной массы тела у 54% участников ремиссия/улучшение течения АГ было зафиксировано у 63% больных [65]. В метаанализе S.M. Wilhelm и соавт., включавшем 57 исследований (31 проспективных и 26 ретроспективных), ремиссия или улучшение течения АГ были отмечены у 64% из 51 241 пациентов [67].

Данных по эффективности продольной резекции желудка (ПРЖ) при АГ в настоящее время меньше. Так, результаты систематического обзора K. Sarkhosh и соавт., включающего 33 исследования с участием 3997 пациентов, перенесших ПРЖ, при среднем времени наблюдения $16,9 \pm 9,8$ месяцев показали

ремиссию АГ у 58%, а улучшение течения — у 75% пациентов [49]. Представляют интерес данные популяционного исследования, включающего 980 пациентов с ожирением и АГ, у которых после выполнения БО отмечалось снижение обращаемости за неотложной помощью с 18 до 12% по сравнению с дооперационным периодом [55]. Следует отметить, что перечисленные выше исследования в большей степени были сосредоточены на метаболических эффектах бариатрической хирургии, при этом влияние на течение АГ не рассматривалось в качестве основного критерия для оценки эффективности проведенного вмешательства.

Результаты первого и единственного рандомизированного контролируемого исследования влияния БО на АГ (GATEWAY, Gastric Bypass to Treat Obese Patients with Steady Hypertension) были опубликованы в 2018 году. Согласно полученным данным, уже в течение первого года более 80% пациентов, перенесших ГШ, смогли снизить прием антигипертензивных препаратов на 30% и более, достигнув при этом нормализации цифр артериального давления. При этом около половины из них полностью отменили прием медикаментов. В этом исследовании также отмечалось снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) и повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) через год после ГШ в сравнении с контрольной группой [52].

Механизмы снижения артериального давления после БО остаются недостаточно изученными. Предполагается участие в реализации гипотензивного эффекта инкретинового гормона ГПП-1, рецепторы к которому обнаружены в *area postrema* продолговатого мозга, отвечающей, помимо прочего, за регуляцию работы сердечно-сосудистой системы. Не исключается роль изменения цитокинового профиля, в частности, изменение уровня адипокинов, продуцируемых жировой тканью. Возможно частичное влияние на артериальное давление (АД) через повышение чувствительности тканей к инсулину, т.к. инсулинорезистентность увеличивает активность симпатической нервной системы. После БО также отмечается нормализация активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [35]. Бариатрические вмешательства также оказывают положительный эффект на АД у пациентов с хронической почечной патологией (ХПН). В одном из исследований отмечалось

уменьшение выраженности АГ в первый год после операции, что сопровождалось снижением стадии ХПН [41]. Имеются данные, что БО уменьшают вариабельность значений АД в течение суток, что уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [24].

В ряде исследований производилась оценка АД вскоре после проведенного ГШ или ПРЖ [43, 26, 48]. В исследования были включены пациенты с морбидным ожирением ($\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$) как с нормальным АД, так и страдающие АГ. В двух работах проводилась ПРЖ, в двух других — ГШ. В работе A.R. Ahmed и соавт. наблюдалось наибольшее снижение систолического АД (9 мм рт. ст.) через 1 неделю после ГШ у 100 пациентов [4]. 58% из них имели исходное систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. Систолическое АД оставалось стабильным с 1 по 26 неделю, при этом избыточная масса тела снизилась с 93 до 52%. С 27 по 52 недели систолическое АД снизилось на 5 мм рт. ст., а избыточная масса тела упала до 40% [4]. D.N. Hawkins и соавт. отметили пиковое снижение среднего АД через 2 недели после выполненных БО (ГШ или ПРЖ) на 6,25 мм рт. ст. у 135 пациентов с АГ и на 7,5 мм рт. ст. — у 114 пациентов без АГ [26]. Со 2-й по 52-ю неделю среднее АД оставалось неизменным, в то время как пациенты постепенно потеряли в среднем около 31 кг [26]. Командой J.S. Pedersen и соавт. было выполнено 24-часовое амбулаторное измерение АД на 1-е и 10-е сутки после ГШ у 10 пациентов с АГ и 10 пациентов с нормальным АД. При этом среднее АД не изменилось в первый день и было достоверно ниже на 10-й день по сравнению с исходным уровнем в обеих группах [43]. Снижение АД на 10-й день не было связано с клинически значимой потерей веса. R. Samson и соавт. сообщили о снижении систолического АД на 5,7 мм рт. ст. через 1 месяц после ПРЖ у 870 пациентов, 70,9% из которых имели АГ [47]. После этого систолическое АД оставалось стабильным, а масса тела продолжала снижаться. Следует отметить, что пиковое уменьшение систолического АД отмечалось уже через одну неделю после ПРЖ. Включение пациентов с нормальным АД в цитируемые исследования убедительно доказывает, что снижение АД предшествует потере массы тела после ГШ и ПРЖ. M.W. Hinojosa и соавт. оценивали АД и избыточную массу тела каждый месяц в течение 1 года после ГШ у 69 женщин с морбидным ожирением и АГ, при этом в работе не сообщается об изменении АД в раннем

послеоперационном периоде [27]. Через месяц после ГШ систолическое АД снизилось на 17 мм рт. ст., сохраняясь без изменений по прошествии 11 месяцев после БО, при этом избыточная масса тела снизилась с 77 до 34%.

Характер антигипертензивной терапии и процент пациентов с улучшением течения или ремиссией АГ значительно не изменились с 1-го по 12-й месяцы наблюдения после ГШ, что не противоречило результатам рандомизированного исследования GATEWAY [52]. Тем не менее пропорция пациентов с ожирением и АГ, достигших первичной конечной точки, с 1-го по 12-й месяцы после ГШ не увеличивалась, несмотря на снижение массы тела до 28% от исходного уровня за тот же период. Таким образом, не так много работ было сосредоточено на раннем послеоперационном эффекте БО на АГ. В ряде исследований было продемонстрировано, что рестриктивная и шунтирующая бариатрическая хирургия снижает АД и уровень лептина в плазме в течение нескольких дней после проведенной операции как у пациентов с АГ, так и у пациентов с ожирением без АГ. Быстро снижающийся уровень лептина в плазме на фоне послеоперационной минимальной потери массы тела указывает на снижение активности симпатической нервной системы как основного механизма быстрого снижения АД после БО. Долгосрочное снижение АД после БО было умеренным и не зависело от массы тела [47].

Несмотря на высокую актуальность результатов исследования GATEWAY по-прежнему остается открытым вопрос о среднесрочных (3–5 лет) и долгосрочных (>5 лет) эффектах БО на ремиссию АГ. При СД2 рандомизированные контролируемые исследования показали, что у некоторых пациентов с ремиссией через год после БО наблюдался рецидив СД2 через 5 лет наблюдения [50,39]. Что касается АГ, наблюдательные исследования показывают рецидивирование АГ спустя более 12 месяцев после БО, причем процесс идет параллельно с набором веса [11]. В исследовании D. Benaiges и соавт. с 36-месячным периодом наблюдения было обнаружено, что у 21,9% пациентов, у которых наблюдалась ремиссия через 12 месяцев после БО, развивался рецидив через 3 года [11]. Более того, потеря веса была одним из независимых факторов, связанных с рецидивом АГ. Таким образом, результаты расширенного исследования GATEWAY будут чрезвычайно полезны для подтверждения или сопоставления результатов этих предыдущих наблюдений.

С другой стороны, практическую ценность представляет определение предоперационных предикторов ремиссии АГ после БО. При СД2 факторы, связанные с ремиссией, широко описаны и в основном связаны с функциональной активностью бета-клеток и терапией СД2 [11], а именно: пациенты с низким уровнем С-пептида до БО или пациенты, получающие лечение различными противодиабетическими препаратами или инсулином, имеют более низкую вероятность достижения ремиссии СД2. Точно так же в исследовании D. Venaiges и соавт. была продемонстрирована обратная зависимость количества гипотензивных препаратов до операции с ремиссией АГ после процедуры [11].

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ожирение является независимым фактором риска развития хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние ожирения на развитие ХСН определяется различными факторами, влияющими на функцию и структуру сердца, которые могут включать увеличение массы и гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), увеличение левого предсердия, развитие диастолической и систолической дисфункции [46, 5]. Помимо влияния на гемодинамику сердца, обусловленного увеличением массы тела и объема циркулирующей крови, ожирение оказывает кардиотропные метаболические эффекты, такие как гиперлептинемия, гиперинсулинемия и активация ренин-ангиотензиновой системы [5]. В качестве одного из возможных механизмов развития сердечной недостаточности у больных с ожирением рассматривается концепция «кардиомиопатии ожирения», согласно которой определяющим фактором развития ХСН является локальный кардиотоксический эффект эпикардального жира [36].

Положительное влияние снижения массы тела на структуру миокарда при ХСН было отмечено после выполнения первых поколений БО [10]. В исследовании J. Sundstrom и соавт. группа пациентов после ГШ сравнивалась с пациентами шведского общенационального реестра, получавшими программу интенсивного изменения образа жизни. За время наблюдения, составившего в среднем 4,1 года, 25 804 пациента после операции ГШ потеряли в среднем на 18,8 кг больше через 1 год и на 22,6 кг больше через 2 года, чем 13 701 пациент, изменивший образ жизни.

Помимо снижения веса, выполнение БО снизило частоту развития новых случаев сердечной недостаточности по сравнению с контрольной группой почти на 50% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,36–0,820) [62]. В другом когортном исследовании, включавшем 3448 пациентов с ожирением, 1724 из которых была выполнена операция ГШ, за время наблюдения до 12 лет (общая медиана 6,3 года) было выявлено статистически значимое снижение количества сердечно-сосудистых событий ($P=0,017$) и случаев ХСН ($P=0,0077$) в когорте ГШ [13].

По результатам 4-летнего исследования на основе данных Шведского национального регистра, включающего данные 47 859 пациентов с ожирением в возрасте от 18 до 74 лет, у пациентов, перенесших выполнение БО, отмечалось существенное снижение риска развития СН по сравнению с пациентами с ожирением, получавшими консервативное лечение (ОР 0,37 с поправкой на возраст и пол; 95% ДИ 0,29–0,46). Данный вывод был одинаковым для всех возрастов и во всех группах пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как ИБС, артериальная гипертензия и СД2 [44]. Представляет интерес исследование S. Jamal и соавт., в котором производилось наблюдение за 4047 пациентами без сердечной недостаточности из базы SOS. За время наблюдения (22 года) было отмечено развитие ХСН у 188 участников, перенесших операцию, и у 266 участников, получавших обычную помощь. Риск развития сердечной недостаточности был ниже в хирургической группе, чем в контрольной группе (отношение субрисков 0,65; 95% ДИ 0,54–0,79; $P<0,001$). При этом наибольшее снижение риска было получено в группе с наибольшей потерей веса (отношение подрисков 0,51; 95% ДИ 0,30–0,70; $P<0,001$) [28].

Учитывая потенциально значительный вклад ожирения в развитие ХСН можно говорить о профилактическом эффекте БО на развитие ХСН. Преимущественно данный эффект заключается в существенном влиянии хирургического вмешательства на массу сердца и диастолическую функцию [31]. Послеоперационные изменения миокарда включают значительное улучшение геометрии и функции сердца [3]. У пациентов с ожирением без функциональных изменений после выполнения БО наблюдается значимое уменьшение относительной толщины стенки и массы левого желудочка [30].

В современной литературе обсуждаются данные об обратном ремоделировании ЛЖ

при снижении веса у пациентов, у которых уже развилась сердечная недостаточность [16]. Несколько небольших исследований демонстрируют, что у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) после БО отмечается уменьшение диастолической дисфункции, уменьшение толщины стенки и массы ЛЖ [3]. В работе S.H. Shin и соавт. было продемонстрировано существенное обратное ремоделирование, т.е. нормализация размера и массы ЛЖ в течение 1 года после БО у 37 пациентов с ожирением в возрасте 36 ± 10 лет, перенесших БО. Пациенты снизили ИМТ на $11,8 \pm 4,7$ кг/м² за $15,6 \pm 5,5$ месяцев. Бариаатрическая хирургия привела к значимому снижению конечного диастолического размера ЛЖ (с $51,0 \pm 3,3$ до $49,1 \pm 3,4$ мм; $p < 0,001$) и массы миокарда ЛЖ (с $192,6 \pm 33,5$ до $146,2 \pm 29,1$ г; $p < 0,001$) и сопровождалось увеличением соотношения скоростей наполнения желудочков на ранней (Е) и поздней (А) стадии (Е/А) (с $1,42 \pm 0,52$ до $1,59 \pm 0,56$; $p = 0,04$), скорости раннего диастолического движения E_m (с $9,7 \pm 2,0$ до $11,0 \pm 2,4$ см/с; $p < 0,001$) и величины продольной деформации миокарда ЛЖ (с $14,1 \pm 1,9$ до $16,2 \pm 1,4$ %; $p < 0,001$), причем изменение продольной деформации ЛЖ коррелировало со снижением массы ЛЖ ($p = 0,04$) [59].

В исследовании, включавшем 12 пациентов с СНсФВ и ожирением, было показано, что после БО по данным ЭхоКГ и МРТ был отмечен регресс относительной толщины стенок с 0,44 до 0,42 через 3 месяца и до 0,39 через 6 месяцев после операции [37]. В исследовании K. Kurnicka и соавт. у 60 женщин с ИМТ ≥ 40 кг/м² и контролируемой АГ через 6 месяцев после БО было отмечено улучшение диастолической дисфункции, уменьшение толщины стенки ЛЖ и массы ЛЖ (в среднем от 183,7 до 171,5 г; $p = 0,001$) [32].

Представляют интерес данные исследования Y.J. Shimada и соавт., в которые были включены 524 пациента с ожирением и сердечной недостаточностью. В первые 12 месяцев после БО наблюдалось незначительное снижение частоты госпитализаций по поводу обострения ХСН (12,0%; $p = 0,052$). Однако в последующие 13–24 месяца после БО частота госпитализации была значительно ниже (9,9%; скорректированное отношение шансов: 0,57; $p = 0,003$). В группе сравнения, которую составляли пациенты, перенесшие небариаатрические вмешательства (холецистэктомия, гистерэктомия), снижения частоты

обострения сердечной недостаточности не было отмечено [57].

В 2008 году были опубликованы результаты ретроспективного исследования с данными 22 пациентов с систолической ХСН и заметно сниженной фракцией выброса ЛЖ. У 12 пациентов после выполнения БО отмечалось значительное улучшение фракции выброса левого желудочка (с 22 до 35%), а также класса NYHA (от 2,9 до 2,3) [45].

В благоприятном изменении диастолической функции частично играет роль уменьшение массы и толщины ЛЖ. В отличие от диастолической функции ЛЖ, изменение систолической функции ЛЖ после БО остается спорным. Многие исследования не показали значимого изменения сократимости ЛЖ, в основном оцениваемой по фракции выброса ЛЖ [15, 42, 46]. Однако в большинство исследований были включены пациенты с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. Эхокардиография с оценкой показателя глобальной продольной деформации миокарда — это новая техника для обнаружения тонких изменений систолической функции ЛЖ, позволяющая исследовать функциональные изменения субэндокардиальных продольных волокон, которые могут быть более чувствительными к изменению напряжения стенки в зависимости от степени ожирения [53]. Субэпикардальные волокна ЛЖ расположены в направлении левовращающей спирали, волокна в медиальном слое расположены циркулярно, а субэндокардиальные волокна — в направлении правовращающей спирали [1]. Такое противонаправленное спиральное расположение миофибрилл приводит к энергетически большим затратам при разнонаправленной деформации ЛЖ как по длинной, так и по короткой осям. Субэндокард считается более уязвимым к повреждению по сравнению с субэпикардом. Таким образом, функция длинной оси при патологическом процессе нарушается первой. На этой стадии функция спиральных и циркулярных волокон при сжатии остается сохранной или даже усиливается, чтобы компенсировать нарушение продольной функции ЛЖ [59, 22]. По мере прогрессирования заболевания нарушается функция как субэндокарда, так и субэпикарда, а затем нарушаются и функция короткой и длинной оси ЛЖ.

По данным исследования S.H. Shin и соавт., изменения АД и массы ЛЖ связаны с изменением как ИМТ, так и висцерального ожирения. При этом метаболические изменения, такие как чувствительность к инсулину,

больше связаны с изменениями висцерального ожирения и в меньшей степени — с самой массой тела. Авторы предполагают, что потеря веса после БО, по-видимому, влияет на метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность за счет уменьшения жировой массы и изменение высвобождения адипоцитокинов. Кроме того, бариатрическая хирургия может привести к дополнительному благотворному влиянию на размер и функцию сердца за счет изменения профиля гормонов кишечника [9, 15, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бариатрическая хирургия с момента выполнения первых вес-снижающих операций прошла большой эволюционный путь к метаболической хирургии, позволяющей достичь снижения массы тела на 62%, ремиссии СД2 в 76,8%, нормализации гиперлипидемии в 70% и компенсации артериальной гипертензии в 61,7% [14]. В настоящее время предоперационные характеристики позволяют в дооперационном периоде прогнозировать снижение избыточной массы тела, определять вероятность ремиссии СД2, а также определяют оптимальный тип операции для каждого пациента с индивидуальным сочетанием компонентов метаболического синдрома [6].

Примером первых исследований в данном направлении является работа А.В. Gondal и соавт. по прогнозированию периоперационного инфаркта у больных с ожирением и СД2, в которой на основании анализа частоты ИМ в периоперационном периоде были определены независимые факторы риска периоперационного возникновения ИМ, а именно наличие ИМ в анамнезе, предоперационная почечная недостаточность, гиперлипидемия и возраст старше 50 лет [25]. Дальнейшее изучение кардиотропных механизмов БО и поиск потенциальных мишеней для воздействия, а также новых прогностических маркеров позволит повысить эффективность бариатрической хирургии у пациентов с высокими рисками сердечно-сосудистых осложнений. Полученные данные могут стать основой для разработки и внедрения в практику систем поддержки принятия врачебных решений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. и др. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в кли-

нической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11(1): 68–78.

2. Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C. et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007; 357: 753–61. DOI: 10.1056/NEJMoa066603.
3. Aggarwal R., Harling L., Efthimiou E. et al. The effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review of cardiac imaging outcomes. *Obes Surg* 2016; 26(5): 1030–40.
4. Ahmed A.R., Rickards G., Coniglio D. et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and its early effect on blood pressure. *Obes Surg.* 2009; 19: 845–9.
5. Alpert M.A., Lambert C.R., Panayiotou H. et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1995; 76(16): 1194–7.
6. Aminian A., Brethauer S.A., Andalib A. et al. Individualized Metabolic Surgery Score: Procedure Selection Based on Diabetes Severity. *Ann Surg.* 2017; 266(4): 650–7.
7. Aminian A., Aleassa E.M., Bhatt D.L. et al. Bariatric surgery is associated with a lower rate of death after myocardial infarction and stroke: a nationwide study. *Diabetes. Obes. Metab.* 21. 2019: 2058–67. DOI: 10.1111/dom.13765.
8. Arterburn D.E., Olsen M.K., Smith V.A. et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *ML.JAMA.* 2015; 313(1): 62–70. DOI: 10.1001/jama.2014.16968. PMID: 25562267.
9. Ashrafian H., le Roux C.W., Darzi A. et al. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function. *Circulation.* 2008; 118(20): 2091–102.
10. Backman L., Freyschuss U., Hallberg D., Melcher A. Reversibility of cardiovascular changes in extreme obesity. Effects of weight reduction through jejunioileostomy. *Acta Med Scand.* 1979; 205(5): 367–73.
11. Benaiges D., Sagué M., Flores-Le Roux J.A. et al. Predictors of hypertension remission and recurrence after bariatric surgery. *Am J Hypertens.* 2016; 29: 653–9. DOI: 10.1093/ajh/hpv153.
12. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American heart association. *Circulation.* 2018; 137: e67–492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558.
13. Benotti P.N., Wood G.C., Carey D.J. et al. Gastric bypass surgery produces a durable reduction in cardiovascular disease risk factors and reduces the long-term risks of congestive heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e005126. DOI: 10.1161/JAHA.116.005126.
14. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292: 1724–37.
15. Cuspidi C., Rescaldani M., Tadic M. et al. Effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review and metaanalysis. *Am J Hypertens.* 2014; 27(2): 146–56.

16. de las Fuentes L., Waggoner A.D., Mohammed B.S. et al. Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 2376–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.054.
17. Dixon J.B., O'Brien P.E., Playfair J. et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(3): 316–23.
18. Douglas I.J., Bhaskaran K., Batterham R.L., Smeeth L. Bariatric Surgery in the United Kingdom: A Cohort Study of Weight Loss and Clinical Outcomes in Routine Clinical Care. *PLoS Med.* 2015; 12(12): e1001925. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001925. eCollection 2015 Dec. PMID: 26694640.
19. Eliasson B. et al. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 847–54.
20. Fisher D.P., Johnson E., Haneuse S. et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA.* 2018; 320: 1570–82. DOI: 10.1001/jama.2018.14619.
21. Forouzanfar et al. 2017. AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Obesity Society. *Circulation.* 2014; 129 Suppl. 2: S102–138.
22. Geyer H., Caracciolo G., Abe H. et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23(4): 351–69.
23. Gloy V.L., Briel M., Bhatt D.L. et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013; 347: f5934. DOI: 10.1136/bmj.f5934.
24. Głuszewska A., Gryglewska B., Gąsowski J. et al. Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension. *Eur J Intern Med.* 2019; 60: 39–45.
25. Gondal A.B., Hsu C.H., Khoubyari R., Ghaderi I. Development of a bariatric surgery specific risk assessment tool for perioperative myocardial infarction. *Surg Obes Relat Dis.* 2019; 15(3): 462–8. DOI: 10.1016/j.soard.2018.12.032. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30686669.
26. Hawkins D.N., Faler B.J., Choi Yu., Prasad B.M. Time course of blood pressure decrease after bariatric surgery in normotensive and hypertensive patients. *Obes Surg.* 2018; 28(7): 1845–51. DOI.org/10.1007/s11695-017-3091-x.
27. Hinojosa M.W., Varela J.E., Smith B.R. Resolution of systemic hypertension after laparoscopic gastric bypass. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13(4): 793–7. DOI: org/10.1007/s11605-008-0759-5.
28. Jamaly S., Carlsson L., Peltonen M. et al. Surgical obesity treatment and the risk of heart failure. *Eur Heart J.* 2019; 40(26): 2131–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz295. PMID: 31089682.
29. Johnson B.L., Blackhurst D.W., Latham B.B. et al. Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Surg.* 2013; 216(4): 545–56; discussion 556–8. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.019. Epub 2013 Feb 5.
30. Karason K., Wallentin I., Larsson B., Sjöstrom L. Effects of obesity and weight loss on left ventricular mass and relative wall thickness: survey and intervention study. *BMJ.* 1997; 315(7113): 912–6.
31. Kuno T., Tanimoto E., Morita, S., Shimada, Y.J. Effects of bariatric surgery on cardiovascular disease: a concise update of recent advances. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019; 6: 94. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00094.
32. Kurnicka K., Domienik-Karłowicz J., Lichodziejewska B. et al. Improvement of left ventricular diastolic function and left heart morphology in young women with morbid obesity six months after bariatric surgery. *Cardiol J.* 2018; 25: 97–105. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0059.
33. Kwok C.S. et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2014; 173: 20–8.
34. Lau D. C. W., Dhillon B., Yan H. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288: H2031–2041.
35. Manan Pareek, Deepak L. Bhatt, Carlos Aurelio Schiavon, Philip R. Schauer. *Metabolic Surgery for Hypertension in Patients With Obesity.* *Circulation Research.* 2019; 124: 1009–1024.
36. McGavock J.M., Victor R.G., Unger R.H., Szczepaniak L.S. American College of P, the American Physiological S. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Int Med.* 2006; 144: 517–24. DOI: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00011.
37. Mikhalkova D., Holman S.R., Jiang H. et al. Bariatric surgery-induced cardiac and lipidomic changes in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction. *Obesity.* 2018; 26: 284–90. DOI: 10.1002/oby.22038.
38. Mingrone G., Panunzi S., De Gaetano A. et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 366(17): 1577–85.
39. Mingrone G., Panunzi S., De Gaetano A. et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised

- controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 964–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6.
40. Nijhuis J., van Dielen F.M., Buurman W.A., Greve J.W. Ghrelin, leptin and insulin levels after restrictive surgery: a 2-year follow-up study. *Obes Surg*. 2004; 14: 83–87.
 41. Ortiz-Gomez C., Romero-Funes D., Gutierrez-Blanco D. et al. Impact of rapid weight loss after bariatric surgery on the prevalence of arterial hypertension in severely obese patients with chronic kidney disease. *Surg Endosc*. 2019. DOI: 10.1007/s00464-019-07094-1.
 42. Owan T., Avelar E., Morley K. et al. Favorable changes in cardiac geometry and function following gastric bypass surgery: 2-year follow-up in the Utah obesity study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(6): 732–9.
 43. Pedersen J.S., Borup C., Damgaard M. et al. Early 24-hour blood pressure response to Roux-en-Y gastric bypass in obese patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017; 77(1): 53–9. DOI.org/10.1080/00365513.2016.
 44. Persson C.E., Bjorck L., Lagergren J. et al. Risk of heart failure in obese patients with and without bariatric surgery in sweden—a registry-based study. *J Card Fail*. 2017; 23: 530–7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.05.005.
 45. Ramani G.V., McCloskey C., Ramanathan R.C. & Mathier M.A. Safety and efficacy of bariatric surgery in morbidly obese patients with severe systolic heart failure. *Clin. Cardiol*. 2008; 31: 516–20.
 46. Rider O.J., Francis J.M., Ali M.K. et al. Beneficial cardiovascular effects of bariatric surgical and dietary weight loss in obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(8): 718–26.
 47. Samson R., Ayinapudi K., Le Jemtel T.H., Oparil S. Obesity, Hypertension, and Bariatric Surgery. *Curr Hypertens Rep*. 2020; 22(7): 46. DOI: 10.1007/s11906-020-01049-x. PMID: 32591918.
 48. Samson R., Milligan G., Lewine E. et al. Effect of sleeve gastrectomy on hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2018; 12(11): e19–25. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.09.007>.
 49. Sarkhosh K., Birch D.W., Shi X. et al. The impact of sleeve gastrectomy on hypertension: a systematic review. *Obes Surg*. 2012; 22: 832–7. DOI: 10.1007/s11695-012-0615-2.
 50. Schauer P.R., Bhatt D.L., Kirwan J.P. et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2002–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1401329.
 51. Schauer P.R., Kashyap S.R., Wolski K. et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 366(17): 1567–76.
 52. Schiavon C.A., Bersch-Ferreira A.C., Santucci E.V. et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension: the gateway randomized trial (gastric bypass to treat obese patients with steady hypertension). *Circulation*. 2018; 137: 1132–42.
 53. Sengupta P.P., Krishnamoorthy V.K., Korinek J. et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20(5): 539–51.
 54. Sheng B., Truong K., Spittler H. et al. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Remission, Microvascular and Macrovascular Complications, and Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2017; 27(10): 2724–32.
 55. Shimada Y.J., Gibo K., Tsugawa Y. et al. Bariatric surgery is associated with lower risk of acute care use for cardiovascular disease in obese adults. *Cardiovasc Res*. 2018; 115: 800–6. DOI: 10.1093/cvr/cvy266.
 56. Shimada Y.J., Tsugawa Y., Brown D.F., Hasegawa K. Bariatric surgery and emergency department visits and hospitalizations for heart failure exacerbation: population-based, self-controlled series. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 895–903. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.016.
 57. Shimada Y.J., Tsugawa Y., Iso H. et al. Association between bariatric surgery and rate of hospitalisations for stable angina pectoris in obese adults. *Heart*. 2017; 103: 1009–4. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310757.11.
 58. Shimada Y.J., Tsugawa Y., Iso H. et al. Association of bariatric surgery with risk of acute care use for hypertension-related disease in obese adults: population-based self-controlled case series study. *BMC Med*. 2017; 15: 161. DOI: 10.1186/s12916-017-0914-5.
 59. Shin S.H., Lee Y.J., Heo Y.S. et al. Beneficial effects of bariatric surgery on cardiac structure and function in obesity. *Obes Surg*. 2017; 27(3): 620–5.
 60. Sjöström L.J. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial — a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J. Intern. Med*. 2013; 273(3): 219–34.
 61. Stamler R., Stamler J., Riedlinger W.F. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*. 1978; 240(15): 1607–10.
 62. Sundstrom J., Bruze G., Ottosson J., Marcus C., Naslund I., Neovius M. Weight loss and heart failure: a nationwide study of gastric bypass surgery versus intensive life style treatment. *Circulation*. 2017; 135(7): 1577–85.
 63. Uzun H., Zengin K., Taskin M. et al. Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese patients following open and laparoscopic Swedish adjustable gastric banding *Obes Surg*. 2004; 14: 659–65.
 64. Vazquez L.A., Pazos F., Berrazueta J.R. et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 316–22.
 65. Vest A.R., Heneghan H.M., Agarwal S. et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart*. 2012; 98: 1763–77.

66. Vest A.R., Heneghan H.M., Schauer P.R., Young J.B. Surgical management of obesity and the relationship to cardiovascular disease. *Circulation*. 2013; 127: 945–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.103275.
67. Wilhelm S.M., Young J., Kale-Pradhan P.B. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2014; 48: 674–82.
68. Yan G., Wang J., Zhang J. Long-term outcomes of macrovascular diseases and metabolic indicators of bariatric surgery for severe obesity type 2 diabetes patients with a meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0224828. DOI: 10.1371/journal.pone.0224828.ECollection 2019. PMID: 31794559.

REFERENCES

1. Pavlyukova Ye.N., Kuzhel' D.A., Matyushin G.V. i dr. Rotatsiya, skruchivaniye i raskruchivaniye levogo zheludochka: fiziologicheskaya rol' i znachenije v klinicheskoy praktike. [Rotation, twisting and unwinding of the left ventricle: physiological role and significance in clinical practice]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11(1): 68–78. (in Russian).
2. Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C. et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007; 357: 753–61. DOI: 10.1056/NEJMoa066603.
3. Aggarwal R., Harling L., Efthimiou E. et al. The effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review of cardiac imaging outcomes. *Obes Surg* 2016; 26(5): 1030–40.
4. Ahmed A.R., Rickards G., Coniglio D. et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and its early effect on blood pressure. *Obes Surg*. 2009; 19: 845–9.
5. Alpert M.A., Lambert C.R., Panayiotou H. et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1995; 76(16): 1194–7.
6. Aminian A., Brethauer S.A., Andalib A. et al. Individualized Metabolic Surgery Score: Procedure Selection Based on Diabetes Severity. *Ann Surg*. 2017; 266(4): 650–7.
7. Aminian A., Aleassa E.M., Bhatt D.L. et al. Bariatric surgery is associated with a lower rate of death after myocardial infarction and stroke: a nationwide study. *Diabetes. Obes. Metab*. 21. 2019: 2058–67. DOI: 10.1111/dom.13765.
8. Arterburn D.E., Olsen M.K., Smith V.A. et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *ML.JAMA*. 2015; 313(1): 62–70. DOI: 10.1001/jama.2014.16968. PMID: 25562267.
9. Ashrafian H., le Roux C.W., Darzi A. et al. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function. *Circulation*. 2008; 118(20): 2091–102.
10. Backman L., Freyschuss U., Hallberg D., Melcher A. Reversibility of cardiovascular changes in extreme obesity. Effects of weight reduction through jejunioileostomy. *Acta Med Scand*. 1979; 205(5): 367–73.
11. Benaiges D., Sagué M., Flores-Le Roux J.A. et al. Predictors of hypertension remission and recurrence after bariatric surgery. *Am J Hypertens*. 2016; 29: 653–9. DOI: 10.1093/ajh/hpv153.
12. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2018; 137: e67–492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558.
13. Benotti P.N., Wood G.C, Carey D.J. et al. Gastric bypass surgery produces a durable reduction in cardiovascular disease risk factors and reduces the long-term risks of congestive heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e005126. DOI: 10.1161/JAHA.116.005126.
14. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292: 1724–37.
15. Cuspidi C., Rescaldani M., Tadic M. et al. Effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review and metaanalysis. *Am J Hypertens*. 2014; 27(2): 146–56.
16. de las Fuentes L., Waggoner A.D., Mohammed B.S. et al. Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 2376–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.054.
17. Dixon J.B., O'Brien P.E., Playfair J. et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299(3): 316–23.
18. Douglas I.J., Bhaskaran K., Batterham R.L., Smeeth L. Bariatric Surgery in the United Kingdom: A Cohort Study of Weight Loss and Clinical Outcomes in Routine Clinical Care. *PLoS Med*. 2015; 12(12): e1001925. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001925. eCollection 2015 Dec. PMID: 26694640.
19. Eliasson B. et al. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3: 847–54.
20. Fisher D.P., Johnson E., Haneuse S. et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA*. 2018; 320: 1570–82. DOI: 10.1001/jama.2018.14619.
21. Forouzanfar et al. 2017. AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Obesity Society. *Circulation*. 2014; 129 Suppl. 2: S102–138.
22. Geyer H., Caracciolo G., Abe H. et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(4): 351–69.

23. Gloy V.L., Briel M., Bhatt D.L. et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013; 347: f5934. DOI: 10.1136/bmj.f5934.
24. Głuszeńska A., Gryglewska B., Gaśowski J. et al. Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension. *Eur J Intern Med*. 2019; 60: 39–45.
25. Gondal A.B., Hsu C.H., Khoubryari R., Ghaderi I. Development of a bariatric surgery specific risk assessment tool for perioperative myocardial infarction. *Surg Obes Relat Dis*. 2019; 15(3): 462–8. DOI: 10.1016/j.soard.2018.12.032. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30686669.
26. Hawkins D.N., Faler B.J., Choi Yu., Prasad B.M. Time course of blood pressure decrease after bariatric surgery in normotensive and hypertensive patients. *Obes Surg*. 2018; 28(7): 1845–51. DOI.org/10.1007/s11695-017-3091-x.
27. Hinojosa M.W., Varela J.E., Smith B.R. Resolution of systemic hypertension after laparoscopic gastric bypass. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13(4): 793–7. DOI.org/10.1007/s11605-008-0759-5.
28. Jamaly S., Carlsson L., Peltonen M. et al. Surgical obesity treatment and the risk of heart failure. *Eur Heart J*. 2019; 40(26): 2131–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz295. PMID: 31089682.
29. Johnson B.L., Blackhurst D.W., Latham B.B. et al. Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Surg*. 2013; 216(4): 545–56; discussion 556–8. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.019. Epub 2013 Feb 5.
30. Karason K., Wallentin I., Larsson B., Sjostrom L. Effects of obesity and weight loss on left ventricular mass and relative wall thickness: survey and intervention study. *BMJ*. 1997; 315(7113): 912–6.
31. Kuno T., Tanimoto E., Morita S., Shimada Y.J. Effects of bariatric surgery on cardiovascular disease: a concise update of recent advances. *Front. Cardiovasc. Med*. 2019; 6: 94. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00094.
32. Kurnicka K., Domienik-Karłowicz J., Lichodziejewska B. et al. Improvement of left ventricular diastolic function and left heart morphology in young women with morbid obesity six months after bariatric surgery. *Cardiol J*. 2018; 25: 97–105. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0059.
33. Kwok C.S. et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol*. 2014; 173: 20–8.
34. Lau D.C.W., Dhillon B., Yan H. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2005; 288: H2031–2041.
35. Manan Pareek, Deepak L. Bhatt, Carlos Aurelio Schiavon, Philip R. Schauer. *Metabolic Surgery for Hypertension in Patients With Obesity*. *Circulation Research*. 2019; 124: 1009–1024.
36. McGavock J.M., Victor R.G., Unger R.H., Szczepaniak L.S. American College of P, the American Physiological S. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Int Med*. 2006; 144: 517–24. DOI: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00011.
37. Mikhalkova D., Holman S.R., Jiang H. et al. Bariatric surgery-induced cardiac and lipidomic changes in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction. *Obesity*. 2018; 26: 284–90. DOI: 10.1002/oby.22038.
38. Mingrone G., Panunzi S., De Gaetano A. et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 366(17): 1577–85.
39. Mingrone G., Panunzi S., De Gaetano A. et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 964–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6.
40. Nijhuis J., van Dielen F.M., Buurman W.A., Greve J.W. Ghrelin, leptin and insulin levels after restrictive surgery: a 2-year follow-up study. *Obes Surg*. 2004; 14: 83–87.
41. Ortiz-Gomez C., Romero-Funes D., Gutierrez-Blanco D. et al. Impact of rapid weight loss after bariatric surgery on the prevalence of arterial hypertension in severely obese patients with chronic kidney disease. *Surg Endosc*. 2019. DOI: 10.1007/s00464-019-07094-1.
42. Owan T., Avelar E., Morley K. et al. Favorable changes in cardiac geometry and function following gastric bypass surgery: 2-year follow-up in the Utah obesity study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(6): 732–9.
43. Pedersen J.S., Borup C., Damgaard M. et al. Early 24-hour blood pressure response to Roux-en-Y gastric bypass in obese patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017; 77(1): 53–9. DOI.org/10.1080/00365513.2016.
44. Persson C.E., Bjorck L., Lagergren J. et al. Risk of heart failure in obese patients with and without bariatric surgery in sweden-a registry-based study. *J Card Fail*. 2017; 23: 530–7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.05.005.
45. Ramani G.V., McCloskey C., Ramanathan R.C. & Mathier M. A. Safety and efficacy of bariatric surgery in morbidly obese patients with severe systolic heart failure. *Clin. Cardiol*. 2008; 31: 516–20.
46. Rider O.J., Francis J.M., Ali M.K. et al. Beneficial cardiovascular effects of bariatric surgical and dietary weight loss in obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(8): 718–26.
47. Samson R., Ayinapudi K., Le Jemtel T.H., Oparil S. Obesity, Hypertension, and Bariatric Surgery. *Curr Hypertens Rep*. 2020; 22(7): 46. DOI: 10.1007/s11906-020-01049-x. PMID: 32591918.

48. Samson R., Milligan G., Lewine E. et al. Effect of sleeve gastrectomy on hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2018; 12(11): e19–25. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.09.007>.
49. Sarkhosh K., Birch D.W., Shi X. et al. The impact of sleeve gastrectomy on hypertension: a systematic review. *Obes Surg.* 2012; 22: 832–7. DOI: 10.1007/s11695-012-0615-2.
50. Schauer P.R., Bhatt D.L., Kirwan J.P. et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2002–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1401329.
51. Schauer P.R., Kashyap S.R., Wolski K. et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 366(17): 1567–76.
52. Schiavon C.A., Bersch-Ferreira A.C., Santucci E.V. et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension: the gateway randomized trial (gastric bypass to treat obese patients with steady hypertension). *Circulation.* 2018; 137: 1132–42.
53. Sengupta P.P., Krishnamoorthy V.K., Korinek J. et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20(5): 539–51.
54. Sheng B., Truong K., Spittler H. et al. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Remission, Microvascular and Macrovascular Complications, and Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2017; 27(10): 2724–32.
55. Shimada Y.J., Gibo K., Tsugawa Y. et al. Bariatric surgery is associated with lower risk of acute care use for cardiovascular disease in obese adults. *Cardiovasc Res.* 2018; 115: 800–6. DOI: 10.1093/cvr/cvy266.
56. Shimada Y.J., Tsugawa Y., Brown D.F., Hasegawa K. Bariatric surgery and emergency department visits and hospitalizations for heart failure exacerbation: population-based, self-controlled series. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 895–903. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.016
57. Shimada Y.J., Tsugawa Y., Iso H. et al. Association between bariatric surgery and rate of hospitalisations for stable angina pectoris in obese adults. *Heart.* 2017; 103: 1009–4. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310757 11.
58. Shimada Y.J., Tsugawa Y., Iso H. et al. Association of bariatric surgery with risk of acute care use for hypertension-related disease in obese adults: population-based self-controlled case series study. *BMC Med.* 2017; 15: 161. DOI: 10.1186/s12916-017-0914-5.
59. Shin S.H., Lee Y.J., Heo Y.S. et al. Beneficial effects of bariatric surgery on cardiac structure and function in obesity. *Obes Surg.* 2017; 27(3): 620–5.
60. Sjöström L.J. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial — a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J. Intern. Med.* 2013; 273(3): 219–34.
61. Stamler R., Stamler J., Riedlinger W.F. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA.* 1978; 240(15): 1607–10.
62. Sundstrom J., Bruze G., Ottosson J., Marcus C., Naslund I., Neovius M. Weight loss and heart failure: a nationwide study of gastric bypass surgery versus intensive life style treatment. *Circulation.* 2017; 135(7): 1577–85.
63. Uzun H., Zengin K., Taskin M. et al. Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese patients following open and laparoscopic Swedish adjustable gastric banding *Obes Surg.* 2004; 14: 659–65.
64. Vazquez L.A., Pazos F., Berrazueta J.R. et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 316–22.
65. Vest A.R., Heneghan H.M., Agarwal S. et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart.* 2012; 98: 1763–77.
66. Vest A.R., Heneghan H.M., Schauer P.R., Young J.B. Surgical management of obesity and the relationship to cardiovascular disease. *Circulation.* 2013; 127: 945–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.103275.
67. Wilhelm S.M., Young J., Kale-Pradhan P.B. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2014; 48: 674–82.
68. Yan G., Wang J., Zhang J. Long-term outcomes of macrovascular diseases and metabolic indicators of bariatric surgery for severe obesity type 2 diabetes patients with a meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14(12): e0224828. DOI: 10.1371/journal.pone.0224828. ECollection 2019. PMID: 31794559.

УДК 616.12-008.46-039-036.12-009.72-053.9+615.225+612.464.1+615.357+621.3.035.221.72

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

© Дмитрий Дмитриевич Зотов, Андрей Сергеевич Галенко, Яна Вячеславовна Соусова

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

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

Поступила: 10.05.2021

Одобрена: 17.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. В экономически развитых странах средний возраст больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) колеблется от 70 до 75 лет, а у лиц старше 65 лет ее распространенность достигает 15%. Данная патология, характеризующаяся большим разнообразием этиологической природы и клинических фенотипов заболевания, является наиболее частой причиной госпитализации больных пожилого и старческого возраста: до 70% всех случаев госпитализаций в возрасте старше 70 лет. Преобладающим патогенетическим механизмом развития сердечной недостаточности у данной группы больных является диастолическая дисфункция левого желудочка при сохранной фракции выброса, в то время как большинство клинических рекомендаций по лечению ХСН основывается на данных многоцентровых исследований, изучавших больных «классической» ХСН со сниженной систолической функцией. Таким образом, проблема рациональной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов старшей возрастной группы приобретает все большую значимость. В данной статье представлена характеристика основных групп лекарственных препаратов, применяющихся в терапии ХСН, а также обзор существующей информации об эффективности их применения в лечении пациентов старшего возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность; пожилой возраст; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ); антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА); бета-адреноблокаторы (БАБ); антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР); диуретики; сердечные гликозиды; ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ); ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

CLINICAL FEATURES AND APPROACHES TO MEDICAL THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE IN OLDER AGE PATIENTS

© Dmitriy D. Zotov, Andrej S. Galenko, Iana V. Sousova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Dmitriy D. Zotov — MD, associate professor of the Department of faculty therapy named after professors V.A. Waldman. E-mail: ddzotov@mail.ru

Received: 10.05.2021

Revised: 17.08.2021

Accepted: 24.08.2021

SUMMARY. In economically developed countries, the average age of patients with chronic heart failure ranges (CHP) from 70 to 75 years, and in people over 65 it reaches 15%. This pathology, characterized by a wide variety of etiological nature and clinical phenotypes of the disease, is the most frequent reason for hospitalization of elderly and senile patients: up to 70% of all hospitalizations over the age of 70 years. The prevalent pathogenetic mechanism for the development of heart failure in this group of patients is left ventricular diastolic dysfunction with preserved ejec-

tion fraction, while most clinical recommendations for the treatment of CHF are based on data from multicenter studies that studied patients with “classic” CHF with reduced systolic function. In this way the problem of rational therapy of chronic heart failure in patients of the older age group is becoming increasingly important. This article provides a description of the main groups of drugs used in the treatment of CHF, as well as a review of the existing information on the effectiveness of their use in the treatment of older patients.

KEY WORDS: chronic heart failure; older age patients; angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs); angiotensin II receptor antagonists (ARBs); beta-blockers; mineralocorticoid receptor antagonists (MRA); diuretics, cardiac glycosides, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI’s), sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — состояние, осложняющее на определенном этапе большую часть заболеваний сердечно-сосудистой системы, представляет собой одну из центральных проблем современной кардиологии. Согласно определению, приведенному в Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2018 года, она «представляет собою синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, развивающийся в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем; сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме» [3]. ХСН представляет собою серьезную медико-социальную проблему. Достаточно сказать, что в России ХСН страдает около восьми миллионов человек, и каждую минуту умирает один пациент с ХСН [7]. Средняя продолжительность жизни больных с диагностированной ХСН в зависимости от ее тяжести составляет от 4,8 до 7,8 лет, а смертность достигает 12% в год. 50% больных с установленным диагнозом ХСН умирают в течение ближайших пяти лет [32].

Особую значимость ХСН приобретает у пациентов старшей возрастной группы. В экономически развитых странах средний возраст больных с ХСН колеблется от 70 до 75 лет, а распространенность ХСН у лиц старше 65 лет достигает 15%. Именно ХСН является наиболее частой причиной госпитализации больных пожилого и старческого возраста: до 70% всех случаев госпитализаций в возрасте старше 70 лет [33]. Основными причинами ХСН являются ишемическая болезнь сердца

(ИБС), в том числе перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия (АГ), кардиомиопатии, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), а также «классические» этиологические факторы ХСН: врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардиты и другие заболевания миокарда.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

У лиц старшей возрастной группы наблюдается ряд физиологических изменений, предрасполагающих к развитию ХСН. Это прогрессирующее снижение числа кардиомиоцитов, фиброз и накопление амилоида в миокарде, снижение чувствительности бета-адренорецепторов миокарда, уменьшение коронарного резерва и продукции митохондриальной АТФ, ведущие к формированию диастолической дисфункции желудочков [2, 9], а также склеро-дегенеративные изменения клапанов сердца и нарушения сердечного ритма (в частности, фибрилляция предсердий (ФП)). Свой вклад в прогрессирование ХСН вносят нарушения выделительной функции почек и возрастное снижение функций щитовидной железы [15, 23].

К числу факторов, отягощающих течение ХСН, следует отнести присоединение других заболеваний сердечно-сосудистой системы (например, инфаркта миокарда, инфекционного эндокардита), некорректируемую АГ, нарушения ритма и проводимости (в особенности ФП), присоединение заболеваний других систем и органов: инфекционных заболеваний органов дыхания, тромбоэмболий или тромбозов в системе легочной артерии, заболеваний эндокринной системы, почечной недостаточности, анемии, физическое перенапряжение, нарушения питания, авитаминозы, интоксикации, стрессорные ситуации,

а также прием некоторых препаратов: верапамила, дилтиазема, дизопирамида и других антиаритмических препаратов 1a и 1c классов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кортикостероидов [3, 4, 32].

Диагностика ХСН основывается на выявлении характерных симптомов и клинических признаков, отражающих дисфункцию левых (одышка, утомляемость, сердцебиение, ортопноэ, кашель, застойные хрипы в легких) и правых (набухание яремных вен, периферические отеки, гепатомегалия) отделов сердца. В верификации диагноза ХСН используются данные ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии, позволяющей выявить структурные изменения, а также признаки систолической и диастолической дисфункции миокарда. Высокоинформативным методом диагностики ХСН является определение повышенной активности мозгового натрийуретического пептида (НУП, BNP) и его предшественника — NTproBNP. В целях этиологической диагностики ХСН могут использоваться и другие методики: эргометрия, разнообразные биохимические и генетические тесты, методы визуализации сердца (в частности, магнитно-резонансная томография), в редких случаях — биопсия миокарда [1, 3, 8, 32, 37].

У больных старшей возрастной группы клинические проявления ХСН имеют ряд особенностей. Эти пациенты реже жалуются на одышку и сердцебиение в связи с возрастным ограничением физической активности. У них преобладают неспецифические жалобы на слабость, усталость, нарушение сна и аппетита, наблюдаются когнитивные и эмоциональные нарушения [15, 33]. Для пожилых пациентов характерна полиморбидность, в связи с чем ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХСН обычно протекают на фоне сосудистых поражений головного мозга, сахарного диабета, бронхолегочной и желудочно-кишечной патологии, нарушений функции почек и печени [10]. Это накладывает отпечаток на фармакокинетику лекарственных препаратов, замедляя их метаболизм и выведение из организма, а стало быть — повышая вероятность побочных эффектов лекарственной терапии. Следует отметить, что среди пожилых пациентов преобладает ХСН с сохраненной (> 50%) фракцией выброса (СНсФВ), то есть преимущественно диастолической дисфункцией при существенно не измененной систолической функции миокарда [9, 15]. Такой вариант ХСН наиболее часто наблюдается у

пожилых женщин, длительно страдающих артериальной гипертензией и ИБС, нередко — с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, ХОБЛ и фибрилляцией предсердий. По данным эпидемиологических исследований, в настоящее время СНсФВ отмечается в 53% случаев в общей популяции больных ХСН, а среди пожилых женщин с этой патологией — в 68–78%, что объясняется ростом продолжительности жизни и накоплением свойственных пожилому возрасту патологических состояний [3, 37].

В патогенезе диастолической дисфункции миокарда при ХСН играют роль такие факторы, как нарушение внутриклеточного обмена кальция, снижение чувствительности миокардиальных адренорецепторов, нарушения в структуре и функции титина и матричных металлопротеиназ, ведущие в конечном итоге к повышению пассивной жесткости левого желудочка [15]. Важную патогенетическую роль играют хроническое системное воспаление, микрососудистая эндотелиальная дисфункция и нарушения хронотропного резерва миокарда, дефицит железа и анемия [15, 37]. Интересно отметить, что несмотря на сохранение высоких значений ФВ как интегрального критерия сократимости, у пациентов с СНсФВ может быть отмечено снижение более тонкого показателя систолической функции — глобальной продольной деформации левого желудочка [14]. У 30% больных с СНсФВ отмечаются обусловленные как пассивными (застой в малом круге кровообращения), так и активными (сопутствующая бронхолегочная патология) факторами легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка [36]. Наличие последних считается неблагоприятным прогностическим фактором СНсФВ, в связи с чем одним из прогрессивных методов контроля состояния таких больных в последние годы стал гемодинамический мониторинг при помощи имплантируемого беспроводного устройства для определения уровня давления в легочной артерии [15, 37].

При ХСН в миокарде наблюдаются существенные нарушения энергетического метаболизма, что позволяет образно охарактеризовать сердце при ХСН как «мотор без топлива». Снижение митохондриальной продукции АТФ, особенно значимое в условиях повышающейся потребности в энергии гиперсимпатикотонии, объясняют дефицитом окисления глюкозы и пирувата. В основе этого может лежать формирующаяся при ХСН инсулинорезистентность миокарда (что особенно акту-

ально для пациентов с нарушениями углеводного обмена и диабетом), а также снижение экспрессии генов, связанных с гликолизом и окислением глюкозы. Избыточная циркуляция и накопление в миокарде альтернативного энергетического субстрата — жирных кислот, сравнительно низкая энергетическая эффективность их окисления в митохондриях, повышенная продукция кетоновых тел — все эти компоненты «метаболического ремоделирования» в конечном итоге ведут к изменениям функционирования и воспроизводства субклеточных структур миокарда, его анатомическому ремоделированию, прогрессированию явлений систолической и диастолической дисфункции сердечной мышцы [35].

Клинические проявления СНсФВ (одышка, сердцебиение, отеки и т.д.) существенно не отличаются от таковых, наблюдаемых при «классической» систолической ХСН, однако при объективном исследовании данных больных значительно реже можно выявить расширение границ сердца или шумы относительной клапанной недостаточности. Решающую роль в диагностике СНсФВ, безусловно, играют данные ЭхоКГ, указывающие на диастолическую дисфункцию миокарда, в частности признаки увеличения левого предсердия и гипертрофии левого желудочка [3, 32].

Целями терапии ХСН у пациентов старшей возрастной группы являются улучшение качества жизни, уменьшение выраженности симптомов заболевания, контроль факторов риска, улучшение прогноза и, конечно же, сокращение числа госпитализаций и увеличение продолжительности жизни. Патогенетически обоснованная лекарственная терапия ХСН базируется на понимании современной концепцией патогенеза ХСН как состояния, связанного с гиперактивацией ряда нейрогормональных систем организма [24]. Активация симпатoadrenalовой системы (САС) ведет к системной вазоконстрикции, тахикардии и повышению сократимости миокарда, вторичной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и системы вазопрессина. Повышение активности РААС ведет к вазоконстрикции, повышению артериального давления, развитию гипертрофии и фиброза миокарда, задержке натрия и воды, повышению тонуса САС. Этим эффектам противостоит система НУП, активация которой ведет к снижению артериального давления, вазодилатации, усилению натрийуреза и диуреза, снижению тонуса САС и РААС, замедлению развития гипертрофии и фиброза миокарда.

Таким образом, основой прогрессирования ХСН представляется на сегодня дисбаланс САС, РААС и НУП.

ОБЗОР ОСНОВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

К числу препаратов, широко используемых в лечении больных с ХСН и доказавших свою клиническую эффективность, относятся лекарственные средства, воздействующие на системы САС, РААС и НУП: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), диуретики, а также применяемые в определенных клинических ситуациях сердечные гликозиды, ивабрадин и ряд других препаратов [8]. Внедрение каждого из перечисленных классов препаратов сопровождалось существенным снижением смертности больных с «классической» ХСН с низкой ФВ: ИАПФ — на 16% (исследование SOLVD) [34], АРА — на 17% (исследование CHARM) [20], БАБ — на 34% (CIBIS-II) [11], АМКР — на 30% (исследование RALES) [31]. Последние достижения и новые перспективы в лечении ХСН связаны с внедрением в клиническую практику ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) — единого надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан, первый из компонентов которого представляет собою ингибитор фермента неприлизина, отвечающего за деградацию НУП [27].

ИАПФ считаются на сегодня обязательным компонентом медикаментозной терапии ХСН, оказывающим свое позитивное влияние уже на ранних стадиях заболевания и даже при бессимптомной дисфункции левого желудочка. Их применение улучшает качество жизни и прогноз больных ХСН вплоть до самых поздних стадий декомпенсации. К препаратам этой группы, доказавшим клиническую эффективность при ХСН в масштабных многоцентровых исследованиях, относятся каптоприл, эналаприл, фозиноприл, периндоприл и лизиноприл [3]. Имеются данные о клинической эффективности при ХСН и других ИАПФ: рамиприла, квинаприла, спираприла. В связи с типичными побочными эффектами ИАПФ (ухудшение функции почек, симптомная гипотензия, сухой кашель, ангионевротический отек) при их назначении больным пожилого и старческого возраста

следует проявлять особую осторожность: не допускать чрезмерного диуреза перед началом лечения, давать первую дозу вечером, начинать лечение с малых доз и осуществлять медленную титрацию, контролировать уровень калия и креатинина в крови, избегать назначения НПВП. Среди ИАПФ следует особо отметить периндоприл, который, согласно результатам исследования PEP-SHF [12], доказал свою клиническую эффективность в отношении уменьшения количества госпитализаций, снижения функционального класса ХСН и улучшения диастолической функции именно у пожилых больных с СНсФВ. Другим препаратом этой группы, часто используемым для лечения больных с ХСН старшей возрастной группы со сниженной фильтрационной функцией почек, является фозиноприл — препарат с двойным путем выведения из организма.

АРА не уступают по клинической эффективности ИАПФ, однако обладают меньшим количеством побочных эффектов и могут назначаться при непереносимости ИАПФ. Они обладают вазодилатирующим эффектом и снижают уровень артериального давления, уменьшают прогрессирование гипертрофии и фиброза миокарда, снижают активность САС и обладают нефропротективным действием. При ХСН наиболее доказанной считается эффективность таких препаратов этой группы, как лозартан, валсартан и кандесартан [3], меньше данных имеется в отношении телмисартана и эпросартана. Наибольшая доказательная база имеется в отношении кандесартана, изучению эффективности которого при ХСН была посвящена программа SHARM, включавшая более семи тысяч обследованных, в том числе более трех тысяч пациентов с сохраненной систолической функцией [20]. При анализе результатов этого исследования было отмечено достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, а также нефатальных сердечно-сосудистых осложнений и частоты госпитализаций по поводу ХСН. Следует заметить, что в подгруппе пациентов с СНсФВ достоверных различий по сердечно-сосудистой смертности в сравнении с плацебо выявлено не было, однако по всем параметрам, отражающим качество жизни (частота инфаркта миокарда и инсульта, число госпитализаций и реваскуляризации миокарда), были отмечены существенные положительные результаты. Кроме того, в ряде исследований показано положительное влияние кандесартана на риск развития сахарного диабета, отме-

чено его нефропротективное действие и доказана его высокая эффективность именно у пациентов старше 70 лет. Метаанализ 2014 года показал, что кандесартан превосходит другие АРА в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений [25]. Все это делает кандесартан препаратом выбора для лечения больных ХСН пожилого и старческого возраста.

БАБ при длительном применении у больных с ХСН уменьшают дисфункцию и гипертрофию кардиомиоцитов, повышают плотность и аффинность бета-адренорецепторов, что ведет к улучшению сократительной способности миокарда и его диастолической функции. Эти препараты ограничивают развитие гипертрофии миокарда, уменьшают выраженность ишемии и частоты аритмий, оказывают антифибрилляторное действие, с которым, очевидно, и следует связывать столь выраженное положительное влияние БАБ на продолжительность жизни больных с ХСН. К числу БАБ с доказанной эффективностью при ХСН относятся метопролол с медленным высвобождением (метопролола сукцинат), бисопролол, карведилол и небиволол [3]. Считается, что БАБ нужно назначать всем больным с ХСН, не имеющим очевидных противопоказаний (декомпенсированная бронхиальная астма и ХОБЛ, симптомная брадикардия и гипотония, атриовентрикулярная блокада II–III степени, тяжелые облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей). Следует отметить, что сахарный диабет 2-го типа не является противопоказанием к лечению БАБ. В связи с хорошо известной двухфазностью терапевтического эффекта БАБ, то есть с возможным клиническим ухудшением в начале терапии, связанным с отрицательным инотропным эффектом этих препаратов, стартовая доза БАБ должна составлять 1/8 терапевтической дозы с последующим медленным (раз в 2 недели) повышением до целевых терапевтических дозировок: ЧСС в покое менее 70 в минуту [5]. Было показано, что наиболее низкая смертность при лечении БАБ наблюдалась у пожилых пациентов, ЧСС в покое у которых достигала 55–64 в мин [22].

В лечении ХСН у пожилых больных особое место занимает небиволол. В исследовании SENIORS [17] было показано его положительное влияние на смертность и частоту госпитализаций именно у больных ХСН старшей возрастной группы как со сниженной, так и с сохраненной систолической функцией, что делает его препаратом выбора для лечения ХСН в этой группе пациентов.

В случае недостаточной эффективности БАБ или при наличии противопоказаний к их назначению в лечении больных ХСН пожилого возраста может использоваться ингибитор IF-каналов ивабрадин, способный уменьшать ЧСС на фоне синусового ритма [3, 10].

АМКР (спиронолактон и эплеренон) начали широко использоваться в лечении больных ХСН со сниженной систолической функцией с момента опубликования результатов исследования RALES, в котором спиронолактон, назначавшийся в дополнение к оптимальной терапии ИАПФ и БАБ, продемонстрировал снижение риска смерти у больных с «классической» ХСН на 27% [31]. Это было первым обоснованием целесообразности сочетания трех нейрогормональных модуляторов (ИАПФ+БАБ+АМКР) для лечения больных ХСН с низкой ФВ. Исследования EPHEsus [30] и EMPHASIS-HF [38] убедительно продемонстрировали эффективность нового АМКР эплеренона в лечении таких больных, его положительное влияние на сердечно-сосудистую (–37%) и общую (–24%) смертность, а также частоту госпитализаций из-за обострений ХСН. Значимым побочным эффектом АМКР, так же как и для ИАПФ, и АРА, является гиперкалиемия, в связи с чем при лечении этими препаратами необходим тщательный многократный лабораторный контроль калия и креатинина крови и коррекция дозы препаратов при повышении их значений; в случае же увеличения концентрации калия до 6,0 ммоль/л АМКР должны быть отменены.

Предпринимаются попытки оценить эффективность АМКР в лечении больных с ХСН с сохраненной систолической функцией. В исследованиях RAAM-PEF (эплеренон) и ALDO-DHF (спиронолактон) было показано, что эти препараты достоверно улучшают диастолическую функцию по данным эхокардиографии и значимо снижают маркеры обмена коллагена в крови, однако влияние на смертность, частоту госпитализаций и толерантность к физической нагрузке доказано не было [13, 16]. Таким образом, клиническая эффективность применения АМКР у пожилых больных с СНсФВ остается на сегодня недоказанной и требует дополнительных обоснований [3, 10].

Диуретики являются обязательным компонентом медикаментозной терапии ХСН при наличии признаков гиперволемии и застойных явлений в кругах кровообращения. Они назначаются в комбинации с ИАПФ, АРА,

БАБ, АМКР и играют важную роль в достижении и поддержании эуволемии [3, 5]. В период декомпенсации ХСН проводится активная диуретическая терапия, часто комбинированная (с одновременным назначением нескольких петлевых диуретиков: фуросемида, торасемида, этакриновой кислоты) с 2–3-кратным приемом препарата в течение дня. В периоде компенсации назначается ежедневная поддерживающая диуретическая терапия в низких дозах, минимально необходимых для достижения и поддержания эуволемии [10]. Торасемид в меньшей степени, чем другие диуретики, влияет на уровень глюкозы и калия в крови, а также уменьшает миокардиальный фиброз, что делает его препаратом выбора для длительного применения у больных ХСН старшей возрастной группы, имеющих сопутствующие заболевания.

Новым достижением в лечении ХСН стало применение АРНИ — **ингибитора неприлизина сакубитрила**, который в составе единого надмолекулярного комплекса с валсартаном изучался в масштабном клиническом исследовании PARADIGM-HF, включавшем 8442 больных с ХСН [27]. Этот препарат реализует принципиально новый подход к лечению ХСН, повышая активность системы НУП, противостоящей САС и РААС. В ходе исследования была продемонстрирована высокая эффективность нового препарата в отношении снижения сердечно-сосудистой (на 20% в течение 3 лет наблюдений) и общей (на 16%) смертности, а также частоты госпитализаций по поводу ХСН с низкой ФВ (на 21%). Из числа побочных эффектов этого препарата следует отметить симптомную гипотензию, повышение уровня калия и креатинина в крови и ангионевротический отек. Частота отмены препарата в связи с побочными эффектами составила 10,7%, что было несколько ниже, чем в группе сравнения — у пациентов, получавших эналаприл (12,3%).

У значительного числа пациентов на фоне лечения АРНИ удавалось существенно снизить дозу или полностью отменить диуретики, а при сопутствующем СД — улучшить контроль уровня гликированного гемоглобина и уменьшить прием пероральных сахароснижающих препаратов. Все это позволило авторам российских Клинических рекомендаций по ХСН 2018 года рассматривать АРНИ как вариант стартовой терапии, превосходящий по эффективности ИАПФ и АРА, у пациентов с ХСН II–III ФК и систолической дисфункцией, а также рекомендовать перевод таких пациентов, нуждающихся

в интенсификации диуретической терапии, с традиционных блокаторов РААС на АРНИ [3].

В плацебо-контролируемых исследованиях PARAMOUNT, PARAGON и PARALLAX была предпринята попытка оценить клиническую эффективность комплекса сакубитрил/валсартан у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ. Было показано, что применение препарата в этой группе пациентов способствует существенному снижению концентрации NTproBNP в крови и ФК сердечной недостаточности, уменьшению выраженности нарушений диастолической функции миокарда и степени дилатации левого предсердия, а также клиническому улучшению — преимущественно у пациенток женского пола. Однако прямых доказательств того, что АРНИ улучшает прогноз больных СНсФВ, пока получено не было [15, 37].

Сердечные гликозиды на протяжении двух столетий широко использовались в лечении больных с сердечной недостаточностью, однако в настоящее время их терапевтическая ниша существенно сузилась вследствие высокой частоты побочных эффектов и появления современных, более эффективных и безопасных лекарств. На сегодня практически значимым остается, по сути, единственный препарат этого класса — дигоксин, который обычно назначается внутрь (реже — внутривенно) в небольшой дозе — 0,125–0,25 мг/сут. Основным показанием к назначению дигоксина является ХСН на фоне тахисистолической ФП: в комплексе с БАБ он в этой ситуации обеспечивает урежение ЧСС до целевых значений, а стало быть — удлинение диастолы и нормализацию сердечного выброса и, на фоне улучшения системной гемодинамики, увеличение диуреза, что способствует уменьшению проявлений ХСН. В случае сохранения синусового ритма дигоксин может быть назначен при снижении ФВ < 25% и выраженной дилатации желудочков [3, 10]. Показано, что дигоксин, уменьшая тяжесть клинических проявлений ХСН и снижая вероятность госпитализаций пациентов, не оказывает положительного влияния на прогноз, а возможно даже ухудшает выживаемость пациентов за счет провоцирования жизнеугрожающих желудочковых аритмий. В связи с этим даже при осторожном его использовании желательно мониторировать его концентрацию в крови, регулярно проводить суточное мониторирование ЭКГ, а также отказаться от его применения у пациентов с нарушениями функции почек [6, 10].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В лечении ХСН у пожилых пациентов определенное место занимают препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омакор), антикоагулянты, статины, периферические вазодилататоры, негликозидные инотропные препараты [3, 6]. Особую значимость в терапии ХСН у пожилых пациентов занимают препараты, воздействующие на энергетический метаболизм миокарда, среди которых следует особо отметить убихинон (коэнзим Q10), активизирующий митохондриальную дыхательную цепь, увеличивающий образование АТФ, обладающий антиоксидантными свойствами и триметазидин — миокардиальный цитопротектор, метаболический эффект которого связан с активацией аэробного гликолиза вследствие блокады 3-кетоацил-КоА-тиолазы — ключевого фермента бета-окисления ЖК. Уменьшая проявления «метаболического ремоделирования», триметазидин, применяемый в комплексе с классическими препаратами для лечения ИБС и ХСН, существенно облегчает клиническую тяжесть стенокардии и сердечной недостаточности, достоверно повышает толерантность к физической нагрузке, позволяет значительно снизить дозы одновременно назначаемых медикаментов, уменьшая тем самым выраженность их побочных эффектов [19, 21]. В ряде исследований и метаанализов, выполненных в последние годы, было доказано положительное влияние триметазидина не только на клиническую симптоматику, но и на прогноз и продолжительность жизни пациентов с ХСН как ишемической, так и неишемической природы [18, 19, 39]. Это послужило основанием для включения триметазидина в число препаратов, используемых в комплексной терапии сердечной недостаточности, упоминаемых в Рекомендациях Европейского общества кардиологов [32] и Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [3].

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Новым словом в лечении ХСН стало использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозина, канаглифлозина, эмпаглифлозина) у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Эти препараты, нарушая реабсорбцию

глюкозы в проксимальных канальцах, способствуют ее выведению с мочой и осмотическому диурезу, а, стало быть, не только снижают уровень гликемии, но и уменьшают массу тела (на 2–4 кг), снижают АД, уменьшают выраженность застойных проявлений. В ряде многоцентровых исследований было показано, что эти лекарственные средства уменьшают риск развития ХСН у больных сахарным диабетом 2-го типа, а также существенно снижают частоту и тяжесть обострений уже существующей ХСН, на 51% снижают риск смерти, в том числе от сердечно-сосудистых причин [14, 37]. Согласно данным новейших исследований DAPA-CKD [28] и EMPEROR-Reduced [29] препараты этой группы показали значимое улучшение прогноза у пациентов с ХСН вне зависимости от наличия у них сахарного диабета, что послужило основанием к определению ХСН как отдельного самостоятельного показания к их назначению.

Новые достижения в лечении ХСН с сопутствующим сахарным диабетом и ожирением могут быть связаны с использованием агонистов глюкагоноподобного пептида (семаглутида и лираглутида), показавших в больших когортных исследованиях значительное снижение смертности [26]. Еще одним перспективным направлением в терапии ХСН представляется использование противовоспалительных и антифибротических препаратов: пирфенидона, микроРНК, ингибиторов цитокинов [37], изучение эффективности которых только начинается.

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Ряд лекарственных средств способны существенно ухудшить клинические проявления и прогноз ХСН, в связи с чем у таких пациентов они должны использоваться с большой осторожностью [6, 10, 37]. К их числу относятся следующие препараты:

- нестероидные противовоспалительные препараты (снижают эффективность ИАПФ и диуретиков, способствуют задержке жидкости);
- глюкокортикостероиды (могут использоваться лишь при выраженной гипотензии и отеках — с целью облегчения назначения ИАПФ, диуретиков и БАБ);
- трициклические антидепрессанты, антиаритмические препараты I класса (повышают риск жизнеугрожающих аритмий);

- некоторые блокаторы медленных кальциевых каналов: верапамил, дилтиазем (снижают сократимость миокарда), нифедипин (вызывает компенсаторную гиперактивацию САС в ответ на быстрый вазодилатирующий эффект);
- глитазоны;
- дронедазон и антиаритмические препараты I класса (повышают риск сердечно-сосудистых осложнений, фатальных аритмий);
- моксонидин;
- альфа-адреноблокаторы (способствуют нейрогормональной активации, задерживают воду).

Высокая распространенность СНсФВ среди пациентов пожилого возраста создает определенные проблемы в выработке тактики медикаментозной терапии: ведь большая часть клинических рекомендаций по лечению ХСН основывается на данных многоцентровых исследований, изучавших больных «классической» ХСН со сниженной систолической функцией [10, 15]. На практике в лечении таких больных используются те же группы препаратов, что и при ХСН с низкой ФВ: ИАПФ, АРА, БАБ, диуретики и др. Они применяются в первую очередь как средства для лечения основного заболевания, являющегося причиной ХСН: АГ, ИБС, нарушений ритма, пороков, ГКМП и т.д. Для некоторых препаратов (АМКР, верапамил, дилтиазем, АРНИ) было показано положительное влияние на диастолическую функцию миокарда (по данным ЭхоКГ) и состояние обмена коллагена (как фактора прогрессирования миокардиального фиброза), что делает их применение в этой группе пациентов патогенетически обоснованным [9, 15].

Выбор тех или иных препаратов для лечения ХСН с сохраненной ФВ рекомендуется производить в соответствии с «фенотипом» СНсФВ, определяемым этиологией и клинической симптоматикой ХСН. Так, при АГ приоритет отдается препаратам, воздействующим на РААС и БАБ, в случае ишемической природы ХСН наряду с модификацией образа жизни следует рекомендовать БАБ, блокаторы натриевых каналов, нитраты, при выраженном миокардиальном фиброзе (рестриктивной кардиомиопатии) — АМКР, при сопутствующей хронической болезни почек — ИАПФ и АРА, обладающие нефропротективными свойствами, при сахарном диабете — метформин и другие сахароснижающие препараты (включая ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа), при сопутствующей легочной

гипертензии — БАБ, нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа [9, 37].

Следует, однако, еще раз отметить, что в проводившихся многоцентровых исследованиях у больных СНсФВ ни для одной из изучавшихся групп препаратов пока не удалось получить данные о положительном влиянии на прогноз и продолжительность жизни, хотя и были выявлены благоприятные эффекты медикаментозной терапии на качество жизни, физическую работоспособность пациентов, частоту декомпенсаций и госпитализаций по поводу ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ХСН у лиц пожилого и старческого возраста остается важнейшей медико-социальной проблемой.
- Преобладающим вариантом ХСН в старшей возрастной группе является СНсФВ, характеризующаяся большим разнообразием этиологической природы и клинических фенотипов заболевания.
- Доказательная база для известных препаратов, используемых в лечении СНсФВ у больных старшей возрастной группы, на данный момент недостаточна.
- Разработка перспективных алгоритмов терапии ХСН у пожилых людей связана с внедрением принципиально новых лекарственных средств и проведением дополнительных крупномасштабных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зотов Д.Д., Громова А.В. Современные методы функциональной диагностики в кардиологии. СПб. Фолиант; 2002.
2. Зотов Д., Сизов А., Дзеранова Н. Миокардиальная цитопротекция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старшей возрастной группы. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1(1): 20–9.
3. Мареев В.Ю. и др. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение (Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ). Кардиология. 2018; 58(S6): 8–164.
4. Маталыгина О. Питание — кишечная микробиота — сердечно-сосудистые заболевания. Новое измерение. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 271–6.
5. Ситникова М.Ю. и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста. Сердечная недостаточность. 2005; 2: 85–7.
6. Ситникова М.Ю. и др. Современные принципы диагностики и лечения сердечной недостаточности. СПб. «Инфо-ра»; 2018.
7. Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА — ХСН. Сердечная Недостаточность. 2006; 7–3 (37): 112–5.
8. Шлойдо Е.А., Пятриченко И.А., Зверева В.В. и др. Эндovasкулярные методы лечения у пациента с сочетанной патологией. Педиатр. 2015; 6(3): 123–8. DOI: 10.17816/PED63123-128
9. Beltrami M., Fumagalli C. Heart failure with preserved ejection fraction in elderly. From pathophysiology to treatment: An unresolved problem. Monaldi Archives for Chest Disease. 2019; 89(2): 11–4.
10. Berliner D., Bauersachs J. Drug treatment of heart failure in the elderly. Herz. 2018; 43(3): 207–13.
11. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999; 353(9146): 9–13.
12. Cleland J.G.F. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. European Heart Journal. 2006; 27: 2338–48.
13. Deswal A. et al. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). Journal of Cardiac Failure. 2011; 17(8): 634–42.
14. DeVore A.D. et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Insights from the relax trial. European Journal of Heart Failure. 2017; 19: 893–900.
15. Duque E.R., Briasoulis A., Alvarez Duque P.A. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach. Journal of Geriatric Cardiology. 2019; 16(5): 421–8.
16. Edelmann F. et al. Rationale and design of the ‘aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure’ trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). European Journal of Heart Failure. 2010; 12: 874–82.
17. Flather M.D. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). European Heart Journal. 2005; 26(3): 215–25.
18. Gao D. et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Heart. 2011; 97: 278–86.
19. Grajek S., Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mor-

- tality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*. 2015; 131: 22–9.
20. Granger C.B. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM — Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362 (9386): 772–6.
 21. Guarini G. Trimetazidine and Other Metabolic Modifiers. *European Cardiology Review*. 2018; 13(2): 104–11.
 22. Dünge H.D. et al. Heart rate following short-term beta-blocker titration predicts all-cause mortality in elderly chronic heart failure patients: insights from the CIBIS-ELD trial. *European Journal of Heart Failure*. 2014; 16(8): 907–14.
 23. Imazio M. et al. Management of heart failure in elderly people. *International Journal of Clinical Practice*. 2008; 62(2): 270–80.
 24. Kemp C.D., Conte J.V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012; 21: 365–71.
 25. Lin J.W. et al. Examining the Association of Olmesartan and Other Angiotensin Receptor Blockers With Overall and Cause-Specific Mortality. *Hypertension*. 2014; 63(5): 968–76.
 26. Marso S.P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 375(19): 1834–44.
 27. McMurray J.J.V. et al. Angiotensin — neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 371: 993–1004.
 28. McMurray J.J.V. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2019; 381(21): 1995–2008.
 29. Packer M. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 383(15): 1413–24.
 30. Pitt B. et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction $\leq 30\%$. *European Journal of Heart Failure*. 2006; 8(3): 295–301.
 31. Pitt B. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 341(10): 709–17.
 32. Ponikowski P. et al. ESC Recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 141(1): 7–81.
 33. Robin A.P. et al. Heart failure in older patients. *British Journal of Cardiology*. 2006; 13(4): 257–66.
 34. SOLVD Investigators et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1991; 325(5): 293–302.
 35. Steggall A., Mordi I.R., Lang Ch.C. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Heart Failure. *Diseases*. 2017; 5(14): 1–18.
 36. Vanderpool R.R. et al. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiology*. 2018; 3(4): 298–306.
 37. Wintrich J. et al. Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future. *Clinical Research in Cardiology*. 2020; 109(9): 1079–98.
 38. Zannad F. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(1): 11–21.
 39. Zhou X., Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLOS ONE*. 2014; 9(5): e94660.

REFERENCES

1. Zotov D.D., Grotova A.V. *Sovremennyye metody funktsional'noy diagnostiki v kardiologii* [Modern methods of functional diagnostics in cardiology]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ., 2002. (in Russian)
2. Zotov D., Sizov A., Dzeranova N. *Miokardial'naya citoprotekciya v lechenii serdechno-sosudistyyh zabolevaniy u pacientov starshej vozrastnoj gruppy* [Myocardial cytoprotection in the treatment of cardiovascular diseases in patients of the older age group]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2019; 1(1): 20–9 (in Russian)
3. Mareev V.Yu. i dr. *Serdechnaya nedostatochnost': hronicheskaya (HSN) i ostraya dekompenirovannaya (ODSN)*. [Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF)]. *Diagnostika, profilaktika i lechenie (Klinicheskie rekomendacii OSSN — RKO — RN MOT) Kardiologiya*. 2018; 58(S6): 8–164. (in Russian)
4. Matalygina O. *Pitanie — kishhechnaya mikrobiota — serdechno-sosudistyye zabolevaniya*. [Nutrition-intestinal microbiota-cardiovascular diseases]. *Novoe izmerenie Medicina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 271–6. (in Russian)
5. Sitnikova M.Yu. i dr. *Osobennosti kliniki, diagnostiki i prognoza hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u gospitalizirovannyh pacientov starcheskogo vozrasta*. [Features of the clinic, diagnosis and prognosis of chronic heart failure in hospitalized elderly patients]. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2005; 2: 85–7. (in Russian)
6. Sitnikova M.Yu. i dr. *Sovremennyye principy diagnostiki i lecheniya serdechnoy nedostatochnosti* [Modern principles of diagnosis and treatment of heart failure]. Sankt-Peterburg: Info-ra Publ., 2018. (in Russian)
7. Fomin I.V. i dr. *Rasprostranennost' hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Evropejskoj chasti Rossi-*

- jskoj Federacii — dannye EPOHA — HSN [The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation — data from the EPOCH-CHF]. *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2006; 7–3 (37): 112–5. (in Russian)
8. Shlojdo E.A., Pyaterichenko I.A., Zvereva V.V. i dr. Endovaskulyarnye metody lecheniya u pacienta s sochetannoj patologiej [Endovascular methods of treatment in a patient with a combined pathology]. *Pediatr.* 2015; 6(3): 123–8. DOI: 10.17816/PED63123-128 (in Russian)
 9. Beltrami M., Fumagalli C. Heart failure with preserved ejection fraction in elderly. From pathophysiology to treatment: An unresolved problem. *Monaldi Archives for Chest Disease.* 2019; 89(2): 11–4.
 10. Berliner D., Bauersachs J. Drug treatment of heart failure in the elderly. *Herz.* 2018; 43(3): 207–13.
 11. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999; 353(9146): 9–13.
 12. Cleland J.G.F. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European Heart Journal.* 2006; 27: 2338–48.
 13. Deswal A. et al. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). *Journal of Cardiac Failure.* 2011; 17(8): 634–42.
 14. DeVore A.D. et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Insights from the relax trial. *European Journal of Heart Failure.* 2017; 19: 893–900.
 15. Duque E.R., Briasoulis A., Alvarez Duque P.A. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach. *Journal of Geriatric Cardiology.* 2019; 16(5): 421–8.
 16. Edelmann F. et al. Rationale and design of the ‘aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure’ trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *European Journal of Heart Failure.* 2010; 12: 874–82.
 17. Flather M.D. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European Heart Journal.* 2005; 26(3): 215–25.
 18. Gao D. et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011; 97: 278–86.
 19. Grajek S., Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology.* 2015; 131: 22–9.
 20. Granger C.B. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM — Alternative trial. *Lancet.* 2003; 362 (9386): 772–6.
 21. Guarini G. Trimetazidine and Other Metabolic Modifiers. *European Cardiology Review.* 2018; 13(2): 104–11.
 22. Düngen H.D. et al. Heart rate following short-term beta-blocker titration predicts all-cause mortality in elderly chronic heart failure patients: insights from the CIBIS-ELD trial. *European Journal of Heart Failure.* 2014; 16(8): 907–14.
 23. Imazio M. et al. Management of heart failure in elderly people. *International Journal of Clinical Practice.* 2008; 62(2): 270–80.
 24. Kemp C.D., Conte J.V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology.* 2012; 21: 365–71.
 25. Lin J.W. et al. Examining the Association of Olmesartan and Other Angiotensin Receptor Blockers With Overall and Cause-Specific Mortality. *Hypertension.* 2014; 63(5): 968–76.
 26. Marso S.P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine.* 2016; 375(19): 1834–44.
 27. McMurray J.J.V. et al. Angiotensin — neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England Journal of Medicine.* 2014; 371: 993–1004.
 28. McMurray J.J.V. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine.* 2019; 381(21): 1995–2008.
 29. Packer M. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England Journal of Medicine.* 2020; 383(15): 1413–24.
 30. Pitt B. et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEsus patients with baseline left ventricular ejection fraction $\leq 30\%$. *European Journal of Heart Failure.* 2006; 8(3): 295–301.
 31. Pitt B. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.* *The New England Journal of Medicine.* 1999; 341(10): 709–17.
 32. Ponikowski P. et al. ESC Recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; 141(1): 7–81.
 33. Robin A.P. et al. Heart failure in older patients. *British Journal of Cardiology.* 2006; 13(4): 257–66.
 34. SOLVD Investigators et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine.* 1991; 325(5): 293–302.
 35. Steggall A., Mordi I.R., Lang Ch.C. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in

- the Treatment of Heart Failure. *Diseases*. 2017; 5(14): 1–18.
36. Vanderpool R.R. et al. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiology*. 2018; 3(4): 298–306.
37. Wintrich J. et al. Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future. *Clinical Research in Cardiology*. 2020; 109(9): 1079–98.
38. Zannad F. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(1): 11–21.
39. Zhou X., Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLOS ONE*. 2014; 9(5): e94660.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И РИСКИ РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПОЖИЛЫХ И СТАРЫХ ЛЮДЕЙ

© *Лидия Павловна Хорошинина, Виктор Николаевич Федорец*

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

Контактная информация: Лидия Павловна Хорошинина — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: solt54@mail.ru

Поступила: 27.01.2021

Одобрена: 21.08.2021

Принята к печати: 23.09.2021

РЕЗЮМЕ. В статье приводится обзор литературы, свидетельствующей об особенностях липидного обмена и рисках развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей старших возрастных групп. Факторы традиционного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых и старых людей в геронтологии называют «профилактическим парадоксом», поскольку эти факторы не влияют на увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в данной группе людей. У большинства старых людей (75–89 лет), даже при наличии у них полиморбидности, остается в пределах нормальных значений ряд биохимических показателей. У долгожителей (90 лет и старше) уровень общего холестерина, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, фибриногена и других параметров отличаются от таковых у людей других возрастных групп. Течение, развитие осложнений и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний во многом определяется возрастом, полом, параметрами липидного спектра у гериатрических пациентов. Среди 100-летних людей гиперфибриногенемия коррелировала с долголетием и относительно хорошим здоровьем этих людей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение и обмен липидов; риск сердечно-сосудистых заболеваний при старении; профилактический парадокс; обмен липидов у мужчин при старении; обмен липидов у женщин при старении.

SOME FEATURES OF THE LIPID SPECTRUM AND THE RISK OF DEVELOPING OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE ELDERLY AND OLD PEOPLE

© *Lidiya P. Khoroshinina, Victor N. Fedorets*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Lidiya P. Khoroshinina — Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: solt54@mail.ru

Received: 27.01.2021

Revised: 21.08.2021

Accepted: 23.09.2021

SUMMARY. The article provides a review of the literature, indicating the features of lipid metabolism and the risk of developing cardiovascular diseases in people of older age groups. The traditional risk factors for cardiovascular diseases in residential and old people in gerontology are called “preventive paradox”, since these factors do not affect the increase in mortality from cardiovascular diseases in this group of people. For most old people (75–89 years old), even if they have polymorbidity, a number of biochemical parameters remain within the normal range. For long-livers (90 years and older), the level of total cholesterol, uric acid, urea, creatinine, fibrinogen and other parameters differ from those in people of other age groups. The course, development of complications and the prognosis of cardiovascular diseases is largely determined by age, gender, lipid spectrum in geriatric patients. Among 100-year-old people, hyperfibrinogenemia correlated with the longevity and relatively good health of these people.

KEY WORDS: aging and lipid metabolism, the risk of cardiovascular diseases during aging, a prophylactic paradox, lipid metabolism in men during aging, lipid metabolism in women during aging.

ВВЕДЕНИЕ

В геронтологии существует точка зрения [24], согласно которой старение не может быть следствием отбора эволюции, так как отбор не способствует выживаемости индивида; старение рассматривается не только как побочный продукт процессов обмена, поддерживающий нормальное функционирование физиологических функций и/или предотвращение накопления вредных мутаций, но и как стоимостный эквивалент, который придется заплатить организму за возможность размножения, причем в ущерб гомеостазу. К типичным признакам старения, связанным с метаболизмом, относят снижение уровня энергообеспечения, изменение всех регуляторных процессов (эндокринных, нервных и др.), снижение числа альвеол, нефронов, гепатоцитов, нервных и мышечных клеток и других структурных единиц, атрофию органов и тканей, новые регуляторные взаимодействия органов и систем [5]. В организме функционируют регуляторы активности гем- и цинк-содержащих ферментов (карбоангидразы в первую очередь), которые способны «переключать» активность данных ферментов с роста организма на его старение [1, 3, 4].

Старение человека сопровождается изменением уровня свободных жирных кислот в крови, что является следствием нарушенного гомеостаза субстратов энергии [11]. В процессе старения человека уменьшается количество мышечной массы, но увеличивается общая масса жира за счет его накопления в нежировых тканях. Накопление липидов — это общебиологическое явление, первоначально возникшее как адаптация к голодным периодам в жизни организма и, соответственно, неизбежно возникшему дефициту азотсодержащих нутриентов; а затем процесс накопления жировой ткани превратился в резерв, который был необходим для возобновления клеточных делений [10]. В условиях адаптации организма к измененному уровню свободных жирных кислот возникает аккумуляция жирных кислот в клетках нежировых тканей [11], и этот процесс имеет разные патофизиологические механизмы, приводящие к различным типам нарушения обмена липидов, а также к нормализации уровня триглицеридов и общего холестерина

в сыворотке крови. Нарушенные соотношения липидных фракций, как известно, могут быть атерогенными и антиатерогенными, первые преобладают у мужчин, вторые — у женщин, но в процессе старения эти половые отличия сглаживаются [17]. Неблагоприятный вариант возникает в случае развития гиперинсулинемии, сахарного диабета второго типа, сочетающихся с увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови, что может быть обусловлено повышенной аккумуляцией жирных кислот в мышечной ткани или функциональной недостаточностью жировой ткани. Полученные различия в характере распределения энергетических субстратов глюкозы и жирных кислот в группе мужчин и женщин объясняются различными особенностями старения мужских и женских организмов, а также временем возникновения возрастзависимых заболеваний [7, 12]. У стареющих мужчин чаще, чем у стареющих женщин, возникают повышенные уровни триглицеридов в сыворотке крови и ранняя манифестация гиперинсулинемии и сахарного диабета второго типа, чаще отмечается более высокая летальность. У стареющих женщин возрастные изменения липидного обмена в большей степени ассоциированы с метаболизмом холестерина, поэтому клинические проявления метаболического синдрома у таких людей проявляются менее выраженно.

Возрастные нарушения гормональной регуляции у стареющих мужчин приводят к значительному снижению уровня тестостерона, повышению уровня эстрадиола и прогестерона. У женщин возрастные изменения гормональной регуляции вызывают снижение уровня эстрадиола и прогестерона, и поэтому после наступления менопаузы спектр липопротеинов плазмы крови изменяется в сторону большей атерогенности [11, 12].

С возрастом снижается клиренс в печени, поэтому все пищевые липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) успевают превратиться в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), которые остаются циркулировать в кровотоке. У здоровых людей лишь половина ЛПОНП превращается в ЛПНП, у людей с гиперхолестеринемией нарастает концентрация и время пребывания в плазме крови ЛПНП, увеличивается количество частиц ЛПНП, фильтрующихся в интиму артерий, где часть ЛПНП подвергается окислению и

преобразованию в модифицированные частицы (м-ЛПНП). Некоторые м-ЛПНП вызывают образование новых антигенов и стимулируют их представление макрофагами [21, 23], что провоцирует воспаление и дальнейшее прогрессирование атеросклероза, т.е. в развитии и степени выраженности атеросклероза играют роль половые гормоны, изменение скорости клиренса и обмена липопротеидов в печени, цитокинов и интегринов, продукция которых увеличивается в печени с возрастом. При старении человека в его печени снижается скорость реакций окисления, происходит усиление перекисного окисления липидов, отмечаются активации систем цитокинов. Большинство из этих процессов индуцируют значительную часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклерозе [8, 13, 28].

ДААННЫЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами было обследовано 219 пациентов с диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС), не имеющих выраженного ожирения, сахарного диабета, без декомпенсированных соматических заболеваний или состояний, без онкологических болезней, без поражения печени вирусной, лекарственной или алкогольной природы [18]. Средний возраст пациентов был $72,3 \pm 1,3$ года. Группа разделялась на две подгруппы пациентов: одна — с ИБС и жировым перерождением печени, вторая — с ИБС и без жирового перерождения печени. Диагноз ИБС верифицировался с помощью коронароангиографии, диагноз жировой дегенерации печени — при ультразвуковом исследовании печени. Вне зависимости от пола и возраста у обследованных гериатрических больных с ИБС в 86% случаев отмечалось жировое перерождение печени различной степени выраженности, сниженный средний уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и нормальный средний уровень тощаковой глюкозы; не было выявлено корреляционной связи между параметрами липидного спектра и возрастом, полом, а также индексом массы тела. У женщин, имеющих ИБС и жировое перерождение печени, был выявлен достоверно более высокий средний уровень общего холестерина ($5,95 \pm 0,38$ ммоль/л, при норме лаборатории до 5,2 ммоль/л) по сравнению с аналогичным показателем в соответствующей подгруппе мужчин ($5,46 \pm 0,26$ ммоль/л). В той же подгруппе женщин отмечен достоверно более высокий средний уровень ЛПВП ($1,45 \pm 0,12$ ммоль/л) по сравнению с анало-

гичным показателем в подгруппе мужчин с жировым перерождением печени и ИБС ($1,24 \pm 0,09$ ммоль/л), что больше нижней границы и ниже верхней границы нормы как у мужчин, так и у женщин.

В настоящее время опубликованы неоднозначные, во многом противоречивые научные данные по изучению особенностей липидного спектра у больных пожилого возраста, находящихся в условиях эмоционального стресса и имеющих ИБС, различные психологические особенности и поведенческие типы личности. В этой связи представляет интерес изучение взаимосвязи между психометрическими константами у пожилых людей и течением у них ИБС, состоянием коронарных артерий, показателями липидного обмена. Данные нашего исследования [14] свидетельствовали, что в условиях эмоционального стресса, например в ожидании операции коронарного шунтирования, для больных пожилого возраста с ИБС и поведенческим типом А характерны более выраженные атерогенные нарушения по сравнению с пациентами других поведенческих типов. Лица с поведенческим типом А — это решительные, настроенные на конкуренцию, вербально агрессивные, склонные к злости люди. Они энергичны, амбициозны, чаще, чем другие, готовы к постоянной борьбе с окружающим миром. Их честолюбие, воинственность, конфликтность, раздражительность, склонность к соперничеству и враждебности по отношению к конкурентам, сосуществующие с подчеркнутой вежливостью, нередко вызываются стрессом. Поведение типа А характеризуют постоянная мыслительная активность и психологическая напряженность, отсутствие периодов внутреннего расслабления. Такие люди быстро ходят, едят, энергично жестикулируют, много и быстро говорят, постоянно заняты каким-нибудь делом, практически не отдыхают [16].

Нами выявлены взаимосвязи между структурными компонентами поведенческого типа А, психологическими особенностями у больных с ИБС и отдельными показателями липидного обмена [15]. Высокие концентрации липидов и липопротеидов в сыворотке крови у пациентов с ИБС и поведенческим типом А были, вероятно, обусловлены гиперреактивностью симпатoadrenalовой системы, возникающей в ответ на комплексное воздействие факторов внешней среды [16].

Почти 60 лет назад была установлена положительная связь между уровнем мочевого кислоты и сердечно-сосудистыми заболеваниями. У мужчин-долгожителей уровни мочевого кис-

лоты в крови были выявлены более высокие, чем у женщин-долгожительниц, и эти показатели коррелировали с низким риском развития когнитивных нарушений и увеличением продолжительности жизни [25]. Нами был определен уровень мочевой кислоты у 52 пациентов с верифицированными диагнозами ИБС и жировой дегенерацией печени [20], которая наблюдается в 86% случаев у гериатрических больных с ИБС [18]. Средний возраст обследуемых пациентов был $70,5 \pm 2,9$ года. В группе преобладали люди с атеросклеротическим поражением аорты и коронарных артерий старческого возраста (33 человека против 19 человек в группе пожилых пациентов). У гериатрических больных с ИБС и жировой дегенерацией печени (I–II степени) уровень мочевой кислоты был достоверно выше, чем в группе больных с ИБС, но без жировой дегенерации печени: при I степени жирового гепатоза уровень мочевой кислоты составил $415,0 \pm 43,7$ мкмоль/л против $265,5 \pm 32,7$ мкмоль/л в группе больных с ИБС, но без жировой дегенерации печени; при II степени — $386,7 \pm 37,8$ мкмоль/л против $265,5 \pm 32,7$ мкмоль/л соответственно; при III степени — $386,9 \pm 10,1$ мкмоль/л против $265,5 \pm 32,7$ мкмоль/л соответственно. У больных с ИБС и жировой дегенерацией печени IV степени уровень мочевой кислоты не отличался от такового в группе больных с ИБС, но без жирового перерождения печени ($293,3 \pm 35,9$ мкмоль/л (против $265,5 \pm 32,7$ мкмоль/л).

Е.В. Терешина и соавт. в 2013 году [11] обследовали 1739 пациентов в возрасте 45–100 лет и выявили у них три типа нарушений липидного обмена:

- первый тип: нормальные показатели липидного спектра, большинство пациентов с такими параметрами липидного обмена находилось в группе 90–100-летних;
- второй тип: гиперхолестеринемия, однако это состояние не являлось предиктором повышенной смертности в группе долгожителей, поскольку людей с гиперхолестеринемией было достаточно много в этой возрастной группе;
- третий тип: повышенный уровень триглицеридов в сыворотке крови, и именно в этой группе пациентов отмечались высокие показатели летальности.

К 45 годам жизни нарушения в метаболизме триглицеридов имели 45,2% женщин и 54,5% мужчин; в возрасте после 90 лет у мужчин сочетанная дислипидемия вообще не встре-

чалась, а частота триглицеридемии составляла всего 2,6 [12]. У мужчин 45 лет и старше частота сочетанной дислипидемии снижалась, у женщин подобное снижение начиналось после 75 лет. У людей в возрасте 75 лет и старше частота дислипидемий снижалась с 81 до 36,4%: в 4 раза уменьшалась частота сочетанной дислипидемии и в 2 раза — триглицеридемии. Частота гиперхолестеринемии у мужчин возрастала в период с 60 до 90 лет их жизни, у женщин — снижалась в период с 45 до 75 лет. Частота гиперхолестеринемии у женщин с возрастом снижалась незначительно, у мужчин — практически не изменялась. По мере старения липидный спектр оставался в пределах установленной нормы у 59,3% женщин старше 90 лет, и в 76,3% случаев у мужчин той же возрастной группы [12].

У гериатрических пациентов возраст является фактором, усугубляющим количественные и качественные характеристики атеросклеротических изменений в коронарном кровотоке, а возрастная группа 40–59 лет — особая группа риска с одинаковой вероятностью развития как однососудистых, так двух- и трехсосудистых атеросклеротических изменений коронарных артерий [6].

Нами были изучены особенности стенозирования коронарных артерий у 102 пожилых и старых пациентов с ИБС, госпитализированных на отделения Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн в 2010–2011 гг. [19]. Возраст пациентов был в пределах 60–90 лет, средний возраст в группе составлял $71,1 \pm 2,1$ год. При анализе результатов селективной коронароангиографии установлено, что у пожилых и старых больных с ИБС частота стенозирования коронарных артерий была значительной и составляла $80,4 \pm 2,1\%$. В подавляющем большинстве случаев ($70,6 \pm 3,4\%$) у гериатрических пациентов с ИБС преобладало гемодинамически значимое сужение коронарных артерий (свыше 75%). У пожилых и старых женщин с ИБС имелось меньшее количество пораженных коронарных сосудов и меньшая степень их сужения, чем у пожилых и старых мужчин с ИБС. Как у пожилых, так и у старых больных с ИБС реже стенозировалась промежуточная ветвь левой коронарной артерии ($9,5 \pm 2,4\%$ и $5,1 \pm 1,3\%$ соответственно) и ствол левой коронарной артерии ($24,8 \pm 6,5\%$ и $15,4 \pm 4,3\%$ соответственно). Коллатеральный кровоток отмечался у 1/3 пожилых и старых больных с ИБС вне зависимости от их возраста и пола, но в подгруппе гериатрических пациентов с гемодинамически значимым сужением коронарных артерий кол-

латеральный кровоток регистрировался чаще и выявлялся у каждого второго человека.

Особенностью течения кардиоваскулярных заболеваний у людей 90 лет и старше является их развитие на 7–9-й декаде жизни, возникновение осложнений при развитии острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Была отмечена относительная легкость клинического течения ОИМ и ОНМК, протекавших на фоне нормальных показателей липидов крови и гиперфибриногенемии [2]. Как стало известно, пожилой и старший возраст меняет приоритетность факторов риска развития ИБС, а сочетание факторов риска определяет характер поражения коронарных сосудов, а также результаты биохимических исследований в большей степени, чем один фактор риска сам по себе [6]. В настоящее время стал известен «профилактический парадокс», когда у мужчин в возрасте 60 лет и старше с любыми формами ИБС «традиционные» факторы риска (избыточная масса тела, курение, повышенные уровни общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП) не влияют на увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а прогностически неблагоприятными отмечались лишь низкие уровни холестерина липопротеидов высокой плотности, пониженные уровни АПОА1 и увеличение значения соотношения АПОВ/АПОА1 [9]. У старых людей (75–89 лет) гипохолестеринемия является прогностически неблагоприятным показателем смертности, но не по причине сердечно-сосудистых заболеваний, а например, по причине онкопатологии [27], однако у долгожителей (90 лет и старше) не было обнаружено прямой связи уровня общего холестерина с развитием онкологических заболеваний [2]. Уровни фибриногена и гомоцистеина были одинаково высоки у долгожителей обоих полов [22]. У 100-летних людей выявлялось парадоксальное для их возраста гиперкоагуляционное состояние, которое коррелировало с долголетием и относительно хорошим здоровьем обследуемых [26]. Показано [2], что средний уровень фибриногена у долгожителей-мужчин был достоверно выше, чем у 80–89-летних мужчин; уровень глюкозы в сыворотке крови долгожителей обоих полов был ниже, чем у людей в других возрастных группах, достоверные отличия выявлялись только у мужчин-долгожителей по сравнению с мужчинами 80–89 лет. У старых людей с жировым перерождением печени, но без ожирения и сахарного диабета отмечались нормальные значения уровня глюкозы натощак вне зависимости от половой принадлежности людей [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у большинства старых людей, даже при наличии полиморбидности, остаются в пределах нормальных значений некоторые биохимические показатели, однако у долгожителей (то есть у людей 90 лет и старше), уровень общего холестерина, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, фибриногена и других отличается от показателей, зарегистрированных у людей других возрастных групп. Течение, развитие осложнений и прогноз кардиоваскулярных заболеваний у пожилых и старых людей во многом определяется их возрастом, полом, изменениями липидного спектра и у долгожителей — гиперфибриногенемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. М. ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Алиджанова Х.Г., Кауров Б.А., Артемьева О.В. Долгожительство: социальные, клинические и некоторые метаболические аспекты. Успехи геронтологии. 2010; 23(4): 611–20.
3. Анисимов В.Н., Бордовский Г.А., Финагентов А.В., Шабров А.В. Государственная поддержка граждан старшего поколения: какая гериатрия нужна современной России? Успехи геронтол. 2020; 33(4): 625–45. DOI: 10.34922/АЕ.2020.33.4.002
4. Захарова Л.Б., Ковалева Т.В., Парийская Е.Н. Гериатрия как осмысление новых реалий в российской медицине. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2020; 15(1): 505–13.
5. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Гериатрия: задачи и перспективы. Клиническая геронтология. 2020; 26(1–2): 5–8. DOI: 10.26347/1607-2499202001-02005-008.
6. Ласточкина Л. А., Полтавцева О. В. Геронтология и гериатрия в терапии. Кемерово; 2019.
7. Матальгина О. Питание — кишечная микробиота — сердечно-сосудистые заболевания. Новое измерение. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 271–6.
8. Мякотных В. С. Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности. Успехи геронтол. 2018; 31(1): 55–63.
9. Танцырева И.В. Вклад «традиционных» и новых факторов риска в прогнозировании выживаемости у мужчин в возрасте 60 лет и старше с ишемической болезнью сердца. Автореф. дисс... доктора мед. наук. Тюмень; 2010.
10. Терешина Е.В., Иваненко С.И. Возрастное ожирение — наследие эволюционного прошлого (обзор). Биохимия. 2014; 79(7): 739–52.

11. Терешина Е.В., Плетнева О.П., Юрина Т.М. Метаболические нарушения у лиц пожилого и старческого возраста. Вестник РГМУ. 2013; 1: 18–22.
12. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. Архив внутренней медицины. 2020; 10(6): 414–21. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.
13. Успенский Ю., Фоминых Ю., Наджафова К. и др. Роль липидов сыворотки крови в развитии желчно-каменной болезни. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1(1): 59–71.
14. Федорец В.Н. Состояние липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца различных поведенческих типов. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2003; 1: 193–4.
15. Федорец В.Н., Скоромец А.А. Характеристики липидного метаболизма, гормональных систем и системы вторичного гемостаза больных пожилого возраста различных поведенческих типов с ИБС в условиях эмоционального стресса. Пушковские чтения. Сб. научных работ VI научно-практической геронтологической конференции с международным участием, посвященной памяти Э.С. Пушкиной. СПб.; 2010: 264–6.
16. Федорец В.Н. Ишемическая болезнь сердца у больных пожилого возраста с поведенческим типом А (психосоциальные, клинико-функциональные, лечебно-профилактические аспекты). Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. СПб.; 2011.
17. Хорошинина Л.П., Аниконова Л.И., Анисимов В.Н. и др. Гериатрия. Руководство для врачей. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. М.; 2019.
18. Хорошинина Л.П., Турьева Л. В., Радченко В.Г., Буйнов Л.Г. Особенности липидного спектра у больных пожилого и старческого возраста с ИБС и жировым перерождением печени. Клиническая геронтология. 2014; 20(5,6): 9–14.
19. Хорошинина Л.П., Турьева Л.В., Зайцева Т.Е. и др. Некоторые особенности стенозирования коронарных артерий у пожилых и старых пациентов с ишемической болезнью сердца. Профилактическая и клиническая медицина. 2012; 2(43): 43–7.
20. Хорошинина Л.П., Турьева Л.В., Радченко В.Г. и др. Стеатоз печени, липидный спектр и уровень мочевой кислоты у людей старших возрастных групп с ишемической болезнью сердца. Клиническая геронтология. 2010; 16(11–12): 28–32.
21. Badimon L., Pena E., Arderiu G. et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. Front. Immunol. 2018; 9: 430–7.
22. Bermudez V., Rojas-Quintero J., Velasco M. The quest for immunotherapy in atherosclerosis: CANTOS study, interleukin 1 beta and vascular inflammation. J. Thorac. Dis. 2018; 10: 64–9.
23. Englisch W., Beckers C., Unkauf M. et al. Efficacy of artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. Arzneimittel-Forschung. 2000; 50(3): 260–5. DOI 10.1055/s-0031-1300196.
24. Frisard M.I., Rood J.C., Fang X. et al. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease: are nonagenarians protected? Age. 2009; 31(1): 67–75.
25. Li J., Dong B.-R., Lin P. et al. Association of cognitive function with serum uric acid level among Chinese nonagenarians and centenarians. Exp. Gerontol. 2010; 45(5): 331–5.
26. Mari D., Coppola R., Provenzano R. Hemostasis factors and aging. Exp. Gerontol. 2008; 43: 66–73.
27. Ungvari Z., Tarantini S., Donato A.J. et al. Mechanisms of vascular aging. Circ Res. 2018; 123: 849–67.
28. Zhang P., Wu X., Li G. et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease. Medicine (United States). 2017; 96(14): e6569. DOI: 10.1097/MD.0000000000006569.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii: Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoj diagnostike v 2-h tomah [Medical laboratory technologies: A guide to clinical laboratory diagnostics in 2 volumes]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian)
2. Alidzhanova Kh.G., Kaurov B.A., Artem'eva O.V. Longevity: social, clinical, and some metabolic aspects. [Longevity: social, clinical and some metabolic aspects]. Uspekhigheronologii. 2010; 23(4): 611–20. (in Russian).
3. Anisimov V.N., Bordovskiy G.A., Finagentov A.V., Shabrov A.V. Gosudarstvennaya podderzhka grazhdan starshego pokoleniya: kakaya geriatriya nuzhna sovremennoy Rossii? [State support of citizens of the older generation: what kind of geriatrics is needed in modern Russia?] Uspekhi gerontol. 2020; 33(4): 625–45. DOI: 10.34922/AE.2020.33.4.002/ (in Russian).
4. Zakharova L.B., Kovaleva T.V., Pariyskaya Ye.N. Geriatriya kak osmysleniye novykh realiy v rossiyskoy meditsine. [Geriatrics as an understanding of new realities in Russian medicine]. Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya. 2020; 15(1): 505–13. (in Russian).
5. Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Geriatric care: tasks and prospects. [Geriatrics: tasks and perspectives]. Clin. Gerontol. 2020; 26 (1–2): 5–8. DOI: 10.26347/1607-2499202001-02005-008 (in Russian).
6. Lastochkina L. A., Poltavceva O. V. Gerontologiya i geriatriya v terapii. [Gerontology and geriatrics in therapy]. Kemerovo; 2019. (in Russian).
7. Matalygina O. Pitanie — kishchnaya mikrobiota — serdechno-sosudistye zabolevaniya. Novoe izmerenie [Nutrition-intestinal microbiota-cardiovascular dis-

- eases. A new dimension]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 271–6. (in Russian)
8. Myakotnyh V. S. Age-associated pathology and the place of geriatrics as a medical specialty. [Age-associated pathology and the place of geriatrics as a medical specialty]. *Uspekhi gerontol*. 2018; 31(1): 55–63. (in Russian).
 9. Tantsyeva I.V. Contribution of “traditional” and new risk factors in predicting survival in men 60 years of age and older with coronary heart disease. [Contribution of “traditional” and new risk factors in predicting survival in men aged 60 years and older with coronary heart disease]. *Avtoref. diss.... doktora med. nauk. Tyumen’*; 2010. (in Russian).
 10. Tereshina E.V., Ivanenko S.I. Age obesity is a legacy of the evolutionary past [Age-related obesity is a legacy of the evolutionary past] (review). *Biokhimiya*. 2014; 79(7): 739–52. (in Russian).
 11. Tereshina Ye.V., Pletneva O.P., Yurina T.M. Metabolicheskiye narusheniya u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [Metabolic disorders in elderly and senile people]. *Vestnik RGMU*. 2013; 1: 18–22. (in Russian).
 12. Topolyanskaya S.V. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies. [Tumor necrosis factor-alpha and age-associated pathology]. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(6): 414–21. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421
 13. Uspenskiy Yu., Fominyh Yu., Nadzhafova K. i dr. Rol’ lipidov syvorotki krovi v razvitiy zhelchnokamennoy bolezni [The role of serum lipids in the development of cholelithiasis]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2019; 1(1): 59–71. (in Russian)
 14. Fedorets V.N. The state of lipid metabolism in patients with coronary heart disease of various behavioral types. [The state of lipid metabolism in patients with coronary heart disease of various behavioral types]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova*. 2003; 1: 193–4. (in Russian).
 15. Fedorets V.N., Skoromets A.A. Characteristics of lipid metabolism, hormonal systems and secondary hemostasis of elderly patients of various behavioral types with coronary heart disease under conditions of emotional stress. [Characteristics of lipid metabolism, hormonal systems and the system of secondary hemostasis in elderly patients of various behavioral types with ischemic heart disease under conditions of emotional stress]. *Pushkovskie chteniya. Sb. nauchnykh raborot VI nauchno-prakticheskoy gerontologicheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoy pamyati E.S. Pushkovoy*. Sankt-Peterburg; 2010: 264–6. (in Russian).
 16. Fedorets V.N. Coronary heart disease in elderly patients with behavioral type A (psychosocial, clinical and functional, therapeutic and prophylactic aspects). [Ischemic heart disease in elderly patients with behavioral type A (psychosocial, clinical and functional, therapeutic and prophylactic aspects)]. *Avtoref. diss. ... doktora med. nauk. Sankt-Peterburg*; 2011. (in Russian).
 17. Khoroshinina L.P., Anikonova L.I., Anisimov V.N. i soavt. *Geriatriya*. [Geriatrics]. *Rukovodstvo dlya vrachej*. Moskva; 2019.
 18. Khoroshinina L.P., Tur’eva L. V., Radchenko V.G., Buynov L.G. Features of the lipid spectrum in elderly and senile patients with coronary heart disease and fatty liver. [Features of the lipid spectrum in elderly and senile patients with coronary artery disease and fatty liver]. 2014; 20(5,6): 9–14. (in Russian).
 19. Khoroshinina L.P., Tur’eva L.V., Zaytseva T.E. i dr. Some features of stenosis of coronary arteries in elderly and old patients with coronary heart disease. [Some features of coronary artery stenosis in elderly and old patients with coronary artery disease]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2012; 2(43): 43–7. (in Russian).
 20. Khoroshinina L.P., Tur’eva L.V., Radchenko V.G. i dr. Hepatic steatosis, lipid spectrum and uric acid level in older people with coronary heart disease. [Liver steatosis, lipid spectrum and uric acid levels in older people with coronary heart disease]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2010; 16(11–12): 28–32. (in Russian).
 21. Badimon L., Pena E., Arderiu G. et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front. Immunol*. 2018; 9: 430–7.
 22. Bermudez V., Rojas-Quintero J., Velasco M. The quest for immunotherapy in atherosclerosis: CANTOS study, interleukin 1 beta and vascular inflammation. *J. Thorac. Dis*. 2018; 10: 64–9.
 23. Englisch W., Beckers C., Unkauf M. et al. Efficacy of artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. *Arzneimittel-Forschung*. 2000; 50(3): 260–5. DOI 10.1055/s-0031-1300196.
 24. Frisard M.I., Rood J.C., Fang X. et al. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease: are nonagenarians protected? *Age*. 2009; 31(1): 67–75.
 25. Li J., Dong B.-R., Lin P. et al. Association of cognitive function with serum uric acid level among Chinese nonagenarians and centenarians. *Exp. Gerontol*. 2010; 45(5): 331–5.
 26. Mari D., Coppola R., Provenzano R. Hemostasis factors and aging. *Exp. Gerontol*. 2008; 43: 66–73.
 27. Ungvari Z., Tarantini S., Donato A.J. et al. Mechanisms of vascular aging. *Circ Res*. 2018; 123: 849–67.
 28. Zhang P., Wu X., Li G. et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease. *Medicine (United States)*. 2017; 96(14): e6569. DOI: 10.1097/MD.0000000000006569.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

УДК 616.34-008.314.4-092-07-084-085+577.18+616.348-002-02+615.33+579.852.13

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

© Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Яна Вячеславовна Соусова²

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

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

Контактная информация: Юлия Александровна Фоминых — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана.
E-mail: jaf@mail.ru

Поступила: 22.03.2021

Одобрена: 18.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с антибиотикоассоциированной диареей с фокусом внимания на рациональную терапию и особенности применения различных групп препаратов для консервативного лечения данного заболевания, рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены для врачей-терапевтов и всех специалистов, интересующихся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании утвержденных Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни, клинических рекомендаций национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI), утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотикоассоциированная диарея; диагностика; *Clostridium difficile*; псевдомембранозный колит; антибактериальная терапия; этиотропная терапия; пробиотики; профилактика; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS TO DIAGNOSE AND TREAT ANTIOTIOTICASSOCIATED DIARRHEA

© Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Iana V. Sousova²

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Yulia A. Fominykh — DMs, MD, PhD, Associate Professor of the Department of internal diseases of Dentistry Faculty; Professor of the Department Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman.
E-mail: jaf@mail.ru

Received: 22.03.2021

Revised: 18.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with antibiotic-associated diarrhea with a focus on rational therapy and the peculiarities of the use of various groups of drugs for the conservative treatment of this disease. They are recommended for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg and intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of the approved Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of patients with *Clostridium difficile*-associated disease, Clinical recommendations of the National Association of the specialists for the infection's control and association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of patients with *Clostridium difficile*-associated infection. These practical recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: antibiotic-associated diarrhea; diagnosis; treatment; *Clostridium difficile*; pseudomembranous colitis; antibacterial therapy; probiotics; practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) — диарея, характеризующаяся более чем тремя эпизодами неоформленного стула в течение двух последовательных дней, развившаяся на фоне приема антибактериальных препаратов или в течение 8 недель после окончания их приема и не связанная с другими причинами.

В ряде случаев диарея не является по происхождению инфекционной и обусловлена прямым или опосредованным влиянием антибактериальных средств на моторику кишечника и другие отделы пищеварительного тракта [1, 3, 4, 6, 7].

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

A04.7 Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*

K52.8.0 Колит псевдомембранозный

K59.3 Мегаколон, не классифицированный в других рубриках

K91.8 Другие нарушения органов пищеварения после медицинских процедур, не классифицированные в других рубриках (в том числе антибиотикоассоциированная диарея)

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. По механизму развития ААД:

- идиопатическая инфекционная ААД;
- идиопатическая неинфекционная ААД;
- *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея.

2. По наиболее распространенным клиническим вариантам:

- антибиотикоассоциированный колит (ААК);
- псевдомембранозный колит (ПМК);

- сегментарный геморрагический колит;
- антибиотикоассоциированная диарея, основным клиническим проявлением которой является диарейный синдром;
- mild illness (умеренное недомогание) — данный симптомокомплекс также принято обозначать термином «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника».

В свою очередь, в зависимости от тяжести течения заболевания *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея/колит подразделяются на следующие варианты:

- легкая форма ААД;
- среднетяжелая форма ААД;
- тяжелая форма ААД.

ПАТОГЕНЕЗ

Риск развития ААД при длительной антибактериальной терапии определяется несколькими факторами [5, 7]:

- возраст пациента старше 65 лет;
- отягощенный преморбидный фон;
- наличие коморбидной патологии (сахарный диабет, злокачественные опухоли, хроническая почечная недостаточность и воспалительные заболевания кишечника);
- инвазивные вмешательства (в частности, эндоскопические исследования, энтеральное питание);
- снижение кислотности желудочного сока, в первую очередь при приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП);
- прием противоопухолевых и иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоиды, такролимус);
- повторные курсы антибактериальной терапии, комбинации нескольких препаратов.

Выделяют два патогенетических механизма формирования идиопатической ААД [2,

3, 7]: инфицирование условно-патогенной микрофлорой вследствие нарушения микробиома кишечника на фоне лечения антибиотиками — в 10–20% случаев причиной ААД является *Clostridium difficile*; 80–90% — другие микроорганизмы (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp.); непосредственное действие антибактериального препарата и/или следствие развития его побочных эффектов, приводящее к поражению стенки кишечника (табл. 1).

Патогенез развития антибиотикоассоциированной диареи приведен на рисунке 1.

Отдельно рассматривается механизм развития наиболее тяжелого вида ААД — псевдомембранозного колита.

Таблица 1

Пример действия на кишечную стенку некоторых антибиотиков

Антибактериальный препарат	Действие антибактериального препарата на стенку кишечника
Макролиды	Стимулируют мотилиновые рецепторы пищеварительного тракта и ускоряют желудочную эвакуацию и кишечный транзит
Клавулановая кислота	Усиливает моторику тонкого кишечника
Цефалоспориновые антибиотики	Стимулируют постсинаптические рецепторы гамма-аминомасляной кислоты в мезентериальных нервных сплетениях и, таким образом, стимулируют кишечную перистальтику

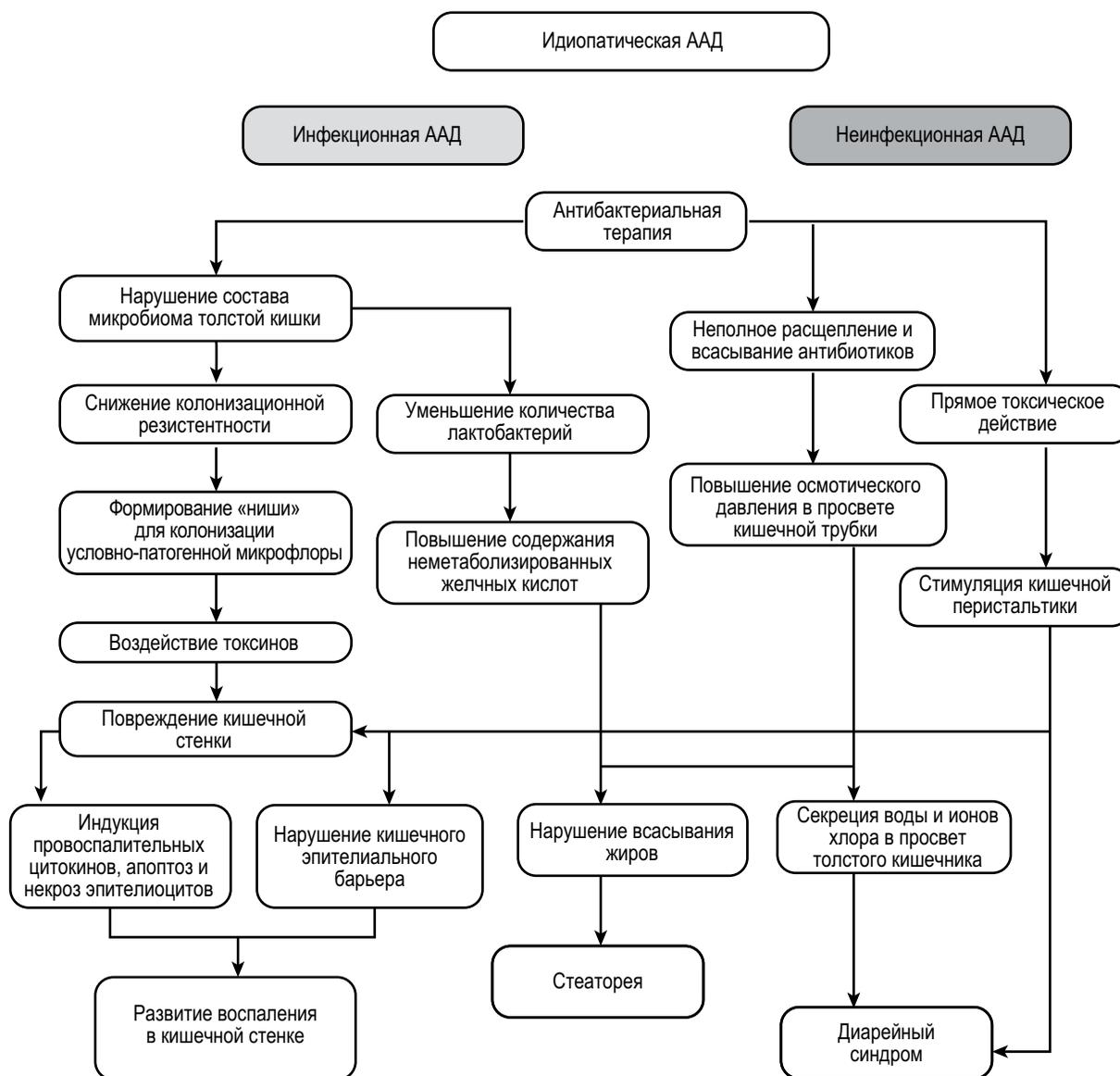


Рис. 1. Патогенез развития антибиотикоассоциированной диареи (ААД)

1. Данный вариант ААД вызывает избыточный рост и колонизация толстого кишечника *Clostridium difficile* вследствие приема антибиотиков, что при наличии предрасполагающих факторов приводит к нарушению состава микробиома толстой кишки и снижению колонизационной резистентности. При этом бессимптомное носительство среди здоровых взрослых лиц, госпитализированных пациентов и больных, длительно находящихся в стационаре, составляет 3–15, 20–30 и 50% соответственно.

2. Основной путь передачи инфекции в стационаре — фекально-оральный, созревание спор до вегетативных форм происходит в анаэробной среде толстой кишки за счет воздействия солей желчных кислот (холат, таурохолат, гликохолат, деоксихолат) и L-глицина.

3. Основными факторами вирулентности инфекции служат токсины А (TcdA) и В (TcdB), воздействие которых вызывает повреждение кишечной стенки и развитие воспаления в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов.

4. Гистологически различают 3 стадии клостридиального колита:

- 1-я стадия — некроз эпителия и появление выпота, содержащего в большом количестве фибрин и нейтрофилы;
- 2-я стадия — выпот в области участков изъязвления слизистой оболочки;
- 3-я стадия — распространенное и более выраженное изъязвление слизистой оболочки и некроз, часто достигающий до

псевдомембраны, состоящей из фибрина, лейкоцитов и клеточных обломков.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характер жалоб при ААД зависит от этиологического агента, симптоматики и особенностей поражения слизистой оболочки кишечника. Основная клиническая картина следующая:

1. Антибиотикоассоциированный колит с диареей, болями в животе по типу кишечных коликов, лихорадкой, симптомами общей интоксикации и лейкоцитозом.

2. При ПМК перечисленные выше симптомы более выражены. Пациентов беспокоят сильные схваткообразные боли в животе, частота стула достигает 15–30 раз в сутки, нарастают лейкоцитоз (свыше $15 \times 10^9/\text{л}$) и лихорадка (до 40 °С). Вследствие экссудации белка через пораженную слизистую оболочку развивается гипоальбуминемия, возникают отеки и дегидратация.

3. Сегментарный геморрагический колит клинически не отличим от АКК или ПМК. При эндоскопическом исследовании отмечают признаки геморрагического колита, этиологически связанного с *Klebsiella oxytoca*.

4. ААД, основным клиническим проявлением которой является диарейный синдром, а боли, интоксикация и дегидратация практически отсутствуют. Как правило, все симптомы самостоятельно исчезают в течение нескольких дней после отмены антибиотика (табл. 2).

5. Mild illness (умеренное недомогание) — комплекс любых симптомов диареи, которые

Таблица 2

Клинические формы антибиотикоассоциированной диареи

Характеристика ААД	Легкая форма ААД	Среднетяжелая форма ААД	Тяжелая форма ААД
Клинические проявления	Незначительные боли и дискомфорт в животе, частота стула не превышает 3–5 раз в сутки	Стул частый, до 10–15 раз в сутки, с примесью слизи и крови, наблюдается повышение температуры тела до фебрильных значений, боли в животе умеренные, усиливающиеся при пальпации	Состояние больных очень тяжелое, температура тела повышается до 39 °С и более, выраженные симптомы интоксикации, частота стула достигает 20–30 раз в сутки. Высокий риск осложнений (перфорация кишечника, дегидратация и др.)
Связь с АБТ	Отмена АБТ, как правило, приводит к исчезновению симптомов	Отмена АБТ не приводит к полному исчезновению симптомов	Отмена АБТ не приводит к полному исчезновению симптомов
Морфологические изменения	Не характерны	Сегментарный геморрагический колит	Псевдомембранозный колит

Примечание: ААД — антибиотикоассоциированная диарея; АБТ — антибактериальная терапия.

Таблица 3

Сравнительная характеристика идиопатической антибиотикоассоциированной диареи и диареи, связанной с инфекцией *Clostridium difficile*

Характеристика	Диарея, связанная с инфекцией <i>Clostridium difficile</i>	Идиопатическая антибиотикоассоциированная диарея
Наиболее частые «виновные» антибиотики	Клиндамицин, ампициллин цефалоспорины	Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефоперазон
Вероятность развития в зависимости от дозы антибиотика	Низкая	Высокая
Отмена препарата	Диарея часто персистирует	Обычно ведет к разрешению диареи
Лейкоциты в кале	Выявляются у 50–80% больных	Не выявляются
Колonosкопия	Признаки колита у 50% больных	Патологии нет
Компьютерная томография	Признаки колита у 50% больных	Патологии нет
Осложнения	Токсический мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация	Крайне редко
Эпидемиология	Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство	Спорадические случаи

не укладываются в классическое определение ААД. Дисбиоз кишечника — микробиологический термин, так как в фазу компенсации он может протекать латентно или субклинически, а его симптоматика неспецифична.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ААД основывается на оценке жалоб, данных анамнеза и результатов лабораторного и инструментального обследования (табл. 3, 4).

1. Анамнез:

- связь с приемом антибактериальных препаратов, в том числе в отдаленном периоде (сведения за последние 6 месяцев до появления симптоматики).

2. Лабораторные исследования:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- бактериологическое исследование кала.

3. Инструментальные исследования:

- Эндоскопическое исследование (сигмоскопия, колоноскопия) с забором биопсийного материала:
 - при ААД слизистая оболочка, как правило, не изменена;
 - при ПМК на слизистой оболочке толстой кишки образуются желтовато-белые или зеленоватые бляшки диаметром от 3–4 мм до нескольких сантиметров, сливающиеся бляшки могут принимать вид мембран, плотно спаянных с ярко гиперемированной и отечной или неизмененной слизистой оболочкой;

Критерии тяжести *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита

Таблица 4

Форма течения заболевания	Характеристика
Легкое течение	<ul style="list-style-type: none"> • Диарея до 5–7 раз в сутки. • Умеренная боль в животе. • Отсутствие лихорадки. • Отсутствие лейкоцитоза
Средне-тяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"> • Диарея 10–15 раз в сутки. • Боль в животе. • Лихорадка < 38,5 °C. • Умеренная дегидратация. • Умеренный лейкоцитоз
Тяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст ≥ 65 лет. • Гектическая лихорадка ≥ 38,5 °C. • Тяжелый интоксикационный синдром. • Гемодинамические нарушения (в том числе признаки инфекционного шока). • Признаки перитонита (включая ослабление кишечных шумов, напряжение передней брюшной стенки). • Признаки кишечной непроходимости (включая рвоту, отсутствие стула). • Выраженный лейкоцитоз (> 15 × 10⁹/л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. • Повышение уровня сывороточного креатинина ≥ 130 мкмоль/л (или ≥ 1,5 раз от преморбидного уровня). • Повышение уровня лактата. • Наличие псевдомембран (эндоскопически). • Признаки токсического мегаколona. • Утолщение стенок кишечника. • Гипоальбуминемия (< 30 г/л). • Признаки асцита. • Выраженная дегидратация. • Электролитные нарушения

- при сегментарном геморрагическом колите наблюдаются мелкоточечные или сливные геморрагии на ограниченных участках слизистой оболочки, при этом характерные для ПМК псевдомембраны отсутствуют.

Дифференциальная диагностика ААД проводится с болезнью Крона, язвенным колитом, инфекционными энтероколитами.

ЛЕЧЕНИЕ

Модификация образа жизни:

- отмена антибактериальной терапии;
- диета с ограничением содержания углеводов.

Пробиотическая терапия:

- назначается как пациентам с легкими, так и с тяжелыми формами ААД;
- восстанавливают резистентность слизистой оболочки кишечника к колонизации патогенными и условно патогенными бактериями, которая снижается вследствие подавления нормальной кишечной микробиоты, повышают местный иммунитет;
- для профилактики рецидива ААД рекомендовано увеличение длительности пробиотикотерапии до 3–4 недель, даже после прекращения диареи;

Антибактериальная терапия:

- при легкой и среднетяжелой форме заболевания назначается метронидазол в дозе 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней, в случае отсутствия клинического эффекта через 5–7 дней производят смену препарата на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки перорально в течение 10 дней;
- пациентам с тяжелой формой *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита показано назначение ванкомицина в дозе 125 мг внутрь 4 раза в день в течение 10 дней;
- при осложненном течении назначается ванкомицин внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день в сочетании с метронидазолом в дозе 500 мг 3 раза в день внутривенно, при невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально: препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм четыре раза в день;
- при рецидивах инфицирования *Clostridium difficile* назначают ванкомицин в

дозировке 500 мг 4 раза в день, в течение 10 дней.

Пробиотические штаммы, эффективные для профилактики антибиотикоассоциированной диареи [1]:

- *Lactobacillus rhamnosus* GG 10¹⁰ КОЕ × 2 раза в день;
- *Saccharomyces boulardii* CNCM-745, штамм *S. cerevisiae* 5 × 10⁹ КОЕ × 2 раза в день;
- *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 1 × 10⁸ КОЕ × 2 раза в день;
- *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc37, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *B. lactis* BI-04 1,7 × 10¹⁰ КОЕ в день;
- *Lactobacillus acidophilus* LA5, *Bifidobacterium animalis* ssp. *Lactis* BB-12 2 × 10⁹ КОЕ × 2 раза в день.

Пробиотические штаммы, эффективные для профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни [1]:

- *Saccharomyces boulardii* CNCM 1745, штамм *S. cerevisiae* 5 × 10⁹ КОЕ × 2 раза в день

Критерии эффективности проводимой терапии:

- 1) урежение стула и улучшение его консистенции;
- 2) улучшение общего состояния пациента;
- 3) положительная динамика клинических и лабораторных показателей;
- 4) отсутствие новых признаков прогрессирования болезни.

После достижения клинического эффекта полная нормализация стула может потребовать нескольких недель и даже месяцев.

Хирургическое лечение:

- показанием к хирургическому вмешательству является развитие осложнений:
 - а) перфорация кишки;
 - б) развитие синдрома системной воспалительной реакции;
 - в) отсутствие улучшения самочувствия пациента несмотря на проводимое консервативное лечение на протяжении 5 дней;
 - г) развитие токсического мегаколона, илеуса, симптомов «острого» живота;
- в ряде случаев оперативное вмешательство ограничивается формированием илеостомы с последующим введением в отключенные отделы кишечника внутрипросветных антибиотиков;
- при выраженной токсической дилатации с диастатическим повреждением или

перфорацией стенки кишки показано экстренное выполнение колэктомии.

профилактика и терапия. Архив внутренней медицины. 2013; 2(10): 46–53.

ПРОФИЛАКТИКА

- Рациональное применение противомикробных средств рассматривается как наиболее важный аспект профилактики ААД, в том числе *Clostridium difficile* — ассоциированной диареи/колита.
- Ограничение использования цефалоспоринов и клиндамицина в целях уменьшения внутрибольничных вспышек инфекции, вызванной *Clostridium difficile*.
- Соблюдение санитарно-гигиенических мер со стороны медицинского персонала, изоляция пациентов с диареей, своевременная диагностика *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/колита и адекватное лечение инфицированных пациентов в целях предупреждения распространения *Clostridium difficile*.
- Профилактика рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурова М., Романова Т., Попова В. Роль кишечной микробиоты в формировании пищевой непереносимости. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 229–32.
2. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н. и др. Справочник по лабораторным методам исследования. М. Питер; 2003.
3. Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(5): 56–65.
4. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А. и др. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциации колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI). М.; 2017.
5. Оришак Е., Косякова К., Нилова Л. и др. Выявление генов патогенности *E. Coli*, выделенных при обследовании на дисбиоз детей с хроническим гастродуоденитом и коморбидными заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2018; 3(3 приложен): 24–8.
6. Осадчук М.А., Свистунов А.А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(1): 102–8.
7. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы,

REFERENCES

1. Gurova M., Romanova T., Popova V. Rol' kishhechnoj mikrobioty v formirovanii pishchevoj neperenosimosti [The role of the intestinal microbiota in the formation of food intolerance]. Medicina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 229–32. (in Russian).
2. Danilova L.A., Basharina O.B., Krasnikova E.N. i dr. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya [Handbook of laboratory research methods]. Moskva: Piter Publ., 2003. (in Russian).
3. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu *Clostridium difficile*-assotsiirovannoy bolezni. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26(5): 56–65. (in Russian).
4. Shelygin Yu.A., Aloskin V.A., Sukhina M.A. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii natsional'noy assotsiatsii spetsialistov po kontrolyu infektsiy, svyazannykh s okazaniyem meditsinskoy pomoshchi i obshcherossiyskoy obshchestvennoy nekommercheskoy organizatsii «Assotsiatsii koloproktologov Rossii» po diagnostike, lecheniyu i profilaktike *Clostridium difficile*-assotsiirovannoy diarei (CDI). [Clinical guidelines of the national association of specialists in the control of infections associated with the provision of medical care and the all-Russian public non-profit organization “Association of Coloproctologists of Russia” for the diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDI)]. М.; 2017 (in Russian).
5. Orishak Ye., Kosyakova K., Nilova L. i dr. Vyyavleniye genov patogennosti *E. Coli*, vydelennykh pri obsledovanii na disbioz detey s khronicheskim gastroduodeni- tom i komorbidnymi zabolovaniyami. [Identification of *E. Coli* pathogenicity genes isolated during examination for dysbiosis in children with chronic gastroduodenitis and comorbid diseases]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; 3(3 prilozhen): 24–8. (in Russian).
6. Osadchuk M.A., Svistunov A.A. Antibiotikoassotsiirovannaya diareya v klinicheskoy praktike. [Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2014; 13(1): 102–8. (in Russian).
7. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Antibiotik-assotsiirovannaya diareya: aktual'nost' problemy, profilaktika i terapiya. [Antibiotic-associated diarrhea: relevance of the problem, prevention and therapy]. Arkhiv vnutrenney meditsiny. 2013; 2(10): 46–53. (in Russian).

УДК 612.326.3+616.334/.342-002.44-036-07-08+616.9+001.89+614.258.1+316.35-061

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

© Александр Николаевич Суворов¹, Наталья Владимировна Барышникова^{1, 2}

¹ Институт экспериментальной медицины. 190000, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12А

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

Контактная информация: Наталья Владимировна Барышникова — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Поступила: 12.03.2021

Одобрена: 24.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* созданы на основе новейших данных об этиологии, патогенезе и клинической картине *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний с учетом опыта международных и российских терапевтических школ. Практические рекомендации предназначены для врачей, работающих в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Научного общества гастроэнтерологов России, а также с использованием материалов V Маастрихтского соглашения «Management of *Helicobacter pylori* infection», утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Helicobacter pylori*; диагностика; лечение; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS TO DIAGNOSE AND TREAT *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

© Alexander N. Suvorov¹, Natalia V. Baryshnikova^{1, 2}

¹ Institute of Experimental Medicine. 190000, Saint-Petersburg, Akademika Pavlova str., 12A

² First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Natalia V. Baryshnikova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Faculty of Dentistry. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Received: 12.03.2021

Revised: 24.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. Practical recommendations for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection are based on the latest data on the etiology, pathogenesis and clinical picture of *Helicobacter pylori*-associated diseases, taking into the experience of international and Russian therapeutic schools. Practical recommendations are developed for doctors working in outpatient and inpatient health care. These practical recommendations are developed on the basis of the Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, as well as using the materials of the V Maastricht Consensus “Management of *Helicobacter pylori* infection” and approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*; diagnosis; treatment; practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, — группа заболеваний,

развивающихся при попадании в организм человека бактерии *Helicobacter pylori* и ее персистенции в слизистой оболочке желудка.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Распространенность инфекции в Санкт-Петербурге и Северо-Западном регионе прогрессивно снижается, что связано с внедрением эрадикационной терапии в рутинную клиническую практику (рис. 1, 2).

ЭТИОЛОГИЯ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

H. pylori — это бактерия, обладающая определенными характеристиками: морфологическими, физиологическими, экологическими, синтетическими [6].

Морфологические свойства. *H. pylori* — это подвижная, спирально или S-образно закрученная, грамотрицательная, жгутиковая (4–6 жгутиков) бактерия, длиной 2,5–3,5 мкм, с закругленными концами, диаметром 0,5–1,0 мкм. Благодаря жгутикам бактерия обладает способностью чрезвычайно быстро двигаться даже в густой слизи или агаре. Кроме того, жгутики способствуют агрегации *H. pylori* для последующей колонизации микроорганизма на эпителии слизистой оболочки желудка [7]. Клеточная стенка микроорганизма гладкая, снаружи от мембраны клеточной стенки определяется гликокаликс (капсулоподобная оболочка) толщиной около 40 нм с радиальной цикличностью около 14 нм, в его состав входят углеводсодержащие полимеры, необходимые для адгезии *H. pylori* на поверхности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка [17, 21]. Прочнее всего микроорганизм связывается с сульфатированным алколатил-глицеролипидом эпителиальных клеток антрального отдела слизистой оболочки желудка, который считается специфическим рецептором для *H. pylori* [7]. Это объясняет сродство бактерии к антральному (пилорическому) отделу желудка [12].

В неблагоприятных условиях, а также в «зрелых» или старых культурах *H. pylori* обладает способностью превращаться из спиралевидной (вегетативной, бациллярной) формы в круглую или шарообразную (кокковую) форму [24, 27]. Это способствует выживанию бактерии и может рассматриваться как важный фактор в эпидемиологии хеликобактериоза [15]. Кокковые формы *H. pylori* практически не поддаются культивированию на искусственных питательных средах, не имеют характерных признаков при световой микроскопии, теряют способность к размножению в искусственных питательных средах, продуцируют уреазу в малых количествах или не

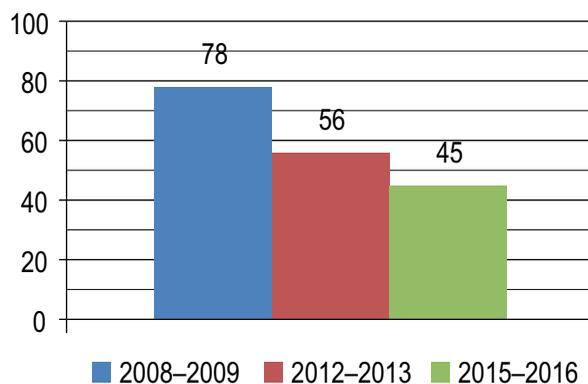


Рис. 1. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* у лиц с диспепсией в динамике по данным аммонийного дыхательного теста, % [10]

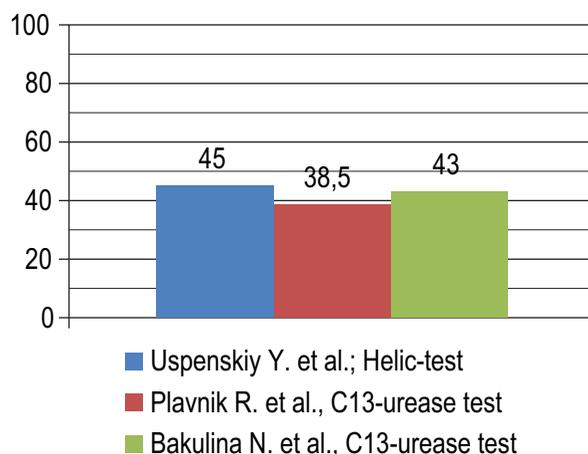


Рис. 2. Сравнение распространенности инфекции *Helicobacter pylori* по данным различных авторов, % [10, 13, 20]

продуцируют вовсе [25]. У кокковых форм бактерии существенно снижается обмен веществ, однако они сохраняют жизнеспособность [11, 22]. Это создает благоприятные условия для сохранения микроорганизмов в кишечнике и во внешней среде. При последующем попадании в желудок фекально-оральным путем кокковые формы *H. pylori* снова трансформируются в спиралевидные формы, способные колонизировать слизистую оболочку желудка и вызывать гастриты [7]. Кокковые формы бактерий также обладают способностью к адгезии к клеткам эпителия желудка *in vitro*. Кокковые клетки отличаются некоторыми деталями строения клеточной стенки (преобладанием N-ацетил-D-глюкозаминил-β (1,4)-N-ацетилмурамил-L-Ала-D-Глюмотива в пептидогликане клеточной стенки (GM-дипептида)). Изменение строения клеточной стенки способствует проявлению феномена бактериальной мимикрии, т.е. к тому, что иммуннокомпетентные

клетки хозяина не распознают бактерию как чужеродный объект [16].

Физиологические свойства. *H. pylori* относится к микроаэрофильным бактериям (требуют для своего развития наличия кислорода, но в значительно меньшей концентрации, чем в атмосфере), асахаролитическим, неспорообразующим, муколитическим. Наиболее благоприятные условия для существования: температура 37 °С и рН 6–7, может культивироваться в диапазоне температур 30–42 °С и рН 4–8 [7]. Установлено, что бактерия способна выжить и при рН 2,5 [7].

Экологические свойства. *H. pylori* колонизирует слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки [11].

Синтетические свойства. Бактерия может получать энергию путем окисления молекулярного водорода, продуцируемого другими кишечными бактериями [19]. Одним из важнейших свойств *H. pylori* является способность синтезировать уреазу — фермент, играющий основополагающую роль в защите бактерий от неблагоприятного влияния кислого желудочного сока, осмотического фактора и действия ферментов макроорганизма [2]. Уреазы гидролизует мочевины и приводит к образованию аммиака, который нейтрализует соляную кислоту и обладает способностью повреждать мембраны фагоцитов, уменьшая их активность, таким образом создает благоприятные условия для колонизации желудка и роста бактерии [26]. Более того, установлено, что уреазы оказывает прямое ингибирующее действие на фагоцитоз [11]. Помимо уреазы *H. pylori* продуцирует ряд других ферментов: щелочную фосфатазу, глюкосульфосфатазу, протеазу, оксидазу, каталазу, муциназу, фосфолипазу, супероксиддисмутазу, гемолизин, гамма-глутамилтрансферазу, алкогольдегидрогеназу, ингибитор секреции соляной кислоты, многочисленные адгезины (к цитоскелету, клеточной мембране и др.). *H. pylori* способны синтезировать широкий спектр факторов патогенности, которые увеличивают выживаемость микроба в агрессивной кислой среде желудка, а также факторов иммунитета макроорганизма. К факторам патогенности, продуцируемым *H. pylori*, относят широкий спектр белков (цитотоксины, ферменты, адгезины и др.) [7]. Так, один из факторов патогенности — муциназа является важным ферментом для обеспечения колонизационной способности микроба. Муциназа разрушает белок муцинов, содержащийся в желудочной слизи. Вследствие этого вокруг бактерии формируется зона локального снижения

вязкости желудочной слизи, уменьшаются ее гидрофобные свойства и толщина, нарушается слоистая структура геля слизи [11]. В дальнейшем *H. pylori* подавляет также и процесс синтеза муцина в желудке [14]. Супероксиддисмутаза препятствует контакту бактериальной клетки с лейкоцитами. Каталаза нейтрализует пероксид водорода в фагоцитарных вакуолях и предохраняет микроорганизм от действия активных радикалов, выделяемых макрофагами [1]. Кроме того, *H. pylori* обладает способностью формировать биопленки, способствующие невосприимчивости бактерии к антибиотикотерапии и защищающие клетки бактерий от иммунного ответа хозяина [11]. *H. pylori* относится к разряду микроорганизмов, которые поглощают и используют для существования значительное количество железа [11].

ПАТОГЕНЕЗ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Основные патогенетические механизмы развития *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний представлены на рисунке 3, где показано, что при инфицировании организма человека *Helicobacter pylori* страдает не только слизистая оболочка желудка (развитие воспаления, эрозивно-язвенных изменений, атрофии, метаплазии и т.п.), но и развиваются метаболические, иммунологические и психологические нарушения, связанные с персистенцией инфекции и сопутствующим дисбиозом желудочно-кишечного тракта.

КЛАССИФИКАЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Единой классификации *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний не существует. Классическими примерами данной группы заболеваний являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, MALT-лимфома желудка, рак желудка.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Клинические проявления инфицирования *H. pylori* не являются специфичными и связаны и особенностями морфологических изменений слизистой оболочки желудка. Чаще всего это проявления диспепсии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (желу-

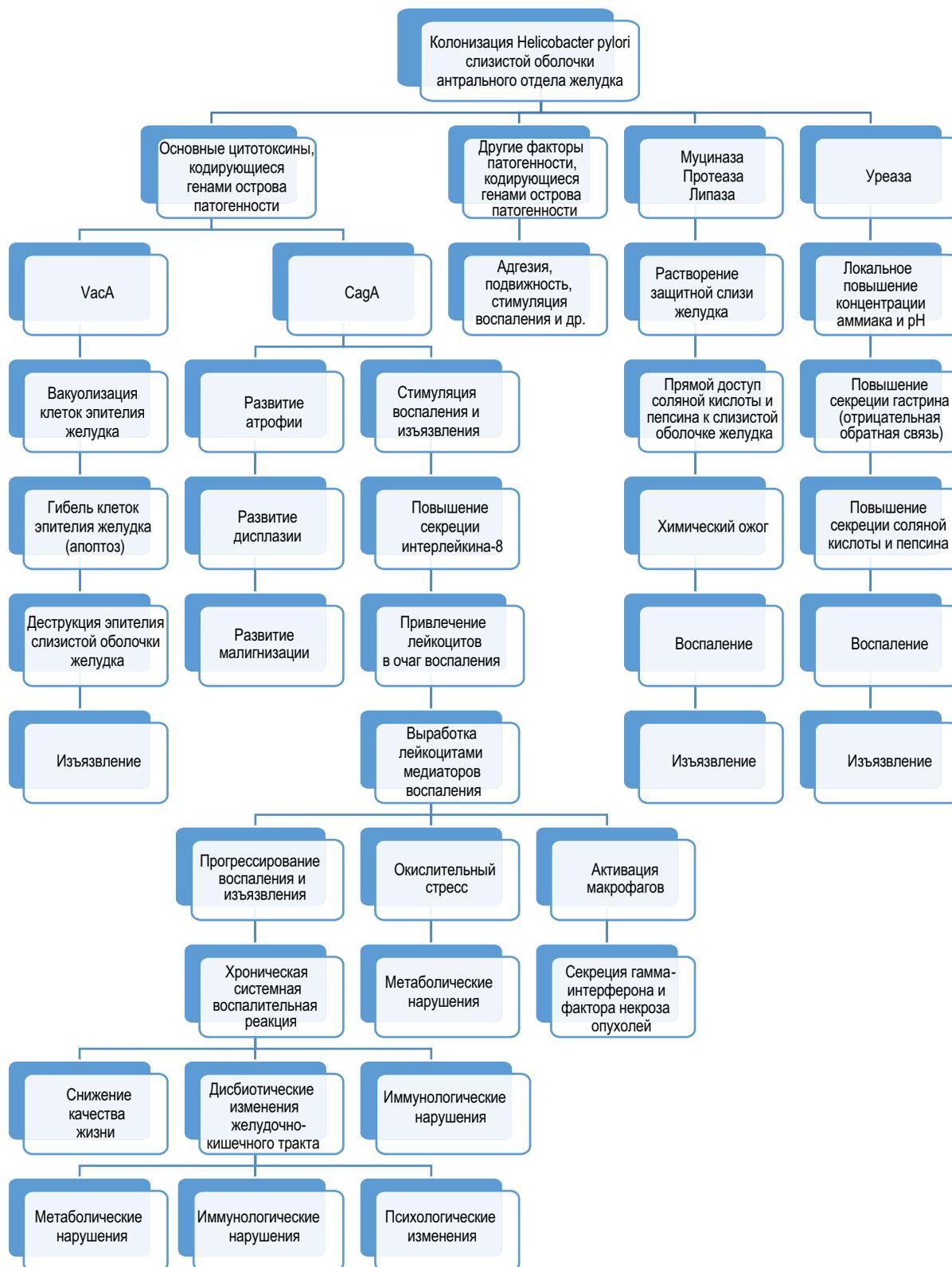


Рис. 3. Основные патогенетические механизмы развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [11]

дочной диспепсии): боль в эпигастрии (при развитии язвы — боли после еды, при наличии гастрита — голодные, заедаемые боли), дискомфорт в эпигастрии, тошнота, отрыжка,

а также симптомы, характерные и для функциональной диспепсии: тяжесть в эпигастрии после еды, чувство раннего насыщения, чувство жжения в эпигастрии.

ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Согласно международным и российским рекомендациям, референтными методами диагностики инфекции *H. pylori* являются С13-уреазный дыхательный тест и определение антигена *H. pylori* в кале. Если эти методы не доступны или есть необходимость проведения

фиброгастроуденоскопии, могут использоваться инвазивные методы диагностики инфекции, например, быстрый уреазный тест или гистологическое исследование. Сравнение методов диагностики инфекции, доступных для применения в рутинной клинической практике в Санкт-Петербурге, представлено в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная оценка различных методов диагностики *Helicobacter pylori*

Метод	Достоинства	Недостатки
Инвазивные методы		
Бактериологический (культуральный) метод: специфичность 99%, чувствительность 76–90%	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность выделения чистой культуры <i>H. pylori</i>. • Возможность изучения морфологических, биохимических и биологических свойств микроорганизма. • Определение антибиотикорезистентности возбудителя 	<ul style="list-style-type: none"> • Отсроченное получение результатов на 7–21 день. • Трудность транспортировки материала для сохранения микроорганизма в жизнеспособном состоянии. • Высокие требования к условиям культивирования (определенные питательные среды, ограничение доступа кислорода). • Снижение эффективности выделения <i>H. pylori</i> в случае низкой обсемененности, при отсутствии обострения инфекции. • Возможность получения ложноотрицательных результатов при применении антибиотиков, субстратов висмута, ингибиторов протонной помпы в течение 2 недель до проведения теста
Гистологический метод: специфичность 93–95%, чувствительность 69–95%	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность проведения оценки взаимосвязи между степенью обсемененности <i>H. pylori</i> и состоянием слизистой оболочки желудка. • Возможность определения расположения микробных тел (поверхностное, внутриэпителиальное), формы микроорганизма (вегетативную или кокковую), а также пути взаимодействия <i>H. pylori</i> с тканями организма человека и наличие морфологических изменений слизистой оболочки желудка, связанных с инвазией микроба (признаки воспаления, атрофия, метаплазия, дисплазия). • Удобство хранения и транспортировки образцов. • Возможность проведения ретроспективного анализа 	<ul style="list-style-type: none"> • Длительное приготовление парафиновых срезов. • Некоторая субъективность в определении степени изменения слизистой оболочки желудка. • Невозможность дифференцировать виды <i>Helicobacter</i> и их генотип. • Возможность получения ложнонегативных результатов в связи с неправильным забором гастробиопсийного материала (биопсия только из антрального отдела желудка, скудные биоптаты, не содержащие эпителия и слизи), а также наличия участков кишечной метаплазии, погрешностей окраски. • Необходимость взятия 4–5 биоптатов для повышения точности диагностики инфекции и состояния слизистой оболочки желудка
Молекулярно-генетический метод (ПЦР в биоптате слизистой оболочки желудка): специфичность 99% чувствительность 81–91%	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность диагностировать не только острые, но и латентные варианты инфекции. • Возможность выявления даже единичных бактерий. • Возможность определения отдельных генов микроорганизма для оценки его патогенности. • Возможность проведения дифференциального диагноза рецидива инфекции от реинфекции. • Возможность определения мутаций, кодирующих устойчивость микроорганизма к антибиотикам. • Возможность определения микроорганизма в течение 5–6 часов (экспресс-метод) 	<p>На ценность метода могут оказывать влияние правильные условия взятия, хранения и транспортировки биоптатов</p>

Окончание табл. 1

Метод	Достоинства	Недостатки
Инвазивные методы		
Быстрые уреазные тесты: специфичность 96%, чувствительность 95%	<ul style="list-style-type: none"> • Простота в исполнении. • Быстрота (занимает от трех минут (холодные сухие тесты «Хелпил-тест») до 3–24 часов (жидкие тесты и гелеобразные тесты-слайды)). • Не требует наличия высококвалифицированного медицинского персонала для проведения. • Недорогой метод. • Возможность повторного использования биоптата после проведения теста: направление на гистологическое исследование или на диагностическое исследование методом ПЦР в биоптате (применимо преимущественно для холодных сухих тестов) 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность получения ложноотрицательных результатов при наличии уреазонегативных штаммов <i>H. pylori</i>. • Возможность получения ложноположительных результатов при наличии других уреазопродуцирующих бактерий (протей, псевдомонады, стрептококки, грибы рода <i>Candida</i>). • Возможно снижение чувствительности быстрого уреазного теста ниже 60% при желудочно-кишечном кровотечении. • Возможность получения ложноотрицательных результатов при применении антибиотиков, субстратов висмута, ингибиторов протонной помпы в течение 2 недель до проведения теста
Неинвазивные методы		
С13-уреазный дыхательный тест: специфичность 93–99%, чувствительность 95–97%	<ul style="list-style-type: none"> • Точность и быстрота получения результатов. • Простота в исполнении. • Признан стандартом в диагностике <i>H. pylori</i> у взрослых как до, так и после проведения эрадикационной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность получения ложноотрицательных результатов при наличии уреазонегативных штаммов <i>H. pylori</i>. • Возможность получения ложноотрицательных результатов при применении антибиотиков, субстратов висмута, ингибиторов протонной помпы в течение 2 недель до проведения теста. • Используемые реактивы достаточно дороги. • Результаты зависят от физической активности пациента. • Специфичность и чувствительность метода у детей до 5–8 лет может существенно снижаться
Аммонийный дыхательный «Хелик-тест»: специфичность 92%, чувствительность 95%	<ul style="list-style-type: none"> • Быстрота получения результатов. • Показатели не зависят от возраста и характера гастродуоденальной патологии. • Простота в исполнении. • Более дешевый и безопасный метод по сравнению с С13-уреазным дыхательным тестом. • Удобство проведения скринингового обследования в популяции 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность получения ложноотрицательных результатов при наличии уреазонегативных штаммов <i>H. pylori</i>. • Относительная сложность выполнения у детей в возрасте до 5 лет. • Возможность получения ложноотрицательных результатов при применении антибиотиков, препаратов висмута, ингибиторов протонной помпы в течение 2 недель до проведения теста
Иммуноферментный анализ выявления антигена <i>H. pylori</i> в кале: специфичность 90–95%, чувствительность 80–90%	<ul style="list-style-type: none"> • Точность получения результатов. • Простота в исполнении. • Рекомендуется в диагностике <i>H. pylori</i> у детей и взрослых после проведения эрадикационной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая стоимость по сравнению с другими способами диагностики <i>H. pylori</i>. • Малоинформативен при замедлении эвакуации каловых масс, часто имеющем место у взрослых, в связи с разрушением антигенов. • Возможность получения ложноотрицательных результатов при применении антибиотиков, субстратов висмута, ингибиторов протонной помпы в течение 2 недель до проведения теста
Серологический метод: специфичность 93–94%, чувствительность 59–71%	Удобство проведения скринингового обследования в популяции	<ul style="list-style-type: none"> • Малоинформативен у детей в связи со слабым иммунным ответом. • Невозможность различить прошедшую или текущую инфекцию, следовательно, метод не может быть рекомендован для оценки эффективности эрадикации <i>H. pylori</i>

Дополнительно для неинвазивной диагностики атрофии слизистой оболочки желудка может использоваться Гастропанель с определением уровня гастрин-17, пепсиногена I, II в сыворотке крови.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Как уже говорилось выше, симптомы диспепсии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, сходны с симптомами функциональной диспепсии. В связи с этим в постулатах Киотского консенсуса предложен алгоритм дифференциальной диагностики этих заболеваний (рис. 4) [23]:

- Положение 9. Эрадикация *H. pylori* является терапией первой линии для пациентов с диспепсией, инфицированных *H. pylori* (степень рекомендаций: сильная; доказательный уровень: высокий; уровень консенсуса экспертов: 94,7%).
- Положение 10. У пациентов с диспепсией, инфицированных *H. pylori*, эрадикационная терапия для купирования симптомов диспепсии лучше, чем плацебо (степень рекомендаций: сильная; доказательный уровень: высокий; уровень консенсуса экспертов: 97,4%).
- Положение 11. Пациенты, у которых остаются симптомы диспепсии после успешной эрадикации *H. pylori*, должны быть отнесены в группу пациентов с функциональной диспепсией (степень рекомендаций: слабая; доказательный уровень: средний; уровень консенсуса экспертов: 97,4%).

Следовательно, *H. pylori*-позитивным пациентам в первую очередь проводится эрадикационная терапия, и далее тактика ведения пациента зависит от результата лечения: в случае эффективности терапии и стойком купировании симптомов (отсутствие жалоб в течение 6–12 месяцев) пациент считается больным *H. pylori*-ассоциированной диспепсией, в случае отсутствия эффекта от терапии пациент считается больным функциональной диспепсией.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI

Показания к проведению эрадикационной терапии

Согласно Маастрихтскому соглашению пятого пересмотра [18] и постулатам Киотского консенсуса [23], необходимо проводить эрадикацию у всех пациентов, у которых вы-



Рис. 4. Алгоритм ведения *H. pylori*-позитивных пациентов с диспепсией [23]

явлено наличие инфекции, даже у бессимптомных. Такой подход имеет определенные недостатки, к основным из которых относятся нарушение микрофлоры кишечника и увеличение антибиотикорезистентности. В связи с этим интересно и патогенетически обосновано разделение заболеваний по показаниям к проведению эрадикации, как предложено в Маастрихтском соглашении четвертого пересмотра.

Абсолютные показания для проведения эрадикации (истинные *Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания):

- язвенная болезнь;
- MALT-лимфома желудка;
- атрофический гастрит;
- состояние после резекции желудка по поводу рака желудка;
- первая линия родства с больными раком желудка;
- желание пациента (после полной консультации врача).

Относительные показания для проведения эрадикации (не-*Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания, но при назначении ингибиторов протонной помпы при данных болезнях повышается риск транслокации микроба в тело желудка, что усугубляет жалобы и повышает риск развития рака желудка):

- функциональная диспепсия;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- НПВП-гастропатии.

Немедикаментозное лечение

Диетические рекомендации: показано применение химического, механического и термического ограничения в еде; дробное питание до 5–6 раз в сутки в течение 1 месяца, затем число приемов пищи уменьшается до 4 раз в сутки и через 2–3 месяца, при наступлении стойкой клинико-эндоскопической ре-

миссии, больной возвращается к обычной расширенной диете.

Медикаментозное лечение

Лечение пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, проводится в соответствии с российскими и международными рекомендациями, подразумевающими уничтожение (эрадикацию) *H. pylori* [4, 5, 8, 18, 23].

Терапия первой линии

Одной из эффективных схем лечения является тройная терапия с добавлением препаратов висмута, что по результатам зарубежных и отечественных научных исследований позволяет преодолеть резистентность к кларитромицину и, следовательно, не требует предварительного определения чувствительности микроорганизма к кларитромицину:

- 1) ингибитор протонной помпы (ИПП) в двойной дозе (40–80 мг) мг 2 раза в день 10–14 дней за 15–20 мин до еды;
- 2) кларитромицин 500 мг 2 раза в день 10–14 дней после еды (или джозамицин 1000 мг 2 раза в день);
- 3) амоксициллин 1000 мг 2 раза в день 10–14 дней после еды;
- 4) висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день за 30–45 мин до еды 28 дней.

Как альтернативный вариант эрадикационной терапии первой линии может быть назначена классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в день) и метронидазолом (500 мг 3 раза в день) или квадротерапия без висмута (сопутствующая терапия): ИПП (в стандартной дозе 2 раза в день), амоксициллин (1000 мг 2 раза в день), кларитромицин (500 мг 2 раза в день) и метронидазол (500 мг 3 раза в день) на 10–14 дней.

Возможна замена метронидазола на нифурател — препарат нитрофуранового ряда, показавший высокие результаты успешной эрадикации, особенно эффективен в отношении штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу.

Терапия второй линии

В случае неэффективности терапии первой линии применяется квадротерапия на основе висмута (если она не применялась ранее):

- 1) ИПП 20–40 мг 2 раза в день 10–14 дней за 15–20 мин до еды;
- 2) висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день за 30–45 мин до еды 28 дней;

3) тетрациклин 500 мг 4 раза в день 10–14 дней после еды;

4) метронидазол 500 мг 3 раза в день после еды 10–14 дней (или нифурател 400 мг 2 раза в день).

Или тройная терапия на основе левофлоксацина (строго по показаниям):

- 1) ИПП 20–40 мг 2 раза в день 10–14 дней за 15–20 мин до еды;
- 2) левофлоксацин 500 мг 2 раза в день 10–14 дней после еды;
- 3) амоксициллин 1000 мг 2 раза в день 10–14 дней после еды.

Терапия третьей линии

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

Особенности терапии у определенных категорий пациентов

1. Продолжение приема ИПП на 2–4 неделе после завершения курса антибактериальных препаратов обосновано в случае язвы желудка и осложненной язвы и не рекомендовано в случае неосложненной язвы двенадцатиперстной кишки.

2. Возможно добавление в схемы эрадикационной терапии пробиотиков для снижения риска развития антибиотикоассоциированной диареи и повышения эффективности лечения за счет действия пробиотических бактериоцинов.

3. При аллергии к препаратам пенициллинового ряда — классическая квадротерапия: ИПП в стандартной дозе, висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в день, нифурател 400 мг 2 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день 14 дней, если эффективность 10-дневной терапии не доказана локальными исследованиями.

4. При атрофии слизистой оболочки желудка с ахлогидрией, подтвержденной при внутрижелудочной pH-метрии): амоксициллин 1000 мг 2 раза в день в сочетании с кларитромицином 500 мг 2 раза в день или джозамицином 1000 мг 2 раза в день или нифурателем 400 мг 2 раза в день и висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день (или 240 мг 2 раза в день) продолжительностью 10–14 дней.

5. У гериатрических пациентов не требуется уменьшения дозировок лекарственных препаратов, если нет выраженной патологии печени и почек, однако в ряде исследований для этих больных была показана эффективность половинных доз антибактериальных препаратов.

6. Возможно включение в схемы антихеликобактерной терапии ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день. Цитопротективные свойства реба-

мипида позволяют рекомендовать его не только для проведения курса эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, но и для продолжения лечения, особенно при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки курсом 4–8 недель.

Пробиотики в эрадикации инфекции *H. pylori*

Возможным путем повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* и оптимизации лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний является назначение пробиотиков. Препараты с пробиотическим действием, кроме коррекции дисбиотических изменений кишечной микрофлоры, обеспечивают ряд дополнительных положительных эффектов, например иммунологических (улучшение показателей гуморального и клеточного иммунитета, снижение аллергизации организма), а также оказывают воздействие на *H. pylori* в желудке за счет прямого антагонистического влияния и стимуляции местной иммунологической защиты (укрепление слизистого защитного барьера и снижение выраженности воспаления слизистой оболочки желудка, выработка бактериоцинов). В ряде работ показано, что назначение больным с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, пробиотиков (на основе бифидобактерий, лактобацилл, культуры сенной палочки и др.) способствует улучшению состояния микрофлоры кишечника, снижению риска развития побочных эффектов антибактериальной терапии, в том числе антибиотикоассоциированной диареи, способствует наступлению более быстрой клинико-эндоскопической ремиссии заболевания и повышению эффективности эрадикации *H. pylori*. В постулатах Четвертого и Пятого Маастрихтского консенсусов упоминается о возможной эффективности некоторых пробиотиков в качестве дополнения к стандартной эрадикационной терапии [18].

Исследования, посвященные роли пробиотиков в эрадикации *H. pylori*, движутся по двум направлениям. В первом случае пробиотики включают в состав стандартной эрадикационной терапии. Второе направление изучает влияние монотерапии пробиотиками на эффективность антихеликобактерной терапии. В ряде метаанализов показано, что использование пробиотиков в дополнение к стандартной антихеликобактерной терапии способствует как повышению эффективности эрадикации микроба, так и снижению частоты побочных эффектов [3].

В 2010 году профессор Ю.П. Успенский выдвинул основные положения назначения пробиотиков пациентам с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, которые могут служить основой для разработки вариантов использования препаратов данной группы в схемах эрадикационной терапии [11]:

1. Пробиотическая терапия не является компонентом эрадикационной терапии, следовательно, ее использование у больных, которым показана эрадикация, не может быть ограничено рамками принятых консенсусов, стандартов и рекомендаций.

2. В отличие от агрессивной и небезопасной стандартной эрадикационной терапии, длительность назначения которой не превышает 7–10–14 дней, продолжительность пробиотической терапии не регламентируется жесткими временными рамками.

3. При назначении пробиотической терапии больным, нуждающимся в эрадикации, нет необходимости опасаться побочных эффектов лекарственных взаимодействий пробиотиков с другими препаратами и кумуляции пробиотиков в организме.

4. Основные цели использования пробиотической терапии при проведении эрадикации:

а) протективное действие по отношению к собственной симбионтной микрофлоре на фоне использования антибиотиков (терапия прикрытия);

б) усиление антихеликобактерного эффекта эрадикационной терапии (адьювантная терапия).

5. Возможные варианты назначения пробиотической терапии пациентам с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями:

а) преэрадикационная пробиотическая терапия — назначается за 3–4 недели до проведения эрадикации; цель — реализация иммуномодулирующего действия и повышение предсказуемости положительного эффекта эрадикации;

б) ко-эрадикационная пробиотическая терапия — назначается одновременно с эрадикационной терапией; цель — повышение эффективности эрадикации и уменьшение риска развития побочных эффектов;

в) постэрадикационная пробиотическая терапия — назначается на период 3–4 недели после проведения эрадикации; цель — восстановление симбионтной микрофлоры кишечника и уменьшение вероятности реинвазии (реколонизации) *H. pylori*.

Монотерапия пробиотиками может быть рекомендована пациентам с *H. pylori*-ассоциированными хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки вне обострения, а также пациентам, инфицированным низкопатогенными штаммами микроорганизма или с непереносимостью антибиотиков. Существует ряд как российских, так и зарубежных исследований, подтверждающих эффективность пробиотиков в качестве монотерапии для эрадикации *H. pylori*. Так, при использовании в качестве монотерапии пробиотика на основе молочнокислых бактерий у больных с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori*, в стадии обострения эрадикация была достигнута в 48% случаев. Другими авторами были получены данные, что использование пробиотика на основе *L. acidophilus* приводило к эрадикации у 6 из 14 пациентов.

Использование монотерапии пробиотиками рекомендуется при указании в анамнезе на аллергические реакции к антибиотикам, входящим в состав эрадикационных схем или при категорическом нежелании пациента принимать антибиотики, может назначаться лицам, инфицированным *H. pylori* без клинических проявлений хеликобактериоза, членам семей пациентов, инфицированных *H. pylori*. Длительность монотерапии пробиотиками должна продолжаться не менее месяца. По нашим данным, монотерапия синбиотиками обеспечивает достижение уровня успешной эрадикации *H. pylori* (39 и 41%), достоверно превышающего процент спонтанной эрадикации (3–5%) [9].

Высокоперспективной является также оценка антихеликобактерного потенциала аутопробиотиков, использование которых может стать инновационным способом эффективной эрадикации вследствие существующих антагонистических отношений микроба и пробиотических микроорганизмов. Более того, при использовании аутопробиотиков отсутствует негативное влияние на микрофлору, они дольше задерживаются в кишке, что позволяет использовать короткие курсы лечения [9].

Пробиотические штаммы, увеличивающие эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*:

Lactobacillus rhamnosus GG 6×10^9 КОЕ 2 раза в день*; 1×10^8 – 10^9 КОЕ 2 раза в день;

- *Saccharomyces boulardii* CNCM1745, штамм *S. Cerevisiae* 5×10^9 КОЕ 2 раза в день;

- *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 1×10^8 КОЕ 3 раза в день.

Повышение комплайенса пациента

Приверженность пациентов к лечению, или комплайенс, рассматривают как важнейший фактор успеха эрадикационной терапии, тогда как низкий комплайенс может стать не только причиной неэффективности лечения, но и развития антибиотикорезистентности. Для формирования высокого комплайенса важно:

- информировать пациента о необходимости приема всех препаратов;
- подробно разбирать «сложную» схему терапии;
- информировать пациента о нежелательных явлениях.

Критерии эффективности терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Контроль эффективности эрадикации проводится с преимущественным использованием неинвазивных методов диагностики (если нет необходимости в повторной фиброгастродуоденоскопии) через 1,5–2 месяца после окончания курса лечения. Критериями эффективности терапии инфекции *Helicobacter pylori* являются:

- клиничко-эндоскопическая ремиссия заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* с исчезновением симптомов и восстановлением эндоскопической картины;
- отсутствие *H. pylori* в слизистой оболочке желудка при контрольном определении через 1,5–2 месяца после окончания курса эрадикационной терапии.

ПРОФИЛАКТИКА ИНФИЦИРОВАНИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Специфических способов профилактики заражения нет. Необходимо соблюдение простых санитарно-гигиенических норм.

ПРОГНОЗ

При своевременном лечении и отсутствии признаков атрофии высокой степени, метаплазии и дисплазии в слизистой оболочке желудка прогноз благоприятный. По мере усугубления поражения слизистой оболочки желудка прогноз в отношении риска развития рака желудка ухудшается.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Все пациенты, проходящие курс антихеликобактерной терапии, нуждаются в контроле

успешности эрадикации через 1,5–2 месяца после окончания лечения. В случае эффективной терапии и отсутствия признаков атрофии слизистой оболочки желудка диспансеризация не требуется. В случае успешной эрадикации и наличия признаков атрофии, метаплазии или дисплазии слизистой оболочки желудка необходимо диспансерное наблюдение не реже 1 раза в год. Больным также в любом случае показано повторное обращение к врачу при появлении симптомов тревоги. Больным с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии рекомендовано санаторно-курортное лечение в санаторно-курортных организациях климатической зоны проживания пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М. Триада-Х; 1998.
2. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. и др. Молекулярно-генетическая диагностика инфекции *Helicobacter pylori* как основа для оптимизации показаний к эрадикационной терапии. Клинико-лабораторный консILIум. 2006; 10–11: 28–35.
3. Ивашкин В.Т., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. М.; 2020. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gastro.ru/userfiles/R_Probio31.pdf (дата обращения 19.05.2021).
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(1): 55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(1): 49–70.
6. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М. ИД Медпрактика-М; 2003.
7. Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иваников И.О. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии. М.; 2004.
8. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2 (138): 3–21.
9. Суворов А.Н., Барышникова Н.В., Сварваль А.В. и др. Возможности некоторых пробиотических штаммов в эрадикации *Helicobacter pylori* in vitro и in vivo. Фарматека. 2018; 2(355): 74–8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.2.74-78>.
10. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Аммонийный тест в диагностике *Helicobacter pylori*: анализ эффективности. Медицинский алфавит. 2019; 3–20 (395): 41–5. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-41-44.
11. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб. ИнформМед; 2011.
12. Andersen L.P. New *Helicobacter* species in humans. Dig Dis. 2001; 19(2): 115.
13. Bakulina N.V., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Ilchishina T.A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among physicians in the Russian Federation. Helicobacter. 2018; 23(Suppl. 1): 5. <https://doi.org/10.1111/hel.12525>.
14. Byrd J.C., Yunker C.K., Xu Q.-S. et al. Inhibition of Gastric Mucin Synthesis by *Helicobacter pylori*. Gastroenterology. 2000; 118: 1072–9.
15. Chan W. Y., Hui P. K., Leung K. M. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* in the human stomach. American Journal of Clinical Pathology. 1994; 102(4): 503–7.
16. Chaput C., Ecobichon C., Cayet N. Role of AmiA in the Morphological Transition of *Helicobacter pylori* and in Immune Escape. PLoS Pathogens. 2006; 2(9): e97.
17. Franklin C.L., Gorelick P.L., Riley L.K. et al. *Helicobacter typhlonius* sp. nov., a novel murine urease-negative *Helicobacter* species. Journal of Clinical Microbiology. 2001; 39 (11): 3920–6.
18. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017; 66: 6–30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288.
19. Olson J.W., Maier R.J. Molecular hydrogen as an energy source for *Helicobacter pylori*. Science. 2002; 298(5599): 1788–90.
20. Plavnik R., Nevmerzhitkiy V., Voinovan I., Bordin D. et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. Helicobacter. 2018; 23(Suppl. 1): 24. DOI.org/10.1111/hel.12525.
21. Robertson B.R., O’Rourke J.L., Vandamme P. et al. *Helicobacter ganmani* sp. nov., a urease-negative anaerobe isolated from the intestines of laboratory mice. Int J Syst Evol Microbiol. 2001; 51(Pt 5): 1881–9.

22. She F., Su D., Lin J. et al. Virulence and potential pathogenicity of coccoid helicobacter pylori induced by antibiotics. *World Journal of Gastroenterology*. 2001; 7(2): 254–8.
23. Sugano K. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015; 64: 1–15. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
24. Tominaga K., Watanabe T., Fujiwara Y. et al. Morphological investigation of H. pylori and its culture method. *Nippon. Rinsho*. 2001; 59(2): 296–300.
25. Van Vliet A., Kuipers E., Waidner B. Nickel-responsive induction of urease expression in Helicobacter pylori is mediated at the trancriptional level. *Infect. Immun*. 2001; 69: 4891–7.
26. Volland P., Weeks D.L., Marcus E.A. et al. Interactions among the seven Helicobacter pylori proteins encoded by the urease gene cluster. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol*. 2003; 284(1): G96–106.
27. Willen R., Carlen B., Wang X. et al. Morphologic conversion of helicobacter pylori from spiral to coccoid form. Scanning (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) suggest viability. *Ups. J. Med. Sci*. 2000; 105(1): 31–40.
5. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Tsar'kov P.V. i dr. Diagnostika i lecheniye yazvennoy bolezni u vzroslykh (Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii, Rossiyskogo obshchestva kolorektal'nykh khirurgov i Rossiyskogo endoskopicheskogo obshchestva). [Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in adults (Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society)]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020; 30(1): 49–70. (in Russian)
6. Isakov V.A. Domaradskiy I.V. Khelikobakterioz. [Helicobacter pyloriosis]. Moskva: ID Medpraktika-M Publ.; 2003. (in Russian)
7. Kudryavtseva L.V., Shcherbakov P.L., Ivanikov I.O. Helicobacter pylori-infektsiya: sovremennyye aspekty diagnostiki i terapii. [Helicobacter pylori infection: modern aspects of diagnosis and therapy]. Moskva; 2004. (in Russian)

REFERENCES

1. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika. [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. Moskva: Triada-KH Publ.; 1998. (in Russian)
2. Baryshnikova N.V., Tkachenko Ye.I., Uspenskiy Yu.P. i dr. Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika infektsii Helicobacter pylori kak osnova dlya optimizatsii pokazaniy k eradikatsionnoy terapii. [Molecular genetic diagnosis of Helicobacter pylori infection as a basis for optimizing indications for eradication therapy]. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. 2006; 10–11: 28–35. (in Russian)
3. Ivashkin V.T., Abdulganiyeva D.I., Alekseyenko S.A. i dr. Prakticheskiye rekomendatsii Nauchnogo soobshchestva po sodeystviyu klinicheskomu izucheniyu mikrobioma cheloveka i Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po primeneniyu probiotikov dlya lecheniya i profilaktiki zabolovaniy gastroenterologicheskogo profilya u vzroslykh. [Practical recommendations of the Scientific community to promote the clinical study of the human microbiome and the Russian Gastroenterological Association on the use of probiotics for the treatment and prevention of gastroenterological diseases in adults]. Moskva; 2020. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gastro.ru/userfiles/R_Probio31.pdf (дата обращения 19.05.2021). (in Russian)
4. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu infektsii Helicobacter pylori u vzroslykh. [Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in adults]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018; 28(1): 55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70. (in Russian)
8. Lazebnik L.B., Tkachenko Ye.I., Abdulganiyeva D.I. i dr. VI natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimyykh i assotsirovannykh s Helicobacter pylori zabolovaniy (VI moskovskiyeh soglasheniya). [VI national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-dependent and Helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow agreements)]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 2 (138): 3–21. (in Russian)
9. Suvorov A.N., Baryshnikova N.V., Svarval' A.V. i dr. Vozmozhnosti nekotorykh probioticheskikh shtammov v eradikatsii Helicobacter pylori in vitro i in vivo. Farmateka. [Possibilities of some probiotic strains in the eradication of Helicobacter pylori in vitro and in vivo]. *2018; 2(355): 74–8*. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.2.74-78>. (in Russian)
10. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V. Ammoniyunnyy test v diagnostike Helicobacter pylori: analiz effektivnosti. [Ammonium test in the diagnosis of Helicobacter pylori: efficacy analysis]. *Meditinskiy alfavit*. 2019; 3–20 (395): 41–5. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-41-44. (in Russian)
11. Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Infektsiya Helicobacter pylori v klinicheskoy praktike. [Helicobacter pylori infection in clinical practice]. Sankt-Peterburg: InformMed Publ.; 2011. (in Russian)
12. Andersen L.P. New Helicobacter species in humans. *Dis. Dis*. 2001; 19(2): 115.

13. Bakulina N.V., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Ilchishina T.A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among physicians in the Russian Federation. *Helicobacter*. 2018; 23(Suppl. 1): 5. <https://doi.org/10.1111/hel.12525>.
14. Byrd J.C., Yunker C.K., Xu Q.-S. et al. Inhibition of Gastric Mucin Synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2000; 118: 1072–9.
15. Chan W.Y., Hui P.K., Leung K.M. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *American Journal of Clinical Pathology*. 1994; 102(4): 503–7.
16. Chaput C., Ecobichon C., Cayet N. Role of AmiA in the Morphological Transition of *Helicobacter pylori* and in Immune Escape. *PLoS Pathogens*. 2006; 2(9): e97.
17. Franklin C.L., Gorelick P.L., Riley L.K. et al. *Helicobacter typhlonius* sp. nov., a novel murine urease-negative *Helicobacter* species. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001; 39 (11): 3920–6.
18. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66: 6–30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288.
19. Olson J.W., Maier R.J. Molecular hydrogen as an energy source for *Helicobacter pylori*. *Science*. 2002; 298(5599): 1788–90.
20. Plavnik R., Nevmerzhitskiy V., Voinovan I., Bordin D. et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter*. 2018; 23(Suppl. 1): 24. DOI.org/10.1111/hel.12525.
21. Robertson B.R., O’Rourke J.L., Vandamme P. et al. *Helicobacter ganmani* sp. nov., a urease-negative anaerobe isolated from the intestines of laboratory mice. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001; 51(Pt 5): 1881–9.
22. She F., Su D., Lin J. et al. Virulence and potential pathogenicity of coccoid *Helicobacter pylori* induced by antibiotics. *World Journal of Gastroenterology*. 2001; 7(2): 254–8.
23. Sugano K. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64: 1–15. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
24. Tominaga K., Watanabe T., Fujiwara Y. et al. Morphological investigation of *H. pylori* and its culture method. *Nippon. Rinsho*. 2001; 59(2): 296–300.
25. Van Vliet A., Kuipers E., Waidner B. Nickel-responsive induction of urease expression in *Helicobacter pylori* is mediated at the transcriptional level. *Infect. Immun*. 2001; 69: 4891–7.
26. Voland P. Weeks D.L., Marcus E.A. et al. Interactions among the seven *Helicobacter pylori* proteins encoded by the urease gene cluster. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol*. 2003; 284(1): G96–106.
27. Willen R., Carlen B., Wang X. et al. Morphologic conversion of *Helicobacter pylori* from spiral to coccoid form. Scanning (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) suggest viability. *Ups. J. Med. Sci*. 2000; 105(1): 31–40.

УДК 616.36-002.2-004.4-07-08-06+616.89-008.441.33]-036.1+615.099.036.84+159.9+615.244

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

© Дмитрий Александрович Вологжанин¹, Яна Вячеславовна Соусова²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

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

Контактная информация: Яна Вячеславовна Соусова — ассистент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru

Поступила: 04.04.2021

Одобрена: 18.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с алкогольной болезнью печени с фокусом внимания на рациональную терапию и особенности применения различных групп препаратов для консервативного лечения данного заболевания, рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены для врачей-терапевтов и всех специалистов, интересующихся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании Клинических рекомендаций Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени, Рекомендаций Научного общества гастроэнтерологов России, Практических рекомендаций по диагностике и лечению алкогольной болезни печени Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Практических рекомендаций по лечению алкогольной болезни печени Европейской ассоциации по исследованию печени и утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная болезнь печени; диагностика; лечение; алкоголь-ассоциированные заболевания; злоупотребление алкоголем; индекс Лилль; коэффициент Мэддрей; система MELD; шкала Глазго.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPEUTORS FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

© Dmitry A. Vologzhanin¹, Iana V. Sousova²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, st. Academician Lebedev, 6

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Iana V. Sousova — Assistant of the Department Faculty Therapy named after professor V.A. Waldmana. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru

Received: 04.04.2021

Revised: 18.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with alcoholic liver disease with a focus on rational therapy and the peculiarities of the use of various groups of drugs for the conservative treatment of this disease, are recommended for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg, are intended for doctors therapists and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of the approved Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of patients with alcoholic liver disease, Practical Guidelines of the Scientific Society of Gastroenterologists

of Russia, Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases and EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. These practical recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: alcoholic liver disease; diagnosis; treatment; alcohol-associated diseases; alcohol abuse; Lille index; Maddray coefficient; MELD system; Glasgow scale.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Алкогольная болезнь печени (АБП) — понятие, объединяющее несколько клинико-морфологических вариантов повреждения паренхимы печени вследствие токсического действия этанола, включающих стеатоз и алкогольный гепатит (стеатогепатит), который в свою очередь приводит к последовательному формированию стадий фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

КОД ПО МКБ-10

K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз]

K70.1 Алкогольный гепатит

K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени

K70.3 Алкогольный цирроз печени

K70.4 Алкогольная печеночная недостаточность

K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная

ЭТИОЛОГИЯ

Одна стандартная единица алкоголя (дринк) равна 10 г (12,7 мл) чистого этилового спирта, что соответствует 40 граммам алкогольного напитка крепостью 40 об%, 40 граммам напитка крепостью 10–12 об% (бокал вина) или 330 граммам напитка крепостью 3–5 об% (банка пива).

Специалисты Всемирной организации здравоохранения выделяют четыре варианта употребления алкоголя содержащих напитков в зависимости от суточной дозы потребления этанола [2, 7]:

- **опасное:** количество суточного потребления алкоголя превышает стандартную дозу на 1 дринк; данная модель способствует увеличению риска причинения вреда здоровью (в частности, развития АБП) при условии сохранения имеющихся привычек употребления алкоголя;
- **вредное:** приводит к причинению физического или психического вреда здоровью; *гепатотоксичным* считается количество

алкоголя, равное 40–80 г этилового спирта в сутки для мужчин, 20 г — для женщин;

- эпизодическое употребление алкоголя в больших количествах — количество употребленного за сутки чистого этилового спирта превышает 60 г;
- алкогольная зависимость — модель потребления этанола, при которой наличие алкогольной болезни печени диагностируется практически у всех пациентов.

Гепатотоксичными дозами алкоголя считаются:

- для мужчин: более 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол = 100–200 мл водки (40 об%) = 400–800 мл сухого вина (10 об%) = 800–1600 мл пива (5 об%).
- для женщин: более 20 г/сут = 50 мл водки (40 об%) = 200 мл сухого вина (10 об%) = 400 мл пива (5 об%).

ФАКТОРЫ РИСКА

В качестве факторов, увеличивающих риск развития АБП при злоупотреблении алкогольсодержащими напитками, рассматривают:

- **женский пол:** независимый фактор риска развития АБП; чувствительность к гепатотоксическому действию этанола у женщин обусловлена сравнительно более низкой активностью алкогольдегидрогеназы и колебаниями степени абсорбции алкоголя в различные фазы менструального цикла;
- **генетически обусловленный полиморфизм:**
 - алкогольдегидрогеназы (высокая активность) под действием которой происходит окисление этанола до ацетальдегида, обладающего высокой гепатотоксичностью;
 - ацетальдегиддегидрогеназы (низкая активность) под действием которой осуществляется процесс окисления ацетальдегида и образование уксусной кислоты;
 - гена *PNPLA3*, аллели G (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3), также известного как адипонутрин, гомозиготное состояние которого по аллели GG гена *PNPLA3* яв-

ляется независимым фактором риска, уменьшающим краткосрочную и среднесрочную выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом;

- **недостаточное питание:** употребление алкоголя сопровождается снижением аппетита в связи с его высокой калорийностью, но так как она «пустая», то есть не подкрепляется поступлением других нутриентов, то у лиц, злоупотребляющих алкогольсодержащими напитками, отмечается хронический дефицит питательных веществ, обусловленный нарушением их депонирования, а также угнетением абсорбирующей функции кишечника;
- **ожирение и избыточное питание;**
- **инфицирование гепатотропными вирусами** (преимущественно гепатитами В и С);
- **употребление ксенобиотиков:** этанол потенцирует гепатотоксическое действие антибиотиков (преимущественно тетрациклинового ряда), противогрибковых, противотуберкулезных и слабительных препаратов, амиодарона, метатрексата, стероидов, эстрогенов, тамоксифена, противосудорожных, психотропных, нестероидных противовоспалительных препаратов, анестетиков, антидепрессантов.

ПАТОГЕНЕЗ

1. Прямое гепатотоксическое действие этанола (рис. 1)

Этанол как слабо поляризованный растворитель действует на фосфолипиды мембран митохондрий и гепатоцитов в целом, разрушая их.

- Повреждение мембран митохондрий приводит к утрате способности метаболизировать триглицериды, в результате чего формируется жировая дистрофия печени.
- Воздействие на клеточную стенку гепатоцита приводит к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранного транспорта, функционирования клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов, и, в итоге, к гибели гепатоцита.

Этанол вызывает дисбиотические изменения кишечной микрофлоры, сопровождающиеся интенсификацией синтеза аммиака уреазопродуцирующей флорой кишечника, что способствует гиперактивности звездчатых клеток печени и ускорению развития фиброза.

2. Косвенное гепатотоксическое действие этанола (рис. 2)

Ацетальдегид, образующийся в печени из этанола под воздействием алкогольдегидро-

геназы и митросомальной этанолокислительной системы, является крайне гепатотоксичным веществом. Накапливаясь внутри гепатоцитов, он приводит к усилению перекисного окисления липидов, продукты которого:

- нарушают работу митохондрий, стимулируют развитие гипоксии, активируют фибробласты, которые, в свою очередь, активируют синтез коллагена, развитие фиброза печени;
- потенцируют прямое воздействие этанола на фосфолипиды мембран гепатоцитов, синтез ряда цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα), запускают апоптоз, активируют компоненты комплемента, вызывая воспалительные реакции в печени;
- вызывают нарушение продукции НАДФ*Н, снижая уровень глутатиона и редокс-потенциала клетки, усиливая окислительное повреждение ткани.

Ацетальдегид образует комплексы с белками клеточных мембран гепатоцитов и цитохромами. Эти комплексы выступают в качестве неоантигенов, индуцируя аутоиммунные реакции.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют три клинические формы алкогольной болезни печени: стеатоз, острый и хронический гепатит, цирроз печени (табл. 1).

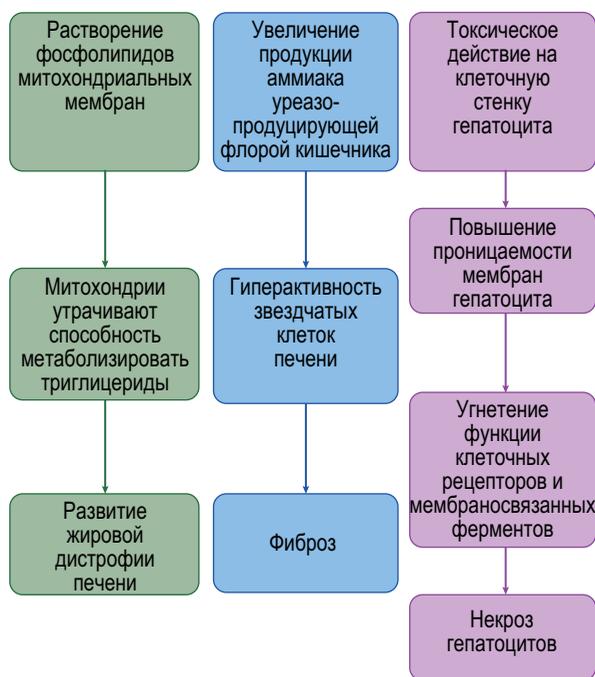


Рис. 1. Прямое токсическое действие этанола на гепатоциты

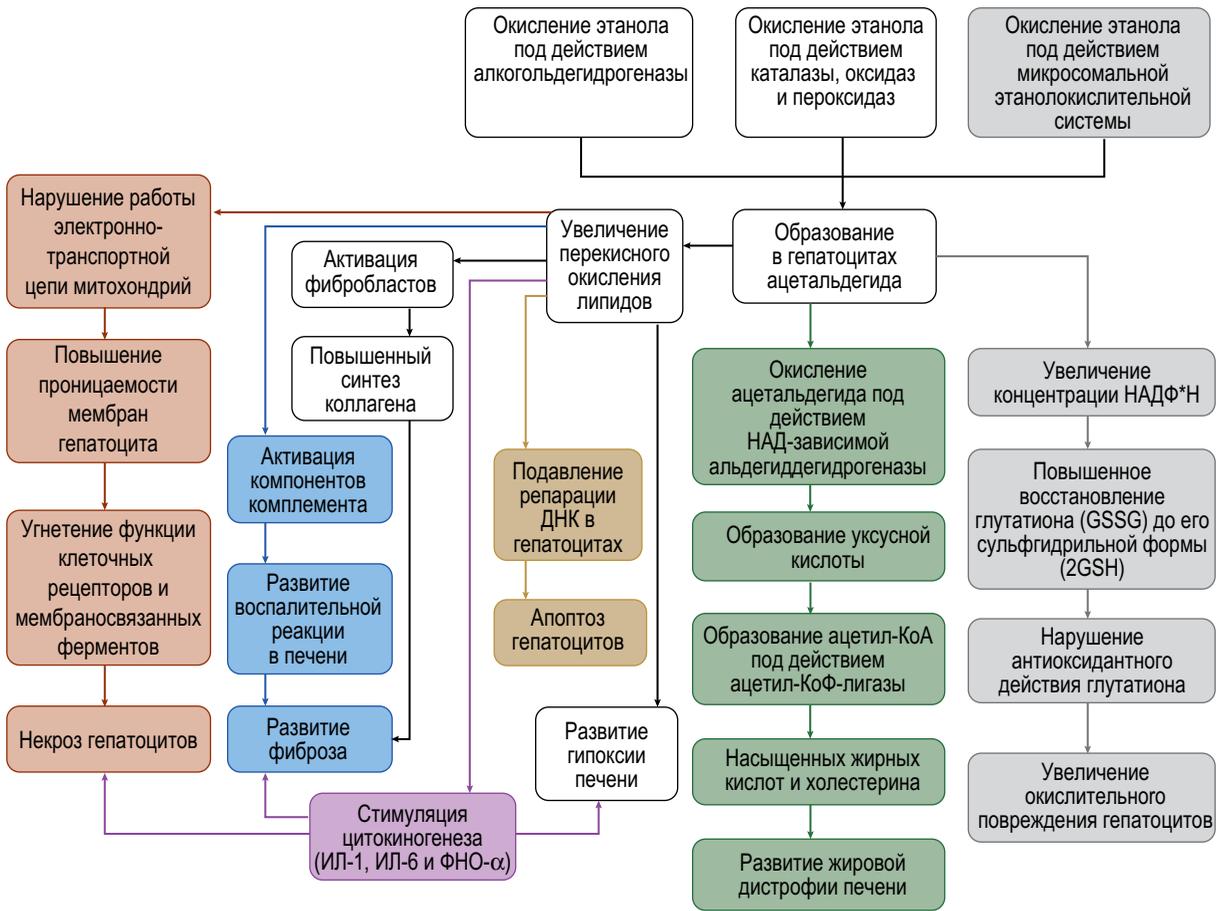


Рис. 2. Косвенное токсическое действие этанола на печень

Таблица 1

Классификация алкогольной болезни печени

Алкогольный стеатоз	Алкогольный гепатит		Алкогольный цирроз печени		
	Острый гепатит: латентный желтушный холестатический фульминантный	Хронический гепатит	Класс А	Класс В	Класс С
Синдром Циве					
Частота встречаемости:					
60–90%	20–30%		< 10%		

Таблица 2

Тест CAGE

<p>Ответьте на поставленные вопросы, таким образом, как Вы их понимаете. При утвердительном ответе обведите кружком «Да», при отрицательном ответе обведите кружком «Нет». В случаях затруднения с ответом не обводите ничего:</p>	
Возникало ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?	Да / Нет
Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?	Да / Нет
Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?	Да / Нет
Возникало ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего места употребления алкогольных напитков?	Да / Нет

СКРИНИНГОВЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Для скрининговой оценки хронической алкогольной интоксикации используется опросник CAGE (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener). Все вопросы теста равнозначны, требуют только альтернативного ответа, а итоговая оценка производится по совокупности положительных или отрицательных ответов на каждый из поставленных вопросов (табл. 2).

Оценка теста:

- Положительный ответ на один из четырех вопросов (даже если таковым является последний — четвертый) не дает оснований для конкретных выводов.
- Положительные ответы на два вопроса свидетельствуют об употреблении спиртных напитков.
- Положительные ответы на три вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя.
- Положительные ответы на все четыре вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию зависимости (алкоголизму).
- Отрицательные ответы на все четыре вопроса либо предполагают действительно трезвеннический образ жизни, либо нежелание пациента дать искренние ответы.

В случае положительного результата при интерпретации опросника CAGE, рекомендовано проведение международного стандартизованного теста AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) (табл. 3).

Вопросы с 1-го по 3-й дают возможность получить информацию о количестве употребляемого алкоголя, вопросы с 4-го по 6-й направлены на выявление зависимости, вопросы с 7-го по 10-й выявляют проблемы, которые могут быть связаны с приемом алкоголя.

Интерпретация результатов:

- 8–15 баллов: пациенту следует уменьшить количество потребляемого спиртного;
- 16–19 баллов: употребление алкоголя наносит вред, целесообразно немедленно изменить кратность приема и количество выпиваемого спиртного;
- Более 20 баллов: вероятно алкогольная зависимость.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Симптомы АБП зависят от клинико-морфологического варианта заболевания и варьиру-

ют от бессимптомного течения, характерного для алкогольного стеатоза, до классической картины поражения печени с симптомами печеночной недостаточности и портальной гипертензии (при алкогольном циррозе).

Выделяют следующие клинические синдромы (табл. 4) [2]:

- астенический;
- диспептический;
- холестатический;
- болевой.

Патогномоничные физикальные признаки алкогольной болезни печени отсутствуют. Объективный осмотр проводится в целях выявления «алкогольных стигм» и неспецифичных физикальных признаков хронического злоупотребления алкоголем, представленных в «сетке LeGo» (табл. 5).

Интерпретация данных:

- от 1 до 3 признаков — пациент употребляет алкоголь в малых дозах;
- ≥ 7 признаков — предположительно наличие у пациента хронической алкогольной интоксикации.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В лабораторной диагностике АБП используются прямые методы диагностики употребления алкоголя и не прямые лабораторные маркеры заболевания.

Прямые лабораторные маркеры регистрируют качественное и количественное содержание этанола и продуктов его метаболизма в исследуемом организме [1]. К ним относятся:

- фосфатидилэтанол (PEth);
- этилглюкуронид (EtG);
- этилсульфат (EtS), определяемый в сыворотке и моче;
- EtG и этиловые эфиры жирных кислот (FAEE) в волосах.

Период их обнаружения в биологических жидкостях может варьировать от 8–12 часов до 5–7 дней. Характеристики основных прямых лабораторных методов диагностики употребления алкоголя представлены в таблице 6.

Непрямыми лабораторными маркерами АБП являются:

- макроцитоз (MCV);
- повышение уровня содержания аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови;
- увеличение коэффициента де Ритиса (соотношения АСТ/АЛТ) > 1 ;

Таблица 3

Вопросник AUDIT

№	Вопросы	Количество баллов				
		0	1	2	3	4
1	Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?	Никогда	1 раз в месяц и реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 раза и более в неделю
2	Сколько единиц алкоголя Вы обычно выпиваете за раз? 1 доза = 10 г этанола, что соответствует 30 мл крепких напитков (водка, коньяк и т.п.), 250 мл 5% пива, 100 мл 12% вина	1–2	3–4	5–6	7–9	10 и более
3	Как часто Вы выпиваете 6 доз и более в течение одного дня (т.е. ~180 мл водки или других крепких напитков либо ~600 мл вина и т.п.)	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
4	Как часто за последний год Вам необходимо было выпить утром для устранения похмелья?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
5	Как часто в течение последнего года, начав прием спиртного, Вы не могли самостоятельно остановиться?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
6	Как часто в течение последнего года Вы меняли свои планы и не выполняли свои рутинные обязанности из-за алкоголя?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
7	Как часто за последний год у Вас возникало чувство вины на следующий день после употребления алкоголя?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
8	Как часто за последний год Вы были не способны вспомнить, что было накануне, из-за того, что были пьяны?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
9	Являлось ли когда-либо употребление Вами алкоголя причиной телесных повреждений у Вас или других людей?	Никогда	–	Да, но это было более чем год назад	–	Да, в течение этого года
10	Случалось ли, что Ваш родственник, знакомый или доктор проявлял озабоченность по поводу употребления Вами алкоголя либо предлагал прекратить выпивать?	Никогда	–	Да, но это было более чем год назад	–	Да, в течение этого года

Таблица 4

Основные синдромы алкогольной болезни печени

Синдром			
астенический	диспепсический	болевого	холестаза
<ul style="list-style-type: none"> общая слабость; головокружение; головные боли; анорексия; нарушение ритма сна/бодрствования; снижение либидо; снижение толерантности к физическим нагрузкам 	<ul style="list-style-type: none"> тошнота; рвота; диарея 	<ul style="list-style-type: none"> дискомфорт, тяжесть или ноющая боль в правом подреберье без/с иррадиацией под правую лопатку, правую руку 	<ul style="list-style-type: none"> кожный зуд; желтушность кожи и слизистых; обесцвечивание кала; потемнение мочи

- повышение уровня содержания γ -глутамил-транспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови; повышен у 75% лиц, злоупотребляющих алкоголем; активность фермента нормализуется через 4–5 недель после прекращения приема алкоголя;

- повышение уровня содержания 2-сифракции углерод-дефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке: при систематическом употреблении алкоголя количество силовых кислот в трансферрине уменьшается с 4–6 до 2 и менее и количество CDT

Таблица 5

Клинические признаки хронического злоупотребления алкоголем (сетка Р.М. LeGo, 1976) в модификации Жаркова О.Б., Огурцова П.П., Моисеева В.С.

1.	Ожирение или дефицит массы тела
2.	Транзиторная артериальная гипертония
3.	Тремор
4.	Полинейропатия
5.	Мышечная атрофия
6.	Гипергидроз
7.	Гинекомастия
8.	Увеличение околоушных желез
9.	Обложенный язык
10.	Наличие татуировки
11.	Контрактура Дюпоитрена
12.	Венозное полнокровие конъюнктивы
13.	Гиперемия лица с расширением сети кожных капилляров
14.	Гепатомегалия
15.	Телеангиоэктазии
16.	Пальмарная эритема
17.	Следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений

составляет более 5% от общего количества; показатель нормализуется через 2–3 недели после прекращения употребления алкоголя;

- повышение уровня содержания билирубина в сыворотке крови — повышен у 60–90% пациентов;
- повышение уровня содержания иммуноглобулинов класса А (IgA) в сыворотке крови.

Характеристика основных непрямых лабораторных методов диагностики АБП представлена в таблице 7.

СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА) ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Индекс APRI = АСТ/(верхний предел АСТ) * 100 / тромбоциты (10⁹/л. Чувствительность — 13,2%, специфичность — 77,6%. Интерпретация результата: если значение индекса больше 1.0, то вероятность значимого фиброза велика, если меньше 0,5, то с большой вероятностью можно утверждать об его отсутствии.

ФиброТест — комплекс расчетных тестов для определения степени гистологической активности при наиболее распространенных формах патологии печени, включающий следующие параметры: уровни α₂-макроглобулина, гаптоглобина, ГГТП, аполинопротеина (АроА1) и билирубина, а также пол и возраст пациента. ФиброТест состоит из двух расчетных алгоритмов и направлен на диагностику: степени тяжести фиброза печени с переводом в систему METAVIR — ФиброТест (FibroTest); активности некрвоспалительного процесса в печени — АктиТест (ActiTest). ФиброТест отображает стадии фиброза (F0, F1, F2, F3, F4) и степень некрвоспалительного процесса (A0, A1, A2, A3) по международной общепринятой системе.

Фиброметр — сывороточный маркер фиброза, который включает протромбиновое время, уровни α₂-макроглобулина и гиалуроновой кислоты, возраст пациента, его диагностическая точность при АБП подобна таковой при ФиброТесте.

AshTest — комбинация шести параметров, которые входят в состав ФиброТеста/АктиТеста (FibroTest/ActiTest): уровни ГГТП, АлАТ, общего билирубина, α₂-макроглобулина, АроА1, гаптоглобина с уровнем АсАТ. Первоначально

Таблица 6

Характеристика основных прямых лабораторных методов диагностики употребления алкоголя

№	Наименования показателя	Метод определения	Чувствительность, %	Специфичность, %
1.	Фосфатидилэтанол PEth	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией высокого разрешения	88–100	48–89
2.	Этилглюкуронид EtG в сыворотке крови	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией высокого разрешения	89	99
3.	Этилглюкуронид EtG в моче	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией высокого разрешения	89	99
4.	Этилглюкуронид EtG в волосах	Твердофазная экстракция	75	96
5.	Этиловые эфиры жирных кислот FAEE в волосах	Твердофазная экстракция	90–97	75–90

Таблица 7

Характеристика основных непрямых лабораторных методов диагностики АБП

№	Наименования показателя	Метод определения	Чувствительность, %	Специфичность, %
1.	Макроцитоз (MCV)	Расчетный показатель (после автоматического подсчета клеток с использованием кондуктометрии и гидродинамической фокусировки)	45–48	52–94
2.	Повышение уровня содержания аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови	Кинетический UV-тест (оптимизированный, стандартизированный DGKC) (предел — 85 ед/л)	47–68	80–95
3.	Увеличение коэффициента де Ритиса (соотношения АСТ/АЛТ)	Кинетический UV-тест (оптимизированный, стандартизированный DGKC)	35	70
4.	Повышение уровня содержания прямого билирубина в сыворотке крови	Колориметрический метод Ендрашика с диазореагентом	60	30
5.	Повышение уровня содержания γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови	Кинетический (Szasz)	49,6	83,9
6.	Повышение уровня содержания иммуноглобулинов класса А (IgA) в сыворотке крови	Иммунотурбидиметрия (только со стадии фиброза)	61	81
7.	Повышение уровня содержания 2-сифракции угледефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке крови	BioRad%CDT	63–94	92–98

тест был разработан для диагностики алкогольного гепатита (стеатогепатита) у лиц, злоупотребляющих алкоголем, а далее был предложен в качестве альтернативы трансъюгулярной биопсии печени у лиц с предполагаемым алкогольным гепатитом тяжелого течения. Значение AshTest® варьирует от 0 до 1. Большее значение предполагает более высокую вероятность тяжелого поражения ткани печени.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени способно качественно определить наличие стеатоза, цирроза, но уступает остальным методикам визуализации в специфичности.

Транзиентная эластография (Фиброскан) — измерение плотности ткани печени. Пациенты с алкогольным циррозом печени имеют более высокие показатели плотности печени в сравнении с таковыми при вирусном циррозе. У больных с АБП при воспалительном процессе, т.е. наличии алкогольного гепатита, показатель плотности ткани печени значительно повышается независимо от стадии фиброза. Рекомендовано использовать транзиентную эластографию для уточнения стадии АБП со следующими

пограничными значениями: фиброз 4-й стадии — 12,5 кПа, фиброз 3-й стадии — 9,5 кПа.

Эластография печени сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией.

Магнитно-резонансная эластометрия (МРЭ).

Компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) — более надежные инструменты для определения количества стеатоза, но методы недостаточно стандартизованы. Позволяют выявить степень развития коллатерального печеночного кровотока и сопутствующую патологию поджелудочной железы.

Сравнительная оценка показателей информативности инструментальных методов диагностики АБП представлена в таблице 8.

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Показания:

- алкогольный гепатит тяжелого течения, когда существует необходимость в специфической терапии (кортикостероиды);
- предположение о каких-либо дополнительных этиологических факторах (помимо алкоголя), вызывающих поражение печени;
- проведение клинических исследований.

Таблица 8

Сравнительная оценка уровней чувствительности и специфичности инструментальных методов диагностики АБП

№	Наименование метода	Чувствительность, %	Специфичность, %
1.	Ультразвуковая диагностика (для выявления 20–30% стеатоза)	85	30
2.	Транзиентная эластография	86	93
3.	Эластография печени сдвиговой волной с эластометрией	95	90
4.	Компьютерная томография с контрастированием	43–95	90
5.	Магнитно-резонансная томография	81	99
6.	Магнитно-резонансная эластометрия	85,4	88,4

Таблица 9

Критерии установления диагноза алкогольной болезни печени

Название и характеристика блока	Результат в баллах
Блок 1. Оценка хронического приема алкоголя в гепатотоксических дозах	
«Прямые» маркёры наличия алкоголя в крови, моче, волосах (PEth, EtG, FAEE)	3 балла
CAGE > 2 или AUDIT ≥ 20 баллов, или CDT ≥ 1,7%	2 балла
«Алкогольный» анамнез или алкогольные «стигмы» или AUDIT = 8–20 баллов, или CDT = 1,3–1,6	1 балл
Блок 2. Общие маркёры печеночной патологии	
Признаки фиброза печени по результатам транзиентной эластографии, ЭСВ с эластометрией, неинвазивных фибротестов (FibroTest®, FibroSpect®, Hepascore®, Fibrometer®, AshTest®, индекс PGAA); признаки стеатоза, стеатогепатита, фиброза, цирроза печени по результатам биопсии; признаки цирроза по результатам УЗИ печени	3 балла
Усиление эхогенности по результатам УЗИ печени, АСТ/АЛТ ≥ 2, АСТ или ГГТП ≥ 5 норм	2 балла
Повышение АСТ или ГГТП до 5 норм, макроцитоз, повышение уровня прямого билирубина, IgA в сыворотке крови	1 балл

Противопоказанием к выполнению этой манипуляции обычно служит высокий риск развития кровотечений из-за часто встречающихся нарушений коагуляции.

Результаты гистологического исследования позволяют четко определить прогноз заболевания у конкретного пациента. Так, морфологически подтвержденный диагноз алкогольного гепатита сочетается с худшим долгосрочным прогнозом (смертность на 50% выше) в сравнении с таковым на стадии стеатоза.

Морфологический спектр проявлений АБП включает четыре группы изменений:

- 1) стеатоз, преимущественно макровезикулярный, реже — микро-, макровезикулярный;
- 2) повреждение гепатоцитов (баллонная дистрофия);
- 3) воспалительный полиморфно-клеточный нейтрофильный инфильтрат преимущественно лобулярной локализации;
- 4) фиброз различной степени с нарушением долькового строения печеночной ткани и формированием цирроза.

У одного пациента возможно сочетание различных видов морфологических изменений либо присутствие какого-либо одного из них, например, стеатоза.

КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ТАБЛ. 9)

Интерпретация результатов:

- 5–6 баллов — высокая степень вероятности наличия АБП;
- 3–4 балла — средняя степень вероятности наличия АБП;
- 1–2 балла — низкая степень вероятности наличия АБП.

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА

Для оценки тяжести течения алкогольного гепатита применяют ряд прогностических индексов.

Индекс Мэддрея (Maddrey score) представляет собой дискриминантную функцию (DF):

$$DF = 4,6 \times (\text{ПВ больного} - \text{ПВ контроля}) + \text{СБ},$$

где ПВ — протромбиновое время, с; СБ — уровень сывороточного билирубина, мг/дл.

Интерпретация результатов: значение $DF \geq 32$ свидетельствует о тяжелом и прогностически неблагоприятном течении алкогольного гепатита; вероятность летального исхода в отсутствие специфического лечения в течение ближайшего месяца варьирует от 35 до 50%.

Шкала MELD (Model for End-stage Liver Disease). Данная шкала принята в США для определения очередности трансплантации печени.

$$\text{MELD} = 11,2 \times \ln(\text{МНО}) + 9,57 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,78 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43,$$

где \ln — натуральный логарифм; МНО — международное нормализованное отношение.

Нижняя граница нормы для каждого показателя: 1 — максимальное значение для уровня креатинина; 4 — если пациент находится на гемодиализе, то уровень креатинина принимают за 4.

Неблагоприятный прогноз для жизни ассоциирован со значением индекса MELD > 18. Чем выше значение индекса, тем тяжелее протекает заболевание печени (табл. 10).

Шкала Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score — GAMS) дает возможность оценить состояние пациента с учетом его возраста, количества лейкоцитов в крови, МНО, уровня общего билирубина и мочевины в сыворотке крови (табл. 11).

Интерпретация результатов:

- 8 баллов — неблагоприятный прогноз для жизни,
- более 9 баллов — выживаемость к 28-му дню составляет 46%, к 84-му — 40% [4, 6].

Шкала ABIC (ABIC score) позволяет выделить группы пациентов низкого, среднего и высокого риска летального исхода спустя 90 дней (выживаемость — 100, 70 и 25% соответственно).

$$\text{ABIC} = \text{Возраст} \times 0,1 + \text{СБ} \times 0,08 + \text{СК} \times 0,3 + \text{МНО} \times 0,8,$$

где СБ — концентрация сывороточного билирубина, мг/дл; СК — концентрация сывороточного креатинина, мг/дл.

Интерпретация результатов:

- $\text{ABIC} \leq 6,71$ — низкий риск летального исхода;
- $\text{ABIC} 6,71-9,0$ — средний риск;
- $\text{ABIC} > 9,0$ — высокий риск.

Индекс Лилль (Lillemodel) используется для стратификации пациентов по ответу на лечение глюкокортикостероидами.

Таблица 10

Шкала MELD

Индекс MELD, баллы	Период, мес	Выживаемость, %
10	3	74
	6	66
	12	59
20	3	52
	6	40
	12	30
30	3	11
	6	5
	12	2

Таблица 11

Шкала Глазго для оценки тяжести алкогольного гепатита

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст, годы	< 50	≥ 50	—
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	< 15	≥ 15	—
Мочевина, ммоль/л	< 5	≥ 5	—
МНО	< 1,5	1,5–2,0	≥ 2
Билирубин, мг / дл (мкмоль/л)	< 7,3 (125)	7,3–14,6 (125–250)	> 14,6 (250)

Расчет индекса:

$$R = 3,19 - 0,101 \times \text{возраст} + 0,147 \times A_0 + 0,0165 \times (\text{СБ1} - \text{СБ7}) - 0,206 \times \text{ПН} - 0,0065 \times \text{СБ0} - 0,0096 \times \text{МНО},$$

где A_0 — альбумин в день 0, г/л; СБ0, СБ1, СБ7 — сывороточный билирубин в 0, 1-й и 7-й дни соответственно; ПН — коэффициент, связанный с наличием или отсутствием почечной недостаточности: при уровне сывороточного креатинина ниже 115 мкмоль/л (1,3 мг/дл) или клиренсе креатинина менее 40 мл/мин ПН = 0 (нет почечной недостаточности); при превышении указанных выше величин диагностируют почечную недостаточность (коэффициент ПН = 1).

Интерпретация результатов:

- $R \leq 0,16$ — полный ответ;
- $R = 0,16-0,56$ — частичный ответ;
- $R \geq 0,56$ — отсутствие ответа.

Значение индекса Лилль: вероятность 6-месячного выживания пациентов с $R \geq 0,45$ составляет приблизительно 25%, пациентов с $R < 0,45-85\%$.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В связи с общностью звеньев патогенеза необходимо проведение дифференциальной диагностики АБП с неалкогольной жировой болезнью печени. При помощи специальных методов

диагностики при установлении диагноза АБП необходимо исключить такие заболевания печени и желчевыводящих путей, как механическая обструкция желчевыводящих путей (гепатоцеллюлярная карцинома, билиарная обструкция, синдром Бадда–Киари), гепатиты различной этиологии (вирусные, аутоиммунные, лекарственные, ишемические и т.д.), первичный гемохроматоз и болезнь Вильсона–Коновалова [3].

ЛЕЧЕНИЕ

Режим

При высокой активности и декомпенсации цирроза — полупостельный режим.

Питание/нутриционная поддержка Полное исключение алкоголя.

Полноценное энтеральное питание, при необходимости — энтеральное зондовое или парентеральное. Рекомендуется калорийный пищевой рацион (не менее 2000 ккал/сут) с высоким содержанием белка (1,0–1,25 г на 1 кг массы тела в сутки), жиров (70–140 г) и углеводов (280–325 г).

При наличии признаков печеночной энцефалопатии количество белка в рационе следует ограничивать только в индивидуальных случаях белковой интолерантности. Оно должно составлять не менее 60 г/сут., в основном за счет белков растительного происхождения и лактальбумина.

Медикаментозное лечение

Алкогольный стеатоз

Применяют одну из следующих схем:

- **эссенциальные фосфолипиды** 600 мг 3 раза в день во время еды 3–6 месяцев;
- **адеметионин** 400–800 мг 2 раза в день не позднее 18 ч 3–6 месяцев;
- **урсодезоксихолевая кислота** 15 мг/кг в день 3 раза в день 3–6 месяцев ИЛИ 10 мг/кг в сутки однократно в вечернее время, что в среднем соответствует 2–3 капсулам в день (500–750 мг) сроком на 3 месяца.

Алкогольный гепатит

Лечебная тактика при индексе Мэддрей > 32 (алкогольный гепатит тяжелого течения)

Преднизолон внутрь в дозе 40 мг/сут на период 28 дней. Оценку эффективности терапии проводят на 7-й день от ее начала с помощью индекса Лилль. Если индекс Лилль < 0,45, то лечение преднизолоном в указанной дозе продолжают в течение 28 дней

с последующей полной отменой препарата в течение 2 нед. При индексе Лилль $\geq 0,45$ лечение преднизолоном прекращают ввиду его неэффективности.

Пентоксифиллин — препарат терапии второй линии для лечения алкогольного гепатита тяжелого течения. Препарат назначают при отсутствии снижения уровня сывороточного билирубина более чем на 25% от исходного на 6–9-й день терапии глюкокортикоидами внутрь 400 мг 3 раза в день в течение 4–6 нед. Его назначают также пациентам, у которых установлены противопоказания к терапии преднизолоном.

N-ацетилцистеин в дозе 600 мг/сут в комбинации с глюкокортикостероидами способен улучшать краткосрочную выживаемость пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с монотерапией глюкокортикостероидами.

Лечебная тактика при индексе Мэддрей < 32 (алкогольный гепатит средней тяжести)

Нет необходимости в назначении глюкокортикостероидов.

Адеметионин. Стандартная схема применения предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят внутривенно капельно или струйно медленно в дозе 800 мг/сут однократно в течение 2–3 нед; возможно его внутримышечное введение. Затем больного переводят на прием препарата внутрь по 400 мг 3 раза в день в течение 4 недель и более. С целью повышения биодоступности препарата рекомендуется принимать его между приемами пищи. Максимальная продолжительность курса лечения не ограничена, выраженные побочные эффекты не описаны.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). При хроническом алкогольном гепатите, особенно при сопутствующем внутрипеченочном холестазае, рекомендуется трехкратный прием препарата в суточной дозе 15 мг/кг в течение 6 месяцев. При наличии аутоиммунных и фиброзных изменений в печени показан трехкратный прием суточной дозы препарата 15 мг/кг (3–6 месяцев) с переходом на поддерживающую дозу 10 мг/кг однократно в сутки и длительностью приема до 12 месяцев.

Метадоксин (пиридоксин L-2 пирролидон 5-карбоксилат). Лечение начинают с внутривенного введения 600–1200 мг препарата один раз в сутки, длительностью до четырех недель, с последующим переходом на пероральный прием 1000–1500 мг/сут, продолжительностью до 3 месяцев.

Адеметионин. Назначают вначале парентерально по 5–10 мл (400–800 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 10–14–25 дней, а затем по 400–800 мг (1–2 таблетки) 2 раза в день. Продолжительность курса лечения составляет в среднем 2 месяца. Препарат не следует назначать при азотемии.

Эссенциальные фосфолипиды. Рекомендованы в виде комбинированного парентерального (0,5–1,0 г 2–3 раза в сутки внутривенно капельно) введения и перорального приема препарата (600 мг 2–3 раза в сутки во время еды), с последующим переходом на пероральный прием при положительной динамике состояния пациента, курс лечения до 3 месяцев.

Препараты расторопши. Механизм действия связан с подавлением перекисного окисления липидов, вследствие чего предотвращается повреждение клеточных мембран. В поврежденных гепатоцитах препарат стимулирует синтез белков и фосфолипидов, в результате чего происходит стабилизация мембран и уменьшается их проницаемость.

L-орнитин L-аргинин (LOLA). Оказывает гипоаммониемическое действие. Участвуя в орнитиновом цикле, утилизирует аммонийные группы в синтезе мочевины, снижая концентрацию аммиака в плазме крови. Способствует нормализации КЩС организма и выработке инсулина и СТГ.

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота). Конъюгирует желчные кислоты, поддерживает гомеостаз кальция внутри гепатоцита, участвует в процессах осморегуляции и стабилизации мембран клеток печени.

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Госпитализация больных АБП показана на этапе первичной интенсивной диагностики, для интенсивной терапии (при достижении уровня печеночных трансаминаз > 10 норм), оказания неотложной помощи при тяжелом поражении гепатобилиарной системы и трансплантации печени при АБП. В большинстве случаев наблюдение и лечение больных АБП проводится в амбулаторных условиях.

ПРОФИЛАКТИКА

Отказ от употребления алкоголя.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Режим диспансерного наблюдения определяется индивидуально в зависимости от тече-

ния заболевания, объема поражения и наличия осложнений [2, 5].

Впервые выявленные пациенты в первый год наблюдаются каждые 3 месяца, во 2-й год — каждые 6 месяцев, в последующие годы в случае стабилизации процесса — 1 раз в год.

При наличии рецидивов рекомендуемый режим наблюдения каждые 3 месяца в течение двух лет, в последующие годы при стабилизации 1 раз в год.

В случае прогрессирующего течения рекомендуется диспансерное наблюдение каждые 3 месяца в течение двух лет, затем при стабилизации процесса каждые 6 месяцев в течение двух лет, затем 1 раз в год.

Диспансерное наблюдение не исключает активных визитов пациента при ухудшении состояния или развитии нежелательных явлений при проведении лечения.

Пациенты с АБП подлежат медицинскому наблюдению до нормализации всех лабораторных и инструментальных маркеров заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. М. ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(6): 20–40.
3. Комарова Д.В., Цинзерлинг А.В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. Практическое руководство. СПб. Сотис; 1999.
4. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Тарасова Л.В. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174(2): 4–28.
5. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и др. Оценка качества жизни больного в медицине. Клиническая медицина. 2000; 78(2): 10–3.
6. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G. et al. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. HEPATOLOGY. 2020; 71(1): 306–33.
7. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. The Journal of Hepatology. 2018; 69: 154–81.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii: Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoj diagnostike [Medical laboratory technologies: A guide to clinical laboratory diagnostics] v 2-h tomah. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian)
2. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov CH.S. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po vedeniyu vzroslykh patsiyentov s alkogol'noy bolezn'yu pecheni. [Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver for the Management of Adult Patients with Alcoholic Liver Disease]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017; 27(6): 20–40. (in Russian)
3. Komarova D.V., Tsinzerling A.V. Morfologicheskaya diagnostika infektsionnykh porazheniy pecheni. [Morphological diagnosis of infectious liver lesions]. Prakticheskoye rukovodstvo. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 1999. (in Russian)
4. Lazebnik L.B., Golovanova Ye.V., Tarasova L.V. i dr. Alkogol'naya bolezn' pecheni (ABP) u vzroslykh. [Alcoholic liver disease (ABD) in adults]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 174(2): 4–28. (in Russian)
5. Novik A.A., Matveyev S.A., Ionova T.I. i dr. Otsenka kachestva zhizni bol'nogo v meditsine. [Assessment of the patient's quality of life in medicine]. Klinicheskaya meditsina. 2000; 78(2): 10–3. (in Russian)
6. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G. et al. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. HEPATOLOGY. 2020; 71(1): 306–33.
7. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. The Journal of Hepatology. 2018; 69; 154–81.

УДК 616.33-002-07-08+616.34-008-085-092+616.8-009.7-039.31+371.388

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

© *Михаил Александрович Шевяков*¹, *Александр Александрович Гнутов*²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

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

Контактная информация: Александр Александрович Гнутов — ассистент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: alexandr.gnutov@mail.ru ORCID: 0000-0002-3353-8232

Поступила: 20.02.2021

Одобрена: 17.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с функциональной диспепсией и рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены для врачей-терапевтов и всех специалистов, интересующихся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании утвержденных Клинических рекомендаций Минздрава России по диагностике и лечению функциональной диспепсии, утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная диспепсия; диагностика; лечение; синдром болей в эпигастрии; постпрандиальный дистресс-синдром; практические рекомендации.

PRACTICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF FUNCTIONAL DYSPEPSIA

© *Mikhail A. Shevyakov*¹, *Alexander A. Gnutov*²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Alexander A. Gnutov — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman. E-mail: alexandr.gnutov@mail.ru ORCID: 0000-0002-3353-8232

Received: 20.02.2021

Revised: 17.08.2021

Accepted: 24.09.2021

SUMMARY. Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with functional dyspepsia and are recommended for use by physicians working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg, intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed based on the approved Clinical Recommendations of the Ministry of Health of Russia for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia, approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: functional dyspepsia; diagnosis; treatment; epigastric pain syndrome; postprandial distress syndrome; practical recommendations.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016) функциональная диспепсия (ФД)

характеризуется одним или несколькими из следующих симптомов, вызывающих беспокойство у пациента: чувство переполнения в эпигастриальной области, чувство раннего

насыщения, боль в эпигастральной области, жжение в эпигастральной области, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 месяцев) при отсутствии органической патологии по данным обследования (включая данные фиброгастродуоденоскопии) [1–6].

Симптомы диспепсии встречаются более чем у 18–24% населения развитых стран, при этом только в 10–25% этих симптомов достаточно для обращения за медицинской помощью. Примерно у 75% данных пациентов по результатам обследования, включающего в себя в том числе и фиброгастродуоденоскопию, не удастся выявить какие-либо структурные изменения, что позволяет заподозрить наличие ФД. Вместе с тем ФД приводит к значительным прямым затратам (посещение врача, обследование, прием лекарств), а также в связи с тем, что заболевание часто манифестируют в молодом трудоспособном возрасте, к еще более существенным косвенным затратам (временная потеря трудоспособности) [7, 8].

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

В клинической практике используют код МКБ-10: К30 Диспепсия.

ПАТОГЕНЕЗ

ФД в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра представляет собой расстройство взаимодействия желудочно-кишечного тракта и мозга, в патогенезе которого важную роль играют следующие факторы:

- нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки (замедление эвакуации желудочного содержимого, нарушение аккомодации желудка);
- висцеральная гиперчувствительность;
- нарушение проницаемости слизистой оболочки и нарушение локальной иммунной функции;
- изменение микробиоты (постинфекционная ФД);
- психосоциальные факторы (тревожность, стресс, депрессия);
- наследственные факторы.

Комбинация данных патогенетических факторов, взаимодействующих между собой, приводит к развитию заболевания — так называемая биопсихосоциальная модель патогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (рис. 1).

Таким образом, согласно современным представлениям о патогенезе ФД, воздействие

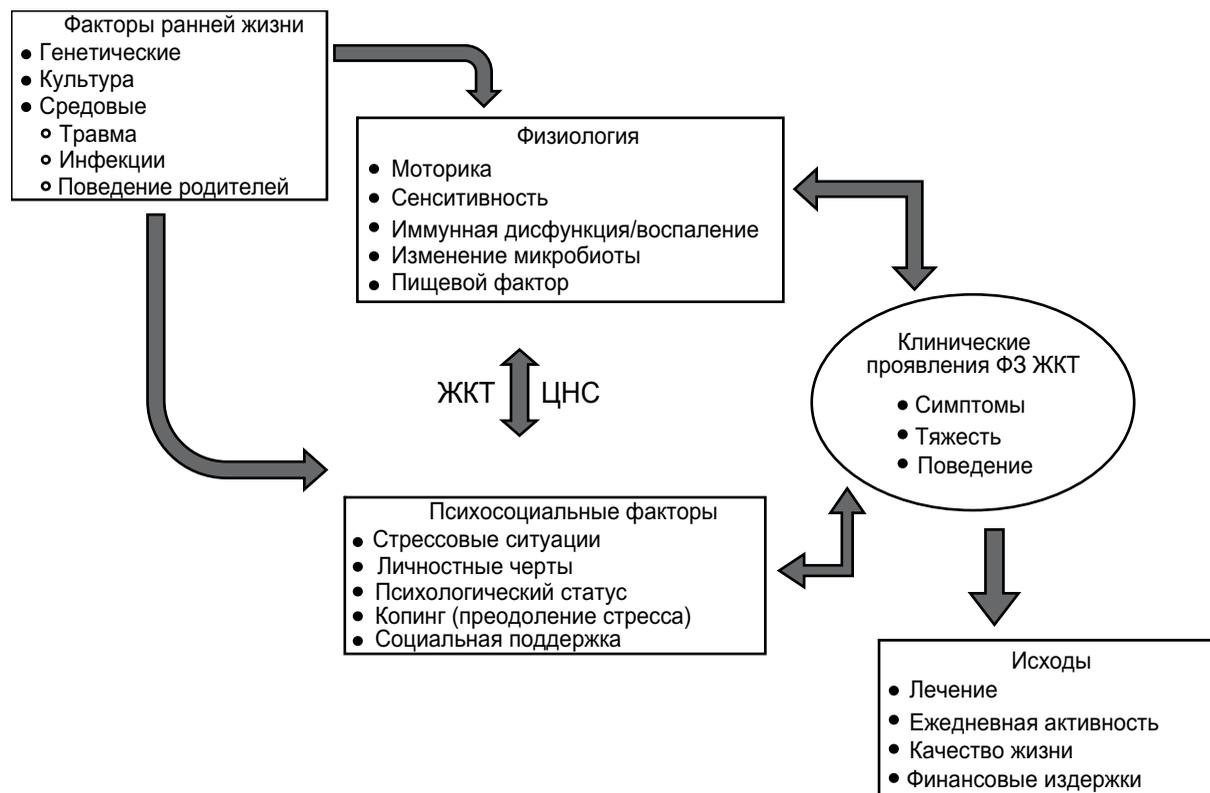


Рис. 1. Биопсихосоциальная модель генеза функциональных заболеваний (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (по [9–11]). ЦНС — центральная нервная система

таких факторов как инфекция, пищевые аллергены, изменение микробиома приводят к повышению проницаемости кишечного барьера в двенадцатиперстной кишке, с активацией иммунной системы, с эозинофилией и повышением количества тучных клеток. Вследствие локального воспалительного процесса низкой степени активности нарушается моторика двенадцатиперстной кишки, релаксация фундального отдела желудка. Циркулирующие цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа, могут приводить к возникновению системных симптомов и симптомов со стороны центральной нервной системы (тревожность, депрессия и соматизация). Однако большое количество патофизиологических изменений (табл. 1), которые выявляются при проведении исследований, посвященных ФД, невозможно выявить в рутинной практике, поэтому данное заболевание остается диагнозом исключения [12–14].

Еще одной из возможных причин развития ФД согласно Римским критериям IV пе-

ресмотра является инфекция *H. pylori*. Однако в соответствии с положениями Киотского консенсуса от 2015 года, у пациента с явлениями диспепсии симптоматика может быть обусловлена персистенцией хеликобактерной инфекции, и если после эрадикации отмечается стойкое купирование симптомов на протяжении не менее 6–12 месяцев, при этом диагностируется *H. pylori*-ассоциированная диспепсия, а в случае рецидива симптоматики или отсутствия улучшения диагностируется ФД (рис. 2) [3, 15–17].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ФД подразделяется на две клинические формы: синдром болей в эпигастрии и постпрандиальный дистресс-синдром (рис. 3).

При синдроме болей в эпигастрии по меньшей мере 1 раз в неделю отмечаются причиняющие беспокойство умеренные или выраженные боли, либо чувство жжения в

Таблица 1

Патофизиологические факторы функциональной диспепсии (по [7])

Изменения	Патофизиологические факторы
Нарушения моторики	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение объемной аккомодации свода желудка. • Непропорциональное распределение объема в желудке. • Снижение моторики антрального отдела. • Несогласованная антродуоденальная моторика. • Повышенная постпрандиальная перистальтика двенадцатиперстной кишки
Сенсомоторные расстройства	<ul style="list-style-type: none"> • Пониженная возбудимость нейронов энтеральной нервной системы. • Глиоз мейсснера сплетения двенадцатиперстной кишки. • Снижение парасимпатического тонуса. • Повышение чувствительности двенадцатиперстной кишки к кислой среде. • Повышение чувствительности к холецистокинину. • Повышение концентрации холецистокинина натощак и после приема пищи и снижение концентрации пептида YY. • Снижение количества энтероэндокринных клеток двенадцатиперстной кишки
Висцеральная гиперчувствительность	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение чувствительности к расширению желудка (натощак и после еды). • Повышение чувствительности к расширению двенадцатиперстной, тощей и прямой кишки
Постинфекционные изменения в двенадцатиперстной кишке	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ CD8⁺цитотоксических Т-клеток, CD 68⁺ и CCR2⁺ макрофагов. • ↓ CD4⁺Т-хелперов в двенадцатиперстной кишке
Иммунная активация	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Эозинофильных гранулоцитов и макрофагов в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. • ↑ Дегрануляции эозинофильных гранулоцитов в двенадцатиперстной кишке
Дисфункция кишечного барьера	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Проницаемость в проксимальном отделе тонкой кишки
Генетическая предрасположенность	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Генотип GNβ3-ТТ. • ↓ ССК-А рецепторов к холецистокинину генотипа СС
Биопсихосоциальные факторы	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Тревога, депрессия, соматизация, невротизм. • ↑ Стрессовые жизненные события
Измененная микробиота	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ <i>Prevotella</i>. • <i>Helicobacter pylori</i>

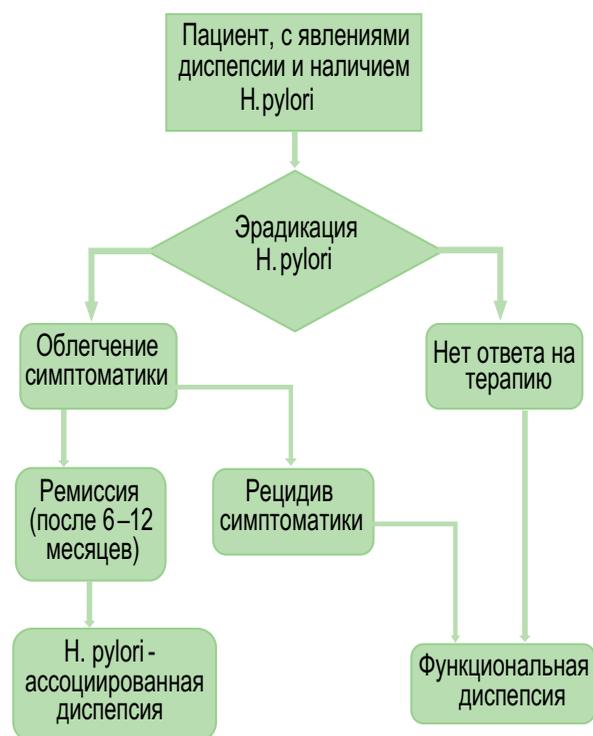


Рис. 2. Алгоритм диагностики *H. pylori*-ассоциированной диспепсии (по [17])

эпигастральной области. При этом боли могут возникать после приема пищи, исчезать после приема пищи или возникать натощак, они не локализуются в других отделах живота и не уменьшаются после дефекации. Данные симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 месяца при общей продолжительности заболевания не менее 6 месяцев.

Постпрандиальный дистресс-синдром характеризуется следующей симптоматикой: у пациента чаще чем 3 раза в неделю после еды при приеме пищи в обычном объеме возникают причиняющие беспокойство чувство переполнения желудка или раннее насыщение. Постпрандиальный дистресс-синдром встречается чаще, чем синдром болей в эпигастрии. Эти два клинических варианта функциональной диспепсии могут сочетаться друг с другом, а также с отрыжкой и тошнотой. Данные симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 месяца при общей продолжительности заболевания не менее 6 месяцев [1, 2, 18].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ФД может быть поставлен после тщательного обследования пациента для исключения вторичной диспепсии, то есть возникающей на фоне органической патологии



Рис. 3. Клинические варианты функциональной диспепсии

Таблица 2

Причины вторичной диспепсии

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
Злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы
Хронический панкреатит
Целиакия
Инфекция <i>H. pylori</i>
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Заболевания желчевыводящих путей
Болезнь Крона
Амилоидоз
Саркоидоз
Лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, препараты железа и др.)
Сахарный диабет, заболевания щитовидной и паращитовидной желез
Системная склеродермия
Хроническая сердечная недостаточность
Хроническая почечная недостаточность
Паразитарная инвазия
Другая органическая патология

(табл. 2). Обследование включает в себя сбор анамнеза, объективное обследование, лабораторные и инструментальные методы исследования (рис. 4). Обязательным является выполнение фиброгастроуденоскопии, позволяющей исключить язвенную болезнь, эзофагит, злокачественные новообразования и другую органическую патологию [8, 19–21].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ФД включает в себя модификацию образа жизни и диеты, а также медикаментозную терапию.

Модификация образа жизни:

- отказ от употребления кофеина, алкоголя;
- отказ от курения;
- дробное питание (6 раз в день) небольшими порциями;
- отказ от острой, жирной пищи;
- ведение дневника симптомов для выявления и отказа от продуктов, провоцирующих клиническую симптоматику у пациента;

- по возможности избегать приема нестероидных противовоспалительных препаратов [22–25].

Медикаментозная терапия включает в себя антисекреторную терапию (ингибиторы протонной помпы, H_2 -гистаминоблокаторы), прокинетики (домперидон, метоклопрамид, итоприд и другие) и антидепрессанты. В случае выявления инфекции *H. pylori* необходимо проведение эрадикационной терапии [1, 17].

При синдроме болей в эпигастрии предпочтительно назначение антисекреторной терапии, а при постпрандиальном дистресс-синдроме препаратами выбора являются прокинетики (рис. 5) [19, 23, 24, 26, 27].

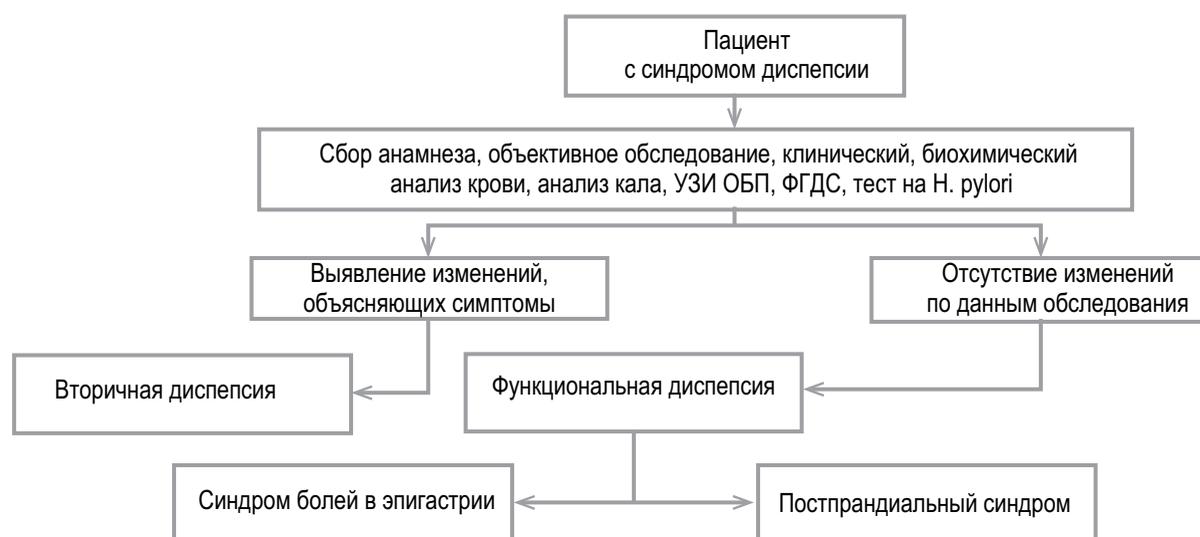


Рис. 4. Алгоритм диагностики функциональной диспепсии

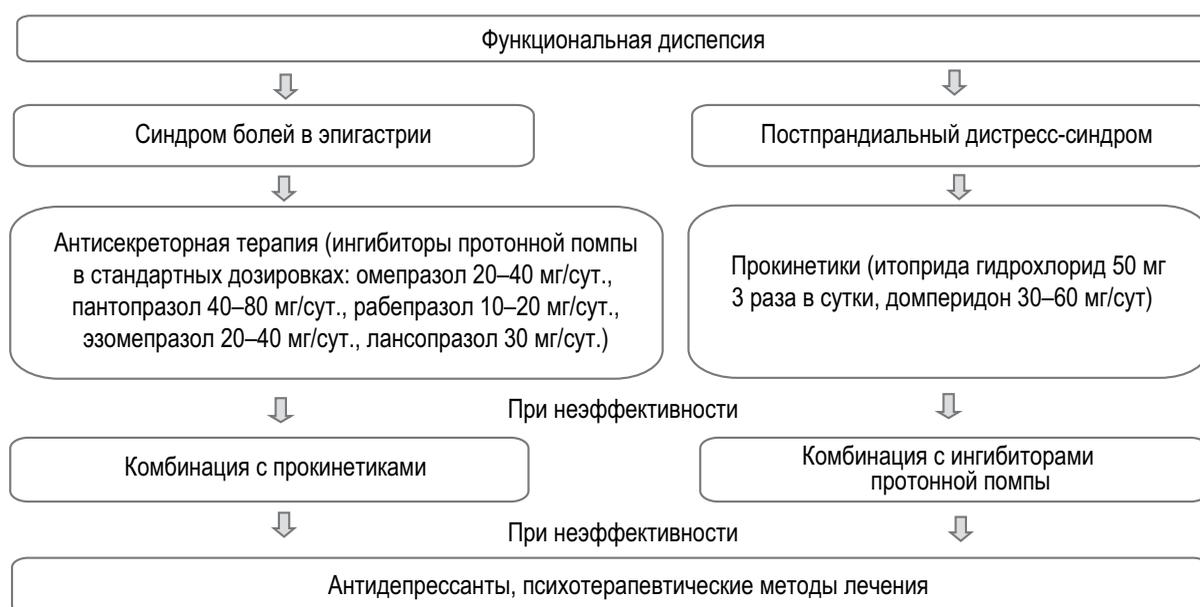


Рис. 5. Терапия функциональной диспепсии

При назначении прокинетики необходимо помнить о наличии серьезных побочных эффектов антагонистов дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон).

При необходимости также могут назначаться психотерапевтические методы лечения и антидепрессанты [1, 28–30].

Профилактика рецидивов ФД заключается в назначении поддерживающей терапии после окончания основного курса лечения, в том числе возможно назначение препаратов в режиме «по требованию».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФД является распространенным заболеванием, в основе которого лежат определенные патофизиологические факторы, что подчеркивается в последнем пересмотре Римских критериев — термин «функциональные» предложено заменить на «расстройства взаимодействия головного мозга и ЖКТ» в связи с улучшением понимания патогенеза данного заболевания. Тем не менее выявить структурные изменения, характерные для ФД, в рутинной практике весьма затруднительно, что требует проведения тщательного обследования пациента для исключения вторичной диспепсии. ФД оказывает серьезное влияние на качество жизни пациентов и зачастую требует назначения медикаментозной терапии. В то же время новые данные о патогенезе ФД и функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта открывают новые перспективы для диагностики и терапии данных заболеваний

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(1): 50–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61>.
- Шептулин А.А., Курбатова А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(4): 124–8. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-124-128>.
- Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011. PMID: 27147122.
- Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Функциональная диспепсия и хронический гастрит. *Педиатр*. 2018; 9(1): 77–83. DOI: 10.17816/PED9177-83.
- Ревнова М., Мишкина Т., Сергейчук Е., Шatroва Ю. Предикторы развития функциональных расстройств органов пищеварения у детей. *Forcipe*. 2019; 2(2): 19–23.
- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб. СпецЛит; 2006.
- Madisch A., Andresen V., Enck P. et al. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115(13): 222–32. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0222.
- Talley N.J. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. *Gut Liver*. 2017; 11(3): 349–57. DOI: 10.5009/gnl16055.
- Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
- Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2017; 27(1): 4–11.
- Успенский Ю.П., Гнутов А.А., Барышникова Н.В., Мирзоев О.С. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: фокус на дифференциальную диагностику изжоги. *Фарматека*. 2020; 27(2): 24–30. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.2.24-30.
- Talley N.J., Goodsall T., Potter M. Functional dyspepsia. *Aust Prescr*. 2017; 40(6): 209–13. DOI: 10.18773/austprescr.2017.066.
- Addula M., Wilson VED., Reddymasu S., Agrawal D.K. Immunopathological and molecular basis of functional dyspepsia and current therapeutic approaches. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14(10): 831–40. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1524756. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30235962; PMCID: PMC6287908.
- Yamasaki T., Watari J. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol*. 2019; 54(4): 305–11. DOI: 10.1007/s00535-019-01550-4. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30767076; PMCID: PMC6437122.
- Suzuki H., Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10(3): 168–74. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.9. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23358394.
- Du L.J., Chen B.R., Kim J.J. et al. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(12): 3486–95. DOI: 10.3748/wjg.v22.i12.3486.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015; 64(9): 1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26187502; PMCID: PMC4552923.

18. Успенский Ю.П., Гнутов А.А., Фоминых Ю.А., Мирзоев О. С. Современная парадигма функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта: фокус внимания на функциональную диспепсию, дисфункцию сфинктера Одди и синдром раздраженного кишечника. Медицинский алфавит. 2019; 3; 20(395): 24–9. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-24-29.
19. Tomita T., Oshima T., Miwa H. New Approaches to Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018; 20(12): 55. DOI: 10.1007/s11894-018-0663-4. PMID: 30338390.
20. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. *Lancet.* 2020; 396(10263): 1689–1702. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33049222.
21. Black C.J., Houghton L.A., Ford A.C. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2018; 11: 1756284818805597. Published 2018 Oct 30. DOI: 10.1177/1756284818805597.
22. Yamawaki H., Futagami S., Wakabayashi M. et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2018; 9(1): 23–32. DOI: 10.1177/2040622317725479.
23. Pesce M., Cargiolli M., Cassarano S. et al. Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(5): 456–65. DOI: 10.3748/wjg.v26.i5.456.
24. Duboc H., Latrache S., Nebunu N., Coffin B. The Role of Diet in Functional Dyspepsia Management. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 23. Published 2020 Feb 5. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00023.
25. Duncanson K., Burns G., Pryor J. et al. Mechanisms of Food-Induced Symptom Induction and Dietary Management in Functional Dyspepsia. *Nutrients.* 2021; 13(4): 1109. Published 2021 Mar 28. DOI: 10.3390/nu13041109.
26. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3(3): CD011194. Published 2017 Mar 8. DOI: 10.1002/14651858.CD011194.pub2.
27. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P. et al. Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 10(10):CD009431. Published 2018 Oct 18. DOI: 10.1002/14651858.CD009431.pub3.
28. Tavakoli T., Hoseini M., Tabatabaee TSJ. et al. Comparison of dialectical behavior therapy and anti-anxiety medication on anxiety and digestive symptoms in patients with functional dyspepsia. *J Res Med Sci.* 2020; 25: 59. Published 2020 Jun 30. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_673_19.
29. Lu Y., Chen M., Huang Z., Tang C. Antidepressants in the Treatment of Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0157798. Published 2016 Jun 16. DOI: 10.1371/journal.pone.0157798.
30. Talley N.J., Herrick L., Locke G.R. Antidepressants in functional dyspepsia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 4(1): 5–8. DOI: 10.1586/egh.09.73.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu funktsional'noy dispepsii. [Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2017; 27(1): 50–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61> (in Russian)
2. Sheptulin A.A., Kurbatova A.A. Novyye Rimskiye kriterii funktsional'noy dispepsii IV peresmotra. [New Rome IV revision criteria for functional dyspepsia]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2016; 26(4): 124–8. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-124-128>. (in Russian)
3. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016; 150(6): 1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011. PMID: 27147122.
4. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V. Funktsional'naya dispepsiya i khronicheskiy gastrit. [Functional dyspepsia and chronic gastritis]. *Pediatr.* 2018; 9(1): 77–83. DOI: 10.17816/PED9177-83. (in Russian)
5. Revnova M., Mishkina T., Sergeychuk Ye., Shatrova Yu. Prediktory razvitiya funktsional'nykh rasstroystv organov pishchevareniya u detey. [Predictors of the development of functional disorders of the digestive system in children]. *Forcipe.* 2019; 2(2): 19–23. (in Russian)
6. Tkachenko Ye.I., Uspenskiy Yu.P. Pitaniye, mikrobiotsenoza i intellekt cheloveka. [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. SPb. SpetsLit; 2006. (in Russian)
7. Madisch A., Andresen V., Enck P. et al. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115(13): 222–32. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0222.
8. Talley N.J. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. *Gut Liver.* 2017; 11(3): 349–57. DOI: 10.5009/gnl16055.
9. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
10. Andreyev D.N., Zaborovskiy A.V., Trukhmanov A.S. i dr. Evolyutsiya predstavleniy o funktsional'nykh zabollevaniyakh zheludochno-kishechnogo trakta v svete Rimskikh kriteriyev IV peresmotra (2016 g.) [Evolution of ideas about functional diseases of the

- gastrointestinal tract in the light of the Rome criteria of the IV revision (2016)]. *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2017; 27(1): 4–11. (in Russian)
11. Uspenskiy Yu.P., Gnutov A.A., Baryshnikova N.V., Mirzoyev O.S. Funktsional'nyye zabolevaniya zheludochno-kishechnogo trakta: fokus na differentsial'nuyu diagnostiku izzhogi. [Functional diseases of the gastrointestinal tract: focus on differential diagnosis of heart-burn]. *Farmateka.* 2020; 27(2): 24–30. DOI 10.18565/pharmateka.2020.2.24-30. (in Russian)
 12. Talley N.J., Goodsall T., Potter M. Functional dyspepsia. *Aust Prescr.* 2017; 40(6): 209–13. DOI: 10.18773/austprescr.2017.066.
 13. Addula M., Wilson VED., Reddymasu S., Agrawal D.K. Immunopathological and molecular basis of functional dyspepsia and current therapeutic approaches. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14(10): 831–40. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1524756. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30235962; PMCID: PMC6287908.
 14. Yamasaki T., Watari J. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol.* 2019; 54(4): 305–11. DOI: 10.1007/s00535-019-01550-4. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30767076; PMCID: PMC6437122.
 15. Suzuki H., Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(3): 168–74. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.9. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23358394.
 16. Du L.J., Chen B.R., Kim J.J. et al. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(12): 3486–95. DOI: 10.3748/wjg.v22.i12.3486.
 17. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015; 64(9): 1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26187502; PMCID: PMC4552923.
 18. Uspenskiy Yu.P., Gnutov A.A., Fominykh Yu.A., Mirzoyev O. S. Sovremennaya paradigma funktsional'nykh zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta: fokus vnimaniya na funktsional'nuyu dispepsiyu, disfunktsiyu sfinktera Oddi i sindrom razdrazhennogo kishechnika. [Modern paradigm of functional diseases of the gastrointestinal tract: focus on functional dyspepsia, sphincter of Oddi dysfunction and irritable bowel syndrome]. *Meditinskiy alfavit.* 2019; 3; 20(395): 24–9. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-24-29. (in Russian)
 19. Tomita T., Oshima T., Miwa H. New Approaches to Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018; 20(12): 55. DOI: 10.1007/s11894-018-0663-4. PMID: 30338390.
 20. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. *Lancet.* 2020; 396(10263): 1689–1702. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33049222.
 21. Black C.J., Houghton L.A., Ford A.C. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2018; 11: 1756284818805597. Published 2018 Oct 30. DOI: 10.1177/1756284818805597.
 22. Yamawaki H., Futagami S., Wakabayashi M. et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther. Adv Chronic Dis.* 2018; 9(1): 23–32. DOI: 10.1177/2040622317725479.
 23. Pesce M., Cargiolli M., Cassarano S. et al. Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(5): 456–65. DOI: 10.3748/wjg.v26.i5.456.
 24. Duboc H., Latrache S., Nebunu N., Coffin B. The Role of Diet in Functional Dyspepsia Management. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 23. Published 2020 Feb 5. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00023.
 25. Duncanson K., Burns G., Pryor J. et al. Mechanisms of Food-Induced Symptom Induction and Dietary Management in Functional Dyspepsia. *Nutrients.* 2021; 13(4): 1109. Published 2021 Mar 28. DOI:10.3390/nu13041109
 26. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3(3): CD011194. Published 2017 Mar 8. DOI: 10.1002/14651858.CD011194.pub2.
 27. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P. et al. Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 10(10):CD009431. Published 2018 Oct 18. DOI: 10.1002/14651858.CD009431.pub3.
 28. Tavakoli T., Hoseini M., Tabatabaee TSJ. et al. Comparison of dialectical behavior therapy and anti-anxiety medication on anxiety and digestive symptoms in patients with functional dyspepsia. *J Res Med Sci.* 2020; 25: 59. Published 2020 Jun 30. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_673_19.
 29. Lu Y., Chen M., Huang Z., Tang C. Antidepressants in the Treatment of Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0157798. Published 2016 Jun 16. DOI: 10.1371/journal.pone.0157798.
 30. Talley N.J., Herrick L., Locke G.R. Antidepressants in functional dyspepsia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 4(1): 5–8. DOI: 10.1586/egh.09.73.

УДК 616.33/.34-008.314.4-008.7-002-07-08+579.864.1+577.113+371.388

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ (СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР, ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАРЕЯ)

© Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Наталья Владимировна Барышникова¹, Яна Вячеславовна Соусова²

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

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

Контактная информация: Юлия Александровна Фоминых — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: jaf@mail.ru

Поступила: 23.02.2021

Одобрена: 20.08.2021

Принята к печати: 24.09.2021

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с функциональными кишечными расстройствами (синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональная диарея) с фокусом внимания на рациональную терапию и особенности применения различных групп препаратов для консервативного лечения данных заболеваний, рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены для врачей-терапевтов и всех специалистов, интересующихся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании утвержденных Клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника, Клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором, практических рекомендаций Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых, утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональные кишечные расстройства; функциональная диарея; функциональный запор; синдром раздраженного кишечника; диагностика; пробиотики; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS TO DIAGNOSE AND TREAT FUNCTIONAL INTESTINAL DISORDERS (IRRITABLE BOWEL SYNDROME, FUNCTIONAL CONSTIPATION, FUNCTIONAL DIARRHEA)

© Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Natalia V. Baryshnikova¹, Iana V. Sousova²

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Yulia A. Fominykh — DMs, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty; professor of the Department Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman. E-mail: jaf@mail.ru

Received: 23.02.2021

Revised: 20.08.2021

Accepted: 24.08.2021

SUMMARY. Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with functional intestinal disorders (irritable bowel syndrome, functional constipation, functional diarrhea) with a focus on rational therapy and the peculiarities of the use of various groups of drugs for the conservative treatment of this disease. They are recommended for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg and intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of the approved Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome, Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of patients with chronic constipation, practical recommendations Scientific community of study human microbiome and Russian Gastroenterological Association for the use of probiotics for the diagnosis and treatment of patients with gastroenterological adult patients. These practical recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: functional intestinal disorders; functional diarrhea; functional constipation; irritable bowel syndrome; diagnosis; probiotics; treatment; practical recommendations.

Согласно Римским критериям IV пересмотра, синдром раздраженного кишечника, функциональный запор и функциональная диарея входят в группу функциональных кишечных расстройств [3–11]:

C1. Синдром раздраженного кишечника

C2. Функциональный запор

C3. Функциональная диарея

C4. Функциональное вздутие/растяжение живота

C5. Неуточненное функциональное расстройство кишечника

C6. Опиоид-индуцированный запор

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Определение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — функциональное расстройство кишечника, проявляющееся связанной с актом дефекации болью в животе, которая возникает как минимум 1 раз в неделю, носит рецидивирующий характер и сочетается с изменением частоты и/или формы стула. Для постановки диагноза данные симптомы должны наблюдаться на протяжении последних 3 месяцев при общей продолжительности наблюдения 6 и более месяцев.

Код по МКБ-10

K58.0 Синдром раздраженного кишечника с диареей

K58.9 Синдром раздраженного кишечника без диареи

Патогенез

Патогенетическими механизмами, обуславливающими специфику СРК, являются висцеральная гиперчувствительность и нарушение моторики кишечника, формирова-

нию которых способствует наличие генетической предрасположенности, психосоциальных факторов и изменений, локализованных на уровне кишечной стенки (рис. 1).

Клинические варианты течения

В зависимости от характера изменения типа стула, оцениваемой по Бристольской шкале формы кала (рис. 2), выделяют 4 варианта течения СРК (табл. 1).

Клиническая картина

Клинические проявления СРК не являются специфичными и могут наблюдаться при других заболеваниях кишечника (табл. 2).

Больные с СРК также могут предъявлять жалобы, не связанные с функционированием кишечника, однако при их наличии более вероятен диагноз функционального расстройства:

- диспепсия (отмечается у 15–44,6% пациентов с СРК), тошнота, изжога;
- боли в поясничной области, другие мышечные и суставные боли;
- урологические симптомы (никтурия, учащенные и императивные позывы к мочеиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря);
- диспареуния (появление боли при половом акте у женщин);
- нарушение ночного сна.

Согласно данным современной литературы, сопутствующие тревожные, депрессивные, ипохондрические расстройства отмечаются у 75–100% больных с СРК. В ряде случаев клинически значимое сопутствующее психическое расстройство может привести к увеличению выраженности гастроэнтерологических симптомов.

При обследовании больных с СРК обращает на себя внимание несоответствие между большим количеством предъявляемых жалоб, длитель-

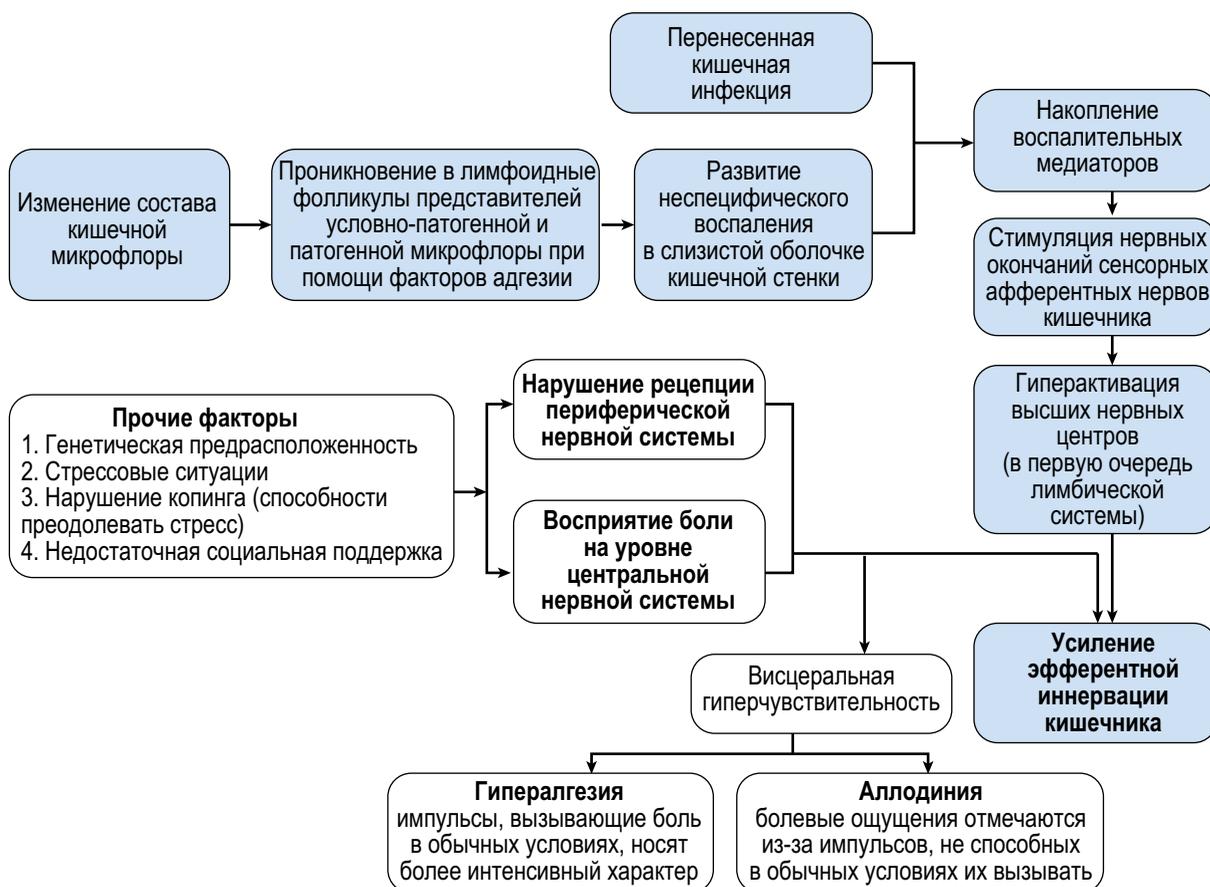


Рис. 1. Механизм развития синдрома раздраженного кишечника

	Тип 1 Отдельные твердые комки, как орехи
	Тип 2 В форме колбаски, комковатый
	Тип 3 В форме колбаски, с ребристой поверхностью
	Тип 4 В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий
	Тип 5 Мягкие маленькие шарики с ровными краями
	Тип 6 Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул
	Тип 7 Водянистый, без твердых частиц

Рис. 2. Бристольская шкала форм кала

Таблица 1

Классификация синдрома раздраженного кишечника

№	Тип течения СРК	Форма кала в ≥25% дефекаций	Форма кала в <25% дефекаций	Альтернативный вариант постановки диагноза
1.	СРК с запором (СРК-З)	1–2 тип по Бристольской шкале	6–7 тип по Бристольской шкале	Пациент сообщает, что у него отмечается преимущественно запор (1–2 тип)
2.	СРК с диареей (СРК-Д)	6–7 тип по Бристольской шкале	1–2 тип по Бристольской шкале	Пациент сообщает, что у него отмечается преимущественно диарея (6–7 тип)
3.	Смешанный вариант (СРК-М)	1–2 и 6–7 тип по Бристольской шкале	–	Пациент сообщает, что у него возникает как запор (более чем в 1/4 всех дефекаций), так и диарея (более чем в 1/4 всех дефекаций)
4.	Неклассифицируемый вариант СРК (СРКН)	Жалобы пациента соответствуют диагностическим критериям СРК, но этого недостаточно для диагностики первых трех вариантов заболевания		

Таблица 2

Клинические проявления синдрома раздраженного кишечника

Клинический симптом	Характеристика
Боль в животе	<ul style="list-style-type: none"> • Характер: неопределенная, жгучая, тупая, ноющая, постоянная, кинжальная или выкручивающая. • Локализация: преимущественно в подвздошных областях, чаще слева. • Более характерна преходящая боль, чем постоянная. • Обычно выраженность боли усиливается после приема пищи, во время менструации и уменьшается после дефекации, отхождения газов, приема спазмолитических препаратов. • Отличительная особенность: отсутствие боли в ночные часы
Ощущение вздутия живота	<ul style="list-style-type: none"> • Менее выражено в утренние часы, нарастает в течение дня. • Усиливается после приема пищи
Нарушения функции кишечника	<p style="text-align: center;">Диарея:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обычно возникает утром, после завтрака, в ночные часы отсутствует; • частота актов дефекации колеблется от 2 до 4 и более за короткий промежуток времени; • часто сопровождается императивными позывами и чувством неполного опорожнения кишечника; • нередко при первом акте дефекации кал более плотный, чем при последующих, когда объем — кишечного содержимого уменьшен, но консистенция кала более жидкая; • общая суточная масса кала не превышает 200 г. <p style="text-align: center;">Запор:</p> <ul style="list-style-type: none"> • возможно выделение «овечьего» кала, каловых масс в виде «карандаша», а также пробкообразного кала (выделение плотных, оформленных каловых масс в начале дефекации, а затем каши — цеобразного или даже водянистого кала); • кал не содержит примеси крови и гноя, однако часто отмечается примесь слизи
Нарушения акта дефекации	<ul style="list-style-type: none"> • Императивные позывы на дефекацию. • Чувство неполного опорожнения кишечника

ным течением заболевания и удовлетворительным общим состоянием больного.

Диагностика

Диагностика СРК основывается на оценке жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторного и инструментального обследования и в первую очередь направлена на исключение органической патологии. Показанием к углубленному обследованию является обнаружение «симптомов тревоги» (табл. 3).

Поскольку при диагностике СРК высока вероятность диагностической ошибки, обусловленная схожестью клинической картины

ряда органических заболеваний (хронические воспалительные заболевания кишечника, микроскопические колиты опухоли толстой кишки и т.д.), в отсутствие «симптомов тревоги» СРК целесообразно рассматривать как диагноз исключения.

В большинстве случаев диагноз у пациентов устанавливают в возрасте от 30 до 50 лет, у 15–44,6% больных СРК сочетается с синдромом функциональной диспепсии (СФД).

Алгоритм диагностики СРК

1. Выполнение клинического и биохимического анализов крови.

Признаки, свидетельствующие о наличии органической патологии

«Симптомы тревоги»	
Жалобы и анамнез	<ul style="list-style-type: none"> • уменьшение массы тела; • начало заболевания в пожилом возрасте; • ночная симптоматика; • рак толстой кишки, целиакия, язвенный колит и болезнь Крона у родственников; • постоянная боль в животе как единственный симптом поражения желудочно-кишечного тракта; • прогрессирующее течение заболевания
Симптомы, выявленные при непосредственном обследовании:	<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка; • изменения со стороны внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия и др.)
Лабораторные показатели:	<ul style="list-style-type: none"> • снижение уровня гемоглобина; • лейкоцитоз; • повышение СОЭ; • наличие скрытой крови в кале

2. Определение антител к тканевой трансглутаминазе (АТ к tTG) IgA или IgG, антител к эндомиозию для дифференциальной диагностики с глютеновой энтеропатией у пациентов с СРК-Д и СРК-М.

3. Определение уровня гормонов щитовидной железы.

4. Анализ кала для выявления скрытой крови.

5. Водородный дыхательный тест с глюкозой или лактулозой для выявления СИБР у пациентов с СРК-Д и СРК-М.

6. Анализ кала для выявления бактерий кишечной группы (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp. и др), токсинов А и В *Clostridium difficile*, определение уровня кальпротектина в кале, суточной потери жира (по показаниям) у пациентов с СРК-Д и СРК-М.

7. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

8. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с биопсией из залуковичной области двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии (при выявлении АТ к tTG в диагностическом титре у больных целиакией или их родственников первой линии), болезни Уиппла, энзимопатий (лактазной недостаточности, сахарозной недостаточности и т.д.).

9. Проведение колоноскопии с биопсией для исключения органических заболеваний (опухолового процесса, болезни Крона).

Лечение

Модификация образа жизни

Диета:

- принимать пищу регулярно в специально отведенное для этого время;
- избегать приема пищи в спешке, в процессе работы;

- не пропускать приемы пищи и не допускать длительные перерывы между ними;
- при вариантах СРК-Д и СРК-М возможно назначение аглютеновой диеты, а также диеты с низким содержанием олиго- и олигомоносахаридов (лактозы, фруктозы, фруктанов, галактанов) и полиолов (сорбитола, ксилитола, маннитола);
- ведение «пищевого дневника» для определения продуктов, употребление которых приводит к увеличению выраженности симптомов заболевания;
- при недостаточной эффективности диеты может быть назначена альфа-галактозидаза (1–3 таблетки с первыми порциями пищи) с целью купирования синдрома повышенного газообразования.

Купирование болевого синдрома

Спазмолитики (рекомендованы согласно Римским критериям IV пересмотра):

- гиосцина бутилбромид;
- пинаверия бромид;
- мебеверин.

Длительность терапии не менее 2 недель, оптимально 1 месяц, далее по требованию.

Купирование диареи

Лоперамида гидрохлорид:

- снижая тонус и моторику гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, улучшает консистенцию кала и уменьшает количество позывов на дефекацию;
- 2 капсулы (4 мг), затем по 1 капсуле (2 мг) после каждого диарейного акта дефекации;
- длительность лечения повторяющихся приступов в течение 2 недель;
- не следует использовать в случаях диареи с длительностью более 48 часов.

Диоктаэдрический смектит:

- 1 пакетик (3 г) 3 раза в сутки, предварительно растворив в воде.

Рифаксимин:

- 2 таблетки (400 мг) 2–3 раза в сутки в течение 7 дней.

Купирование запора:

Слабительные средства, увеличивающие объем каловых масс:

- увеличивают объем кишечного содержимого, придают каловым массам мягкую консистенцию;
- псиллиум (пустые оболочки семян подорожника) — 10 г в сутки;
- включение в рацион отрубей — 10 г в сутки.

Осмотические слабительные средства:

- способствуют замедлению всасывания воды и увеличению объема кишечного содержимого;
- полиэтиленгликоль (макрогол) — 1–2 пакета (предпочтительно в виде однократного приема по утрам) или по 1 пакету 2 раза в день (утром и вечером), рекомендуемая длительность лечения 3 месяца;
- лактулоза — 15–40 мл 1 раз в день (утром или вечером) в течение первых 2 суток с последующей коррекцией дозировки.

Слабительные средства, стимулирующие моторику кишки:

- стимулируют хеморецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливают ее перистальтику;
- бисакодил — 1 таблетка (5 мг) 1 раз в сутки вечером перед сном, при отсутствии эффекта однократную дозу можно увеличить до 2–3 таблеток;
- необходимо помнить о значительном количестве побочных эффектов на прием, особенно в длительном режиме средств раздражающего действия.

При неэффективности слабительных препаратов возможно назначение препарата прукалоприда — 1–2 мг в сутки. Согласно рекомендациям РГА, является средством для лечения хронического запора у женщин, в частности при СРК-3, в том случае, если слабительные средства не обеспечили должного эффекта в устранении симптомов запора.

Комбинированная терапия

Тримебутин малеат — агонист периферических опиоидных рецепторов, нормализует двигательную активность кишечника благодаря влиянию на различные подтипы периферических опиоидных рецепторов; по 1 таблетке (100–200 мг) 3 раза в сутки, для

предупреждения рецидива синдрома раздраженного кишечника после проведенного курса лечения рекомендуется продолжить прием препарата в период ремиссии в дозе 300 мг в сутки на протяжении 12 недель.

Иберогаст (STW 5):

- нормализует моторику различных отделов желудочно-кишечного тракта, снижает висцеральную чувствительность и повышенное газообразование;
- обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием;
- 20 капель 3 раза в день перед или во время еды, с небольшим количеством воды, длительность терапии — 4 недели.

Пробиотические штаммы, эффективные при СРК [3]:

- *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) 1×10^{10} КОЕ \times 1 раз в день.
- *Saccharomyces boulardii* CNCMI-745, штамм *S. cerevisiae* 5×10^9 КОЕ \times 2 раза в день.
- *Bifidobacterium longum* (infantis) 35624 1×10^8 КОЕ \times 1 раз в день.
- *Lactobacillus animalislactis* BB12, *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Lactobacillus delbrueckii* подвид *bulgaricus* LBY27, *Streptococcus thermophilus* STY31 4×10^9 КОЕ \times 2 раза в день.
- *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7484, *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7485, *Pediococcus acidilactici* СЕСТ 7483 $1-2 \times 10^9$ КОЕ в день (каждого штамма).
- *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* (Флорасан-D) 1 капсула (250 мг) \times 2 раза в день.

Психотропные препараты

Антидепрессанты:

- согласно Римским критериям IV, рекомендованы для уменьшения выраженности боли в животе за счет снижения порога ноцицептивной чувствительности и уменьшения выраженности висцеральной гипералгезии;
- безопасными для применения в клинической практике являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, в частности препарат тразодон по 50–150 мг 1 раз в день; является модулятором серотонина, купирует наиболее часто встречающиеся сочетанные тревожно-депрессивные расстройства у пациентов, нормализует сон; при этом отсутствует негативное влияние на метаболизм пациента, нет набора веса и уси-

ления аппетита, не угнетается эректильная функция у мужчин.

Нейролептики:

- уменьшают выраженность «симптомов тревоги», депрессии, вегетативной дисфункции;
- блокируют гистаминовые рецепторы 1-го типа, снижая болевую чувствительность;
- обладают спазмолитической холинолитической атропиноподобной активностью, уменьшая мышечный спазм;
- способны взаимодействовать с различными подтипами периферических серотониновых рецепторов, оказывая влияние на изменение частоты актов дефекации.

Профилактика

Специфических мер профилактики СРК не существует, дополнительного планового диспансерного наблюдения за больными и контрольного обследования не требуется. Решение о повторном обследовании принимают индивидуально при появлении новых симптомов, в первую очередь «симптомов тревоги», а также при резистентности заболевания к терапии.

Прогноз

При своевременном лечении прогноз благоприятный.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА СТУЛА

Определение

Функциональные расстройства стула — состояния, вызванные нарушениями в работе кишечника, клинически проявляющиеся в нарушении стула, не связанные с инфекцией, травмой, воспалением или другим органическим патологическим процессом.

Код по МКБ-10

Другие функциональные кишечные нарушения (K59):

K59.0 Запор

K59.1 Функциональная диарея

Этиология

Этиология функциональных расстройств стула (ФРС) до конца не ясна. Мы можем говорить только о факторах, способствующих возникновению и развитию этих расстройств. К триггерным факторам можно отнести социальную дезадаптацию, психологическое напряжение, стресс, особенно хронический, утомление, нарушение режима сна, работы (учебы) и отдыха, существенные нарушения питания.

Патогенез

Патогенетически при формировании функциональных кишечных расстройств происхо-

дит изменение регуляции в системе оси «головной мозг — кишка», вызывающие висцеральную гиперчувствительность (появление и персистенция абдоминальной боли под влиянием любых стимулов) и нарушение моторики толстой кишки.

В развитии ФРС первоочередное значение имеют именно нарушения моторики толстой кишки, в возникновении которых важную роль играют биологически активные вещества (ацетилхолин, мотилин, соматостатин, холецистокинин, серотонин и др.), вырабатываемые клетками пищеварительной трубки. Все моторные нарушения пищеварительной трубки можно сгруппировать следующим образом: изменение пропульсивной активности (снижение или повышение), изменение тонуса сфинктеров (снижение или повышение), появление ретроградной моторики, возникновение градиента давлений в смежных отделах пищеварительного тракта [2].

Дополнительным патогенетическим фактором может являться нарушение мукозального гомеостаза, например, на фоне приема медикаментов (противовоспалительные препараты, антибиотики), развития дисбиоза и/или пищевой аллергии.

Существует понятие и постинфекционных ФРС, так как около 20% случаев заболевания развиваются в исходе острых кишечных инфекций и пищевых токсикоинфекций.

Схематично патогенез ФРС представлен на рисунке 3.

Клиническая картина функциональных расстройств стула

Функциональный запор характеризуется преобладанием затрудненной, редкой или неполной дефекации. Пациенты с функциональным запором не должны иметь критериев СРК, хотя боль в животе и/или вздутие живота могут присутствовать, но не как преобладающие признаки. Начало симптомов должно быть не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза, и стабильные симптомы должны присутствовать в течение последних 3 месяцев.

Функциональная диарея характеризуется периодическим появлением кашицеобразного или жидкого стула. Пациенты с функциональным запором не должны иметь критериев СРК, хотя боль в животе и/или вздутие живота могут присутствовать, но не как преобладающие признаки. Начало симптомов должно быть не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза, и стабильные симптомы должны присутствовать в течение последних 3 месяцев.

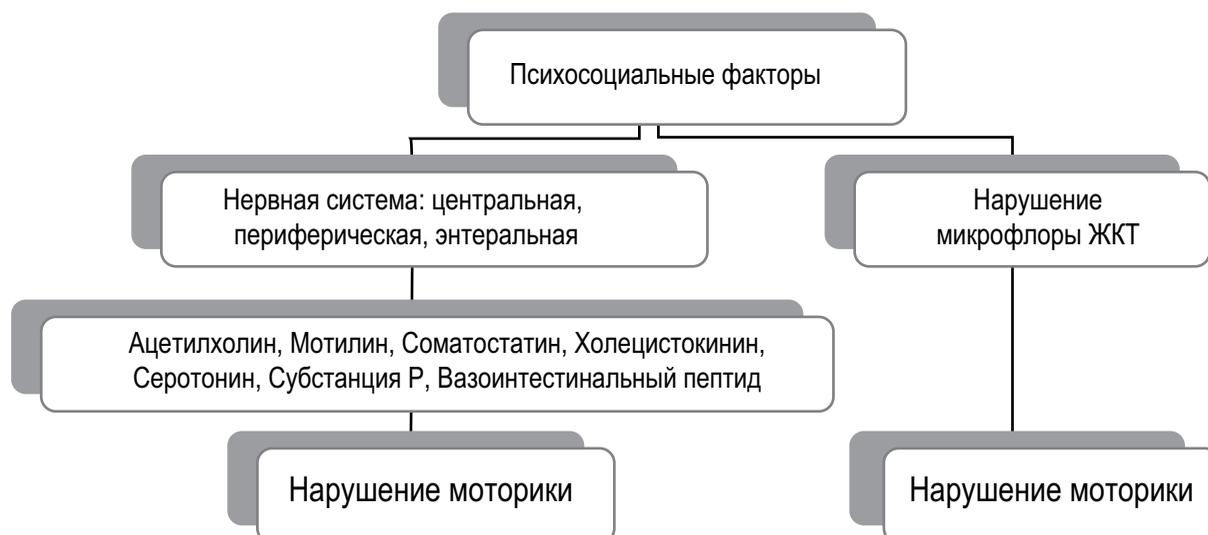


Рис. 3. Патогенез функциональных расстройств стула [1]

Достаточно часто в клинической картине присутствуют и тревожно-депрессивные расстройства, что подчеркивает связь мозг — кишка, а симптомы запора или диареи могут усугубляться на фоне усиления стрессового напряжения.

Диагностика

Диагностика ФРС основывается также на постулатах Римских критериев IV пересмотра.

Диагностические критерии функционального запора должны включать:

1. Два или более из следующих показателей:

- затруднение при более чем одной четвертой (25%) из всех дефекаций;
- комковатый или твердый стул (1–2 тип по Бристольской шкале, см. рис. 2), в более чем в одной четвертой (25%) из всех дефекаций;
- чувство неполного опорожнения кишечника более чем в одной четвертой (25%) из всех дефекаций;
- ощущение аноректальной обструкции/закупорки более чем в одной четвертой (25%) из всех дефекаций;
- ручное вспоможение для облегчения более чем в одной четвертой (25%) из всех дефекаций (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна);
- менее трех самостоятельных опорожнений кишечника в неделю.

2. Рыхлый стул редко присутствует без использования слабительных средств.

3. Недостаточно критериев для постановки диагноза СРК.

Важным является то, что стабильные жалобы должны присутствовать как минимум

3 месяца с началом симптомов как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза.

Пациентам, отвечающим критериям опиоид-индуцированного запора, не стоит ставить диагноз функционального запора, потому что трудно различить опиоидные побочные эффекты и другие причины запоров. Тем не менее клиницисты признают, что эти два условия могут сочетаться.

Диагностические критерии функциональной диареи должны включать:

- кашицеобразный или жидкий стул, встречающийся в более чем 25% случаев, без преобладающей боли в животе или вздутия живота;
- стабильные жалобы должны присутствовать как минимум 3 месяца с началом симптомов как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза;
- пациентам, удовлетворяющим критериям для постановки диагноза СРК, не должен быть поставлен диагноз функциональной диареи.

Следует помнить, что диагноз любого функционального расстройства — это диагноз исключения, поэтому при обследовании пациентов с подозрением на ФРС требуется проведение дополнительных лабораторно-инструментальных обследований для подтверждения или исключения органического заболевания, способного вызвать запор или диарею.

Лабораторно-инструментальные исследования

1. Клинический анализ крови для выявления анемии, повышенной СОЭ, лейкоцитоза.

2. Биохимический анализ с определением концентрации общего белка, альбумина, уров-

ня холестерина, глюкозы, билирубина, железа, активности трансаминаз, амилазы и липазы.

3. Анализ кала на скрытую кровь.

4. Фиброилеолоноскопия — основной метод верификации диагноза, с помощью которого:

- определяется состояние слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки;
- исключаются органические заболевания, которые могут быть причиной развития запора или диареи;
- проводится взятие биоптатов из подозрительных участков слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки.

5. Дополнительно для диагностики сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы проводится ФГДС, УЗИ и компьютерная томография органов брюшной полости.

6. Бактериологическое исследование кала для оценки степени выраженности дисбиотических расстройств кишечной микробиоты с последующим индивидуальным подбором терапии для коррекции нарушений микробиоты.

7. Для диагностики возможных тревожно-депрессивных расстройств в клинической практике рекомендуется использовать госпитальную шкалу тревоги и депрессии (рис. 4). Шкала разработана A. Zigmond и R. Snaith в 1983 году. Она относится к субъективным шкалам и предназначена для скринингового выявления тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с соматической патологией. Шкала состоит из 14 вопросов, характеризующих подшкалы тревоги (7 вопросов) и депрессии (7 вопросов). Каждому вопросу соответствует 4 варианта ответов, отражающих выраженность признака в баллах от 0 до 3. При интерпретации данных учитывается сумма показателей по каждой подшкале с выделением 3 групп значений: 0–7 — норма; 8–10 — субклинически выраженная тревога/депрессия; ≥ 11 — клинически выраженная тревога/депрессия.

Дифференциальная диагностика

При постановке диагноза функционального запора проводится дифференциальная диагностика с органическим поражением толстой кишки, СРК, опиоид-индуцированным поражением толстой кишки необходимо проведение фиброилеолоноскопии, при дифференциальной диагностике с СРК ведущим критерием является наличие боли в животе как основной жалобы (характерно для синдрома раздраженной кишки

и не характерно для функционального запора). Диагностическими критериями для постановки диагноза опиоид-индуцированного запора являются появление или усугубление проявлений констипации на фоне начала, изменения или увеличения дозировки опиоидных препаратов. При этом должны присутствовать два или более из следующих признаков: затруднение при более чем одной четвертой (25%) из всех дефекаций, комковатый или твердый стул (1–2 тип по Бристольской шкале, рис. 2) в более чем в одной четвертой (25%) из всех дефекаций, чувство неполного опорожнения кишечника более чем в одной четвертой (25%) из всех дефекаций, ощущение аноректальной обструкции/закупорки более чем в одной четвертой (25%) из всех дефекаций, ручное вспоможение для облегчения более чем в одной четвертой (25%) из всех дефекаций (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна), менее трех самостоятельных опорожнений кишечника в неделю, рыхлый стул редко присутствует без использования слабительных. Как видно из представленных данных, показатели полностью соответствуют критериям для постановки диагноза функционального запора за исключением того, что обязательным фактором является прием опиоидных препаратов.

При постановке диагноза функциональной диареи проводится дифференциальная диагностика с воспалительными заболеваниями кишечника, СРК, острыми кишечными инфекциями, антибиотикоассоциированной диареей. Для исключения воспалительного заболевания кишечника необходимо проведение фиброилеолоноскопии, при дифференциальной диагностике с СРК ведущим критерием является наличие боли в животе как основной жалобы (характерно для СРК и не характерно для функционального запора), при дифференциальной диагностике с острыми кишечными инфекциями используется анализ кала для бактериологической диагностики возбудителей, а также реакция непрямой агглютинации с сальмонеллезным, иерсиниозным, дизентерийным антигенами. В диагностике антибиотикоассоциированной диареи первоочередное значение играет анамнез: указание на прием антибиотиков в течение восьми недель до возникновения симптомов.

Лечение

Немедикаментозное лечение

При ФРС пациентам показано дробное питание до 5–6 раз в сутки на длительный период (до наступления стойкого восстановления пассажа стула) с особенностями приема продуктов в зависимости от типа нарушения стула

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

Рис. 4. Бланк госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS)

ла. Пациентам с функциональным запором показано употребление достаточного количества продуктов, содержащих клетчатку. Пациентам с функциональной диареей рекомендуется аглютенная диета или диета с низким содержанием глютена, а также диета с низким содержанием FODMAP-углеводов (ферментируемые (Fermentable) олиго- (Oligo-), ди- (Di-), моно- (Mono-) сахараиды и (And) полиолы (Polyol)).

Дополнительно при функциональном запоре показаны физические упражнения и работа над созданием «доминанты ежедневного утреннего стула». Необходимо отменить или заменить медикаменты, способствующие раз-

витию запора (антациды (содержащие алюминий, кальций); противодиарейные; добавки кальция и железа; нестероидные противовоспалительные средства; антидепрессанты; противоэпилептические; антигистаминные; нейрорептики; блокаторы кальциевых каналов; диуретики; ингибиторы моноаминоксидазы; симпатомиметики; трциклические антидепрессанты).

Медикаментозное лечение функционального запора

Согласно Римским критериям 4-го пересмотра, лечение пациентов с **функциональным запором** проводится поэтапно [5, 9, 11]:

1-й этап: диета с повышенным содержанием клетчатки, коррекция образа жизни, водный режим, ритуальное регулярное посещение ванной комнаты;

2-й этап: эмпирическая терапия на 4–8 недель (табл. 4);

3-й этап: психологическое тестирование для идентификации имеющихся расстройств и подбора соответствующего лечения

В терапии функционального запора также могут использоваться осмотические слабительные (макроголь, лактулоза), солевые слабительные (сульфат магния и др.), однако их следует использовать осторожно у пожилых людей и избегать назначения лицам с почечной недостаточностью, стимулирующие слабительные как стимуляторы кишечной моторики (бисакодил, пикосульфат натрия).

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, этапы лечения функционального запора представлены следующим образом.

1-й этап: немедикаментозное лечение — изменение образа жизни, диета, потребление пищевых волокон, водный режим, ритуальное регулярное посещение ванной комнаты.

2-й этап: терапия первой линии — слабительные средства (осмотические: полиэтиленгликоль, макроголь, лактулоза, лактитол, а также на короткий период времени стимулирующие: бисакодил, пикосульфат натрия, антрахиноны).

3-й этап: прокинетики из группы агонистов 5-НТ₄-рецепторов (прукалоприд).

4-й этап: прукралоприд в сочетании со слабительными средствами.

5-й этап: инструментальное обследование — рентгенологическое исследование с определением времени транзита; тест изгнания баллона; аноректальная манометрия; дефекография; динамическая магнитно-резонансная томография таза; электромиография сфинктеров.

При неэффективности терапии на всех этапах рекомендуется индивидуальный подбор противотревожных препаратов и антидепрессантов. В качестве вспомогательного средства могут быть назначены препараты для улучшения кишечной микрофлоры, однако следует помнить, что большинство из них самостоятельно способствуют формированию стула, что может привести к усугублению запора.

Пробиотические штаммы, эффективные при функциональном запоре [3]:

- *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 1×10^8 КОЕ $\times 2$ раза в день.

Таблица 4

Терапия функционального запора

Препарат	Дозировка
Псиллиум (оболочки семян подорожника <i>Plantago ovata</i> , Подорожника овального)	До 30 мг в день в несколько приемов
Полиэтиленгликоль	17–34 г в день
Активаторы хлорных каналов	Лубипростон, 24 мг 2 раза в день (не зарегистрирован в России)
Агонисты гуанилатциклазы С	Линаклотид 145 мг в день (не зарегистрирован в России)
Прукалоприд	2–4 мг в день

Медикаментозное лечение функциональной диареи

Данные исследований пациентов с другими заболеваниями, проявляющимися диареей, например, СРК с преобладанием диареи, показывают, что тактика их лечения может быть применена и к больным функциональной диареей.

Рекомендуется использование опиоидных агонистов (лоперамид) по требованию 2–4 мг, максимум по 16 мг в день, что улучшает частоту и консистенцию стула, а также уменьшает необходимость в экстренном опорожнении кишечника. Подчеркивается важность использования именно коротких курсов лоперамида. Обсуждается также возможность использования пробиотиков (мультиштаммовых), антибиотиков (рифаксимин 550 мг 2 раза в день 14 дней), антагонистов серотониновых 5-НТ₃-рецепторов, что уменьшает симптомы диареи. В случае диареи использование пробиотиков крайне оправдано, так как большинство из них самостоятельно способствует формированию стула.

Профилактика

Первичной профилактики не существует. Вторичная профилактика — соблюдение диеты и по возможности избегание стрессовых ситуаций. Могут также использоваться профилактические курсы препаратов для улучшения кишечной микрофлоры, что стабилизирует пассаж стула по кишке, 2–3 курса в год по 15–30 дней.

Прогноз

При своевременном лечении прогноз благоприятный.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Нарушения моторики органов пищеварения и общие принципы их коррекции. Лечащий врач. 2010. № 7. С. 10–15.

2. Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Абдоминальная боль при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта: основные механизмы и пути устранения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. № 1. С. 13.
3. Ивашкин В.Т., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. М. 2020.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. Рос журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2017; 27 (3): 75–83.
5. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(5): 76–93.
6. Лечение взрослых пациентов с хроническим запором http://www.gastro.ru/userfiles/R_zapor_2019.pdf.
7. Типикина М.Ю., Корниенко Е.А. Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздраженного кишечника. Педиатр. 2013; 4(3): 29–35. DOI: 10.17816/PED4329-35.
8. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб. СпецЛит; 2006.
9. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Горбачева И.А. и др. Двигательная функция кишечника у пациентов с метаболическим синдромом. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(2): 25–31.
10. Функциональные расстройства кишечника. <https://vse-pro-lekarstva.ru/2018/11/28/funkcionalnye-rasstrojstva-kishechnika/>
11. Constipation: A Global Perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2010.
2. Belousova E.A., Zlatkina A.R. Abdominalnaya bol' pri funktsionalnih rasstroistvakh geludochno-kishechnogo trakta: osnovnie mechansmi i puti ustraneniya. [Abdominal pain of functional disorders of gastrointestinal tract: the main mechanisms and methods of correction]. Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2002. № 1. P. 13. (in Russian).
3. Ivashkin V.T., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A. i dr. Practical recommendations Scientific community of study human microbiome and Russian Gastroenterological Association for the use of probiotics for the diagnosis and treatment of patients with gastroenterological adult patients. Moscow: 2020. (in Russian).
4. Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh patsiyentov s khronicheskim zaporom. Ros zhurn gastroenterologepatologoproktol. 2017; 27 (3): 75–83. (in Russian).
5. Ivashkin V.T. Shelygin Y.A., Baranskaya E.K. i dr. KlinicheskierekomendaciiRossijskojgastrojenterologicheskoyassociaciiikoloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniju sindroma razdrzhennogo kishechnika. [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and association of coloproctology of Russia on the diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome]. Rossiiscii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017; 27(5): 76–93. (in Russian).
6. Lechenie vzroslih pacientov s hronicheskim zaporom. http://www.gastro.ru/userfiles/R_zapor_2019.pdf. (in Russian).
7. Tipikina M.Yu., Kornienko E.A. Novye aspekty mekhanizmov razvitiya i lecheniya sindroma razdrzhennogo kishechnika [New aspects of the mechanisms of development and treatment of irritable bowel syndrome]. Pediatr. 2013; 4(3): 29–35. DOI: 10.17816/PED4329-35 (in Russian).
8. Tkachenko E.I., Uspenskij Yu.P. Pitanie, mikrobiocenozi i intellekt cheloveka [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ., 2006. (in Russian).
9. Uspenskij Yu.A., Fominykh Yu.A., Gorbacheva I.A. i dr. Dvigatel'naya funkciya kishechnika u pacientov s metabolicheskim sindromom. [Motor function of the intestine in patients with metabolic syndrome]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2020; 2(2): 25–31. (in Russian).
10. Funktsionalnie rasstroistva kishechnika. <https://vse-pro-lekarstva.ru/2018/11/28/funkcionalnye-rasstrojstva-kishechnika/> (in Russian).
11. Constipation: A Global Perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2010.

REFERENCES

1. Belmer S.V. Gasilina T.V. Narusheniya motoriki organov pischevareniya i obshchie principii ih korrektsii. [Motility disorders of digestive organs and common rules for correction]. Lechaschii vrach. 2010. № 7. P. 10–15. (in Russian).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «University therapeutic journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в

другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес tervestnik@mail.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможно-

сти опубликования в открытой печати (бланк можно запросить tervestnik@mail.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бесспорное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лица-

- ми, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «University therapeutic journal» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
3. Резюме (Summary) (**1500–2000 знаков, или 200–250 слов**) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Ре-

зюме доступно на сайте журнала «University therapeutic journal» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги

Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative

study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013).

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга

Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги

Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала

Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте ко-

лонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверх или вниз всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: tervestnik@mail.ru.