



ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО ТЕРАПИИ

Под редакцией член-корр. РАН, проф. Г.П. Арутюнова

Москва 2021

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО ТЕРАПИИ

Под редакцией член-корр. РАН, проф. Г.П. Арутюнова

Москва 2021

УДК 616
ББК 53.0

Избранные лекции по терапии / [под ред. Г.П. Арутюнова]. М.: ООО «КСТ Групп», 2021. 112 с.

ISBN 978-5-6042898-6-0

ISBN 978-5-6042898-6-0



УДК 616
ББК 53.0
© Коллектив авторов, 2021
© Оформление, оригинал-макет
КСТ Групп, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Драпкина О.М. Эпигенетика ожирения	4
Момот А.П. Тромбозы в практике терапевта	21
Недогода С.В. Ожирение и коморбидная патология в практике врача-терапевта	43
Нечаева Г.И. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани	65
Терентьев В.П., Кобзева Н.Д. Пациент с мультифокальным атеросклерозом: фокус на реальную клиническую практику	91

ЭПИГЕНЕТИКА ОЖИРЕНИЯ

О.М. Драпкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва

Аннотация

Ожирение — это нарушение обмена веществ, которое достигло масштабов пандемии за последние десятилетия. Участие эпигенетики в стремительном распространении и передаче ожирения из поколения в поколение становится все более очевидным. В лекции рассмотрены виды эпигенетических модификаций, их роль в развитии ожирения и программирования здоровья, а также профилактические подходы с точки зрения парадигмы истоков развития здоровья и болезней.

Введение

Эпидемия избыточного веса и ожирения представляет собой серьезную проблему для системы здравоохранения всего мира. По оценкам ВОЗ, в мире за период с 1975 по 2014 год распространенность ожирения возросла 3,2% до 10,8% для мужчин и с 6,4% до 14,9% для женщин. В 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес. Из них более 650 миллионов взрослых страдали ожирением. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет резко возросла с 4% в 1975 году до чуть более 18% в 2016 году. В 2019 году 38,2 миллиона детей в возрасте до 5 лет страдали избыточным весом или ожирением (ВОЗ 2020).

Ожирение считается основным фактором риска хронических неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, сахарный диабет 2 типа и др. Таким образом, эпидемия ожирения представляет серьезную угрозу для качества и продолжительности жизни нынешнего и будущего поколений (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) 2017)). Имеющиеся на сегодняшний день мероприятия, направленные на борьбу с ожирением, имеют ограниченный эффект в долгосрочной перспективе. Причиной их низкой эффективности может быть введение на той стадии, когда ожирение уже развилось и, очевидно, в это время его трудно обратить вспять. Для улучшения стратегий профилактики и лечения необходимо более глубокое понимание факторов, способствующих развитию ожирения (van Dijk et al. 2015).

Ожирение — это мультифакториальное заболевание, обусловленное сложным взаимодействием генетических факторов и окружающей среды. Современные методы исследований, такие как полногеномное и полноэкзомное секвенирование, выявили многочисленные гены, участвующие в развитии ожирения. В настоящее время известно, что около 200 локусов влияют на ИМТ и характер распределения жировой ткани в организме. Однако, хотя генетические нарушения играют важную роль в определении индивидуальной предрасположенности, суммарно идентифицированные однонуклеотидные полиморфизмы составляют менее 3-5% всех случаев ожирения, что не может объяснить взрывной рост ожирения в последние 40-50 лет (Ouni M. et al. 2017). Накапливаются данные о том, что склонность к ожирению у взрослых возникает в раннем возрасте и следует циклу из поколения в поколение. Данные эпидемиологических исследований показали, что воздействие неблагоприятной окружающей среды во время раннего развития связано с повышенным риском ряда хронических неинфекционных заболеваний в будущем (Gillman M.W. et al. 2007).

Среди различных механизмов, объясняющих взаимодействие генома и окружающей среды, эпигенетическая регуляция экспрессии генов привлекает особый интерес исследователей. Именно эпигенетика обеспечивает правдоподобную связь между воздействием окружающей среды и этиологией

заболеваний, передачей риска заболевания между поколениями, а также отчасти объясняет низкую эффективность нынешних стратегий борьбы с ожирением (van Dijk et al. 2015).

Программирование здоровья: уроки эпидемиологии и эволюционной биологии

Первые предположения о том, что события раннего периода жизни могут иметь долгосрочное воздействие на риск развития хронических заболеваний, исходили от исследователей, работающих в среде технологических инноваций и социальных изменений начала XX века.

В 1930-х годах было высказано предположение, что условия детства влияют на смертность в старшем возрасте (Kermack, W.O. et al. 1934). В 1970-х годах в серии публикаций отмечено, что перинатальные условия влияют на риск развития атеросклероза и ожирения, а гестационный диабет матери увеличивает риск возникновения сахарного диабета у потомства (Dörner et al. 1972, Dörner et al. 1973). В это же время была выдвинута гипотеза топливно-опосредованного тератогенеза, гласившая, что пренатальное воздействие высоких уровней глюкозы и инсулина на плод имеет пагубные последствия в будущем (Freinkel N. et al. 1980). В 1977 году в Норвегии была обнаружена корреляция между смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) в 1964-67 годах и уровнем младенческой смертности на 70 лет раньше. Предположено, что детство, проведенное в бедности, сменившееся благополучием во взрослом состоянии, стало фактором риска развития ИБС. В 1985 году финское исследование связало низкий доход родителей с высоким риском ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертностью у детей (Notkola V. et al. 1985).

Спустя 9 лет британский эпидемиолог Дэвид Баркер обнаружил сильную географическую связь между уровнем смертности от ишемической болезни сердца в 1968-78 годах и младенческой смертностью в 1921-25 годах. Поскольку младенческая и детская смертность служит маркером неблагоприятных социальных условий, была выдвинута гипотеза Баркера, предполагающая, что скудное питание в раннем возрасте, в том числе и во внутриутробном периоде, увеличивает восприимчивость к метаболическому синдрому, включающему ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию и гиперлипидемию, и вызывает такие осложнения, как ишемическая болезнь сердца и инсульт (Barker D.J. et al. 1986). Позже была обнаружена обратная корреляция между низкой массой тела при рождении и тяжестью некоторых показателей метаболического синдрома (Barker D.J. 2002).

Гипотеза экономного генотипа была предложена для объяснения, почему сахарный диабет и ожирение, несмотря на значительный вклад в смертность, не были удалены в процессе естественного отбора. Предполагалось, что гены, предрасполагающие к ожирению, исторически были выгодны, но стали пагубными в современном мире. Экономный генотип – это набор генов, которые позволяют людям откладывать жир в периоды изобилия пищи и увеличить шансы на выживание в голодные времена. Поскольку выжившие с таким генотипом (особенно женщины детородного возраста) имели больше шансов на успешную репродукцию, мутации с большей вероятностью передавались потомкам, что увеличивало их распространенность в популяциях, склонных к периодам дефицита питания. Однако в современном мире с постоянным изобилием пищи этот генотип готовит людей к голоду, который никогда не наступит (Viémont C. 2010).

Эта гипотеза вносит понимание, почему метаболический синдром чаще поражает группы населения, перешедших на западную диету относительно недавно – жителей южных островов Тихого океана, коренных американцев на юго-западе США и инуитов (Neel J.V. 1962). Хрестоматийным примером является племя индейцев пима, долгое время ведущее образ жизни охотников-собираателей. Большая часть племени относительно недавно, в середине XIX века, была вытеснена в резервацию в штате Аризона (США) и в настоящее время ведет урбанизированный образ жизни. В то же время мексиканские индейцы пима живут в отдаленном районе в горах Сьерра-Мадре, испытав

незначительные изменения условий окружающей среды. Низкая распространенность сахарного диабета 2 типа и ожирения у индейцев пима в Мексике резко контрастирует с самыми высокими в мире показателями этих заболеваний у населения пима в США (Schulz L.O. et al. 2006).

Формирование экономного генотипа при хроническом дефиците пищи и увеличение количества метаболических нарушений при восстановлении режима питания было воспроизведено на животных. Недоедание в течение 50 поколений у крыс привело к низкому весу при рождении, уменьшению мышечной массы и размеров внутренних органов. После получения регулярного питания *ad libitum*, фенотип недостаточного питания при рождении не изменился, а позже наблюдались значительное висцеральное ожирение и инсулинорезистентность (Hardikar A.A. et al. 2015).

Гипотеза экономного генотипа породила гипотезу экономного фенотипа и родственную ей теорию адаптивного предиктивного ответа. Они описывают ситуацию, в которой внешние сигналы в раннем периоде жизни корректируют фенотип во время развития, таким образом увеличивая приспособленность к среде взрослой жизни. В случае несоответствия прогнозируемой и фактической среды траектория экономного фенотипа становится неуместной, что приводит к дезадаптивным нарушениям здоровья (Bateson P. et al. 2014, Lea A.J. et al. 2017).

Эти гипотезы нашли свое отражение в сопоставлении отсроченных эффектов для здоровья у людей, внутриутробно перенесших голод в голландскую голодную зиму и во время блокадного Ленинграда. Нидерланды достаточно быстро вернулись к полноценной диете, что сопровождалось ростом распространенности ожирения примерно через 20 лет. В СССР же продолжалась нехватка пищи, и среди людей, подвергшихся голоду внутриутробно, не наблюдалось роста показателей ожирения (Sparén P. et al. 2010, Lumey L.H. et al. 2007).

Модель антагонистической плейотропии, в шутку называемая «теория «оплаты потом», постулирует, что в условиях ограниченных ресурсов естественный отбор благоприятствует стратегиям развития, которые способствуют выживанию даже в ущерб другим аспектам. При этом увеличиваются шансы на выживание в раннем возрасте, но ухудшается качество здоровья и продолжительность жизни в долгосрочной перспективе (McKerracher L. et al. 2020). Если аллель оказывает положительное влияние на приспособленность в начале жизни и пагубное влияние в более позднем возрасте, положительное влияние на приспособленность компенсирует отрицательные эффекты из-за большей силы отбора молодых особей (Byars S.G. et al. 2020).

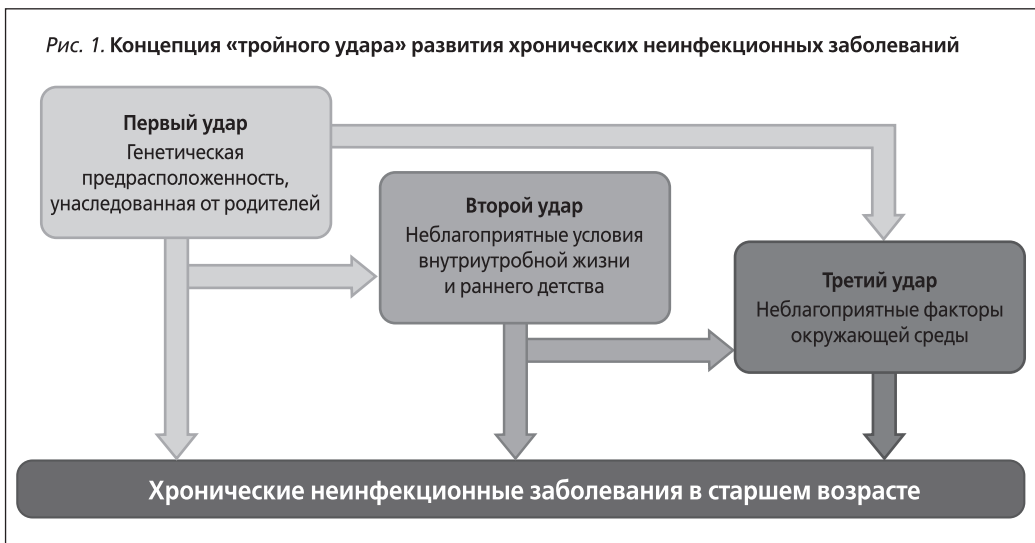
Примером действия антагонистической плейотропии может служить болезнь Гентингтона, редкое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся большим количеством повторов CAG в гене HTT. Начало болезни Гентингтона обычно наблюдается в пострепродуктивном возрасте и сопровождается произвольными мышечными спазмами, когнитивными и психиатрическими нарушениями. Высокое количество повторов CAG связано с повышенной активностью p53, транскрипционного фактора, выполняющего функцию супрессора злокачественных опухолей, зачастую называемого «стражем генома». Было высказано предположение, что это объясняет более низкий уровень заболеваемости раком среди пациентов Гентингтона. Болезнь Гентингтона также связана с высокой фертильностью (Carter A.J. et al. 2020). Другими хорошо известными науке примерами может служить высокая частота таких гематологических заболеваний, как серповидноклеточная анемия, бета-талассемия и дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, предположительно имеющие защитный эффект у народов, проживающих в областях эндемичных по малярии (Средиземноморье, Ближний Восток, Африка) (Carter A.J. et al. 2020). В контексте развития метаболических заболеваний предполагается, что ограничение функции некоторых органов (почки, печень и поджелудочная железа), которые не имеют существенного значения для немедленного выживания, играет решающую роль для выживания плода в период дефицита питания, по аналогии с централизацией кровообращения при шоке. Переходя в состояние инсулинорезистентности, критически важная

глюкоза или другие ограниченные источники энергии будут перенаправляться в сердце и мозг. Предполагается, что необратимое уменьшение размера и/или функции печени, поджелудочной железы и почек было выбрано плодом в качестве защитного механизма в ответ на недоедание. Это улучшило бы выживаемость плода или детей старшего возраста, запрограммированного во время недостатка питательных веществ (Stanner S.A. et al. 2001, Victora et al. 2008). С другой стороны, это означает, что в период высокого потребления энергии постоянное снижение функции печени, почек и поджелудочной железы на фоне периферической инсулинорезистентности приведет к метаболическому синдрому (Hedrick P. 1998).

На основании накопленных данных был сделан единый вывод, что организм ребенка, пережившего неблагоприятные условия в утробе матери и в младенчестве, необратимо меняется в соответствии с окружающими условиями, что приводит к заболеваниям во взрослой жизни. Предположение о внутриутробной закладке здоровья человека, именуемое сначала гипотезой Баркера или программирования плода, позже переформулированное в «Фетальное происхождение болезней взрослых» (FOAD), заложило основы для формирования парадигмы DOHaD (Barker DJ 2007). Концепция DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease, истоки развития здоровья и болезней), получившая широкое признание в современной медицинской общественности, утверждает, что совокупность факторов окружающей среды, действующих в раннем периоде, оказывает решающее влияние на предрасположенность к заболеваниям в будущем (Gillman MW et al. 2007). Предлагаемая DOHaD концепция ХНИЗ представлена в гипотезе тройного удара, где первый удар – генетические дефекты, унаследованные от родителей, или мутации *de novo*, второй удар – неблагоприятное воздействие во внутриутробном периоде, а третий удар – факторы риска, с которыми сталкивается человек после рождения и на протяжении всей жизни (рис. 1).

Как упоминалось выше, в настоящее время известно множество генов-кандидатов предрасположенности к хроническим неинфекционным заболеваниям. Лица с наличием «первого удара» более подвержены риску, однако наличие «второго и третьего удара» с большей вероятностью приведет к клинической манифестации заболевания (Li X. et al. 2017). DOHaD сосредоточена на последовательной профилактике всех факторов риска Prewomb-to-tomb – от периода до рождения и до самой смерти с особым вниманием к самым ранним этапам развития человека (Li X. et al. 2017).

Рис. 1. Концепция «тройного удара» развития хронических неинфекционных заболеваний



Эпигенетические модификации и их роль в программировании здоровья

Эпигенетические модификации определяются как наследственные изменения в экспрессии генов, которые, в отличие от генетических мутаций, не связаны с изменениями нуклеотидной последовательности. Эпигенетические изменения оказывают важное влияние на формирование и развитие эмбриона, инактивацию X-хромосомы, геномный импринтинг, дифференциацию стволовых клеток и клеточную пластичность, стабильное наследование экспрессии генов, а также канцеро- и тератогенез. Наиболее изученными эпигенетическими механизмами являются метилирование ДНК, модификации гистонов, некодирующая РНК, геномный импринтинг и эпигенетическое репрограммирование (Portela A. et al. 2010).

Метилирование ДНК, т.е. присоединение группы СН₃, происходит преимущественно в цитозинах, прилегающих к гуанинам (сайты CpG) с помощью ДНК-метилтрансфераз в качестве следующего нуклеотида. Сайты CpG часто обнаруживаются в промоторных областях генов, и добавление метильной группы действует как стерическое препятствие для объединения факторов транскрипции и экспрессии гена: метилирование ДНК обычно ассоциируется со снижением экспрессии гена, а деметилирование ДНК связана с активацией генов (Moore L.D. et al. 2013). Однако в последнее время отмечено, что эффект метилирования скорее зависит от состояния региона по умолчанию (Monk D. 2019).

Приблизительно 80% динуклеотидов CpG за пределами промоторных областей метилированы при нормальных физиологических условиях. Изменение метилирования в масштабах всего генома является наиболее функционально значимым, когда оно происходит в кодирующих областях генов, что приводит к альтернативным версиям или уровням матричной РНК (Jin Z. et al. 2018). Характер метилирования ДНК может передаваться от клетки к клетке, а вместе с ним и контекстные эффекты на экспрессию генов. Таким образом, метилирование можно рассматривать как долговременный, относительно стабильный эпигенетический признак, эффекты которого могут способствовать поддержанию клеточного фенотипа (Handy D.E. et al. 2011).

Другим значимым эпигенетическим механизмом является модификация гистонов. Гистоны представляют собой ядерные белки-октамеры, вокруг которых накручена нить ДНК, формируя таким образом нуклеосому – ключевой структурный элемент хромосомы. Гистоны имеют вариабельные хвосты, выходящими за пределы комплекса нуклеосом. Существует несколько типов посттрансляционных модификаций, которые могут влиять на гистоновые хвосты, включая метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и убиквитинирование (Bannister A.J. et al. 2011). Эти модификации могут влиять на взаимодействия между ДНК и гистонами, приводя к изменениям экспрессии генов, репарации и репликации ДНК и даже организации хромосом. Сложность модификаций гистонов и их влияние на архитектуру хроматина и экспрессию генов в настоящее время является областью интенсивных исследований (Barnes C.E. et al. 2019).

Механизмы эпигенетической регуляции на основе РНК менее изучены, чем механизмы, основанные на метилировании ДНК и гистонах. Обнаружено, что некодирующая РНК (нкРНК) (малые интерферирующие РНК, микроРНК, рiРНК и длинные некодирующие РНК), некогда рассматриваемая как «мусор» или «шум» транскриптома, может регулировать экспрессию гена (Wei JW et al. 2017).

В целом, эпигеном оказывает влияние на геном путем уплотнения и упаковки хроматина, регулируя доступность факторов транскрипции, и определяет общее состояние активности конкретных участков генома (Eichten S.R. et al. 2014).

Геномный импринтинг – отличный от классического менделевского наследования эпигенетический феномен, который приводит к моноаллельной экспрессии в соответствии с родительским происхождением. В диплоидных организмах (например, у людей) соматические клетки обладают двумя копиями генома, одна унаследована от отца, а другая – от матери. Таким образом, каждый

аутосомный ген представлен двумя копиями, или аллелями, по одной копии, унаследованной от каждого родителя при оплодотворении. При этом экспрессия генов зависит от того, от какого родителя поступили аллели. К примеру, ген, кодирующий инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2/Igf2), экспрессируется только из аллеля, унаследованного от отца (Vajrmi E. et al. 2016). Импринтированные гены контролируют рост плода, согласно «теории родительского конфликта» предполагается, что отцовские экспрессируемые гены (PEGs) способствуют получению питательных веществ от матери, тогда как материнские экспрессируемые гены (MEGs) ограничивают использование ресурсов потомством (Moore T. et al. 1996).

Импринтинг поддерживается эпигенетическими модификациями, которые устанавливаются («импринтируются») в зародышевой линии (сперматозоидах или яйцеклетках) родителей и поддерживаются посредством делений митотических клеток в соматических клетках организм. В клетках зародышевой линии отпечаток стирается, а затем восстанавливается в соответствии с полом, то есть в развивающихся сперматозоидах (во время сперматогенеза) устанавливается отцовский отпечаток, тогда как в развивающихся ооцитах (оогенез) устанавливается материнский отпечаток. Этот процесс стирания и перепрограммирования необходим, чтобы статус импринтинга половых клеток соответствовал полу человека (Li Y. et al. 2011).

На протяжении многих лет исследования на мышах и людях показали, что импринтированные гены важны не только для нормального пренатального развития, но также для постнатальных процессов, регулирующих развитие мозга, метаболизм и физиологическую адаптацию к окружающей среде. Утрата геномного импринтинга подвергает организм значительному риску заболеваний, поскольку нарушение нормальных паттернов может привести к усилению или потере экспрессии аллелей и, как следствие, к дисбалансу в количестве продукта гена. Кроме того, известен ряд заболеваний, вызванных нарушением геномного импринтинга, такие как синдромы Прадера-Вилли, Ангельмана, Беквита-Видемана, Сильвера-Рассела и некоторые формы мужского бесплодия. Обнаружено, что эти и другие синдромы вызываются наследованием двух импринтированных доменов от матери и ни одного — от отца или, наоборот, потерей импринтированного участка, неспособностью установить надлежащий отпечаток во время производства гамет или сохранить его после оплодотворения (Ferguson-Smith A.C. 2018).

Под термином «эпигенетическое репрограммирование» понимается процесс стирания и ремоделирования эпигенетических меток для возврата зрелых специализированных клеток в состояние плюрипотентных стволовых клеток. Он включает в себя ремоделирование паттернов метилирования и модификацию гистонов. Крупномасштабное (от 10% до 100% эпигенетических меток) и быстрое (от нескольких часов до нескольких дней) перепрограммирование происходит в течение 3-х периодов жизни млекопитающих: до стадии имплантации сразу после оплодотворения сперматозоидом яйцеклетки, в период образования бластоцисты (примерно через 5 дней после оплодотворения) и на стадии гаметогенеза в первичных половых клетках (5-6 неделя после оплодотворения). При этом процессу глобального перепрограммирования не подвержены некоторые области, например, дифференциально метилированные области, связанные с геномным импринтингом, ретротранспозоны и центромерный гетерохроматин (Seisenberger S. et al. 2013).

Считается, что эпигенетическое репрограммирование устанавливает адаптивные фенотипы для удовлетворения требований окружающей среды в более позднем возрасте. Полученные фенотипы, которые соответствуют прогнозируемым потребностям в дальнейшей жизни, будут способствовать укреплению здоровья, в то время как высокая степень несоответствия будет препятствовать адаптации в долгосрочной перспективе и может повысить риск заболеваний (Morgan H.D. et al. 2005).

Таким образом, наиболее критическое время формирования эпигенома человека приходится на ранний эмбриогенез. В этом контексте эпигеном особенно подвержен неблагоприятным воздей-

ствиям во время гаметогенеза, оплодотворения и периода внутриутробного развития, хотя эпигенетические модификации могут происходить во время всего жизненного цикла (Singh P.B. 2018).

Поскольку эпигенетические механизмы в основном регулируются факторами окружающей среды, вмешательства в процессе планирования беременности, во время нее и в раннем детстве могут играть важную роль во влиянии на процессы эпигенетического репрограммирования (Yamada L. et al. 2017). К примеру, в ряде эпидемиологических исследований установлено, что дети, рожденные с применением вспомогательных репродуктивных технологий, подвержены повышенному риску врожденных дефектов и перинатальных осложнений, а также сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Это объясняется нарушением эпигенетического репрограммирования как во время проведения процедур экстракорпорального оплодотворения, так и заболеваниями родителей, лежащих в основе этиологии бесплодия (Lu Y.H. et al. 2013). Этим же объясняется и высокая летальность среди клонированных животных по сравнению с особями, зачатыми естественным путем (Krishnakumar R. et al. 2013).

Эпигенетические модификации в развитии ожирения

Эпидемиологические исследования продемонстрировали, на первый взгляд, парадоксальные результаты, что ожирение и избыточное питание матери, или напротив, ее неполноценное питание во время беременности является фактором риска развития ожирения у потомства в более позднем возрасте (Oestreich A.K. et al. 2017).

Распространенность ожирения среди женщин всех возрастов в мире увеличилась с 6,4% в 1975 году до 14,9% в 2014 году (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) 2017). Многие крупные когортные исследования показали, что репродуктивный возраст женщины (от 15 до 49 лет) является временем наибольшего набора веса. По имеющимся данным, распространенность избыточного веса и ожирения среди женщин репродуктивного возраста, составляет от 40% до 60% в развитых странах и от 30% до 40% в развивающихся странах (Black R.E. et al. 2013). Матери с ожирением, в свою очередь, подвержены высокому риску развития чрезмерной гестационной прибавки массы тела, гестационного сахарного диабета, преэклампсии и родоразрешения путем кесарева сечения (Sebire N.J. et al. 2001). Чрезмерная прибавка массы тела во время беременности также увеличивает риск ожирения у потомства, хотя и в меньшей степени, чем имеющееся до беременности ожирение (Josey M.J. et al. 2019).

Ожирение является главным фактором макросомии плода и риска рождения крупного для гестационного возраста младенца (LGA, large-for-gestational-age) (весом более 4000 г и превышение по размерам 90-го перцентиля). У этих детей увеличивается не только абсолютный размер, но и изменяется композиционный состав тела с увеличением количества жировой ткани в организме (Hillier T.A. et al. 2008, Sparano et al. 2013).

В свою очередь макросомия плода является значимым предиктором детского и подросткового ожирения: долгосрочный риск избыточной массы тела удваивается, если масса тела при рождении превышает 4000 г (Schellong K. et al. 2012). Риск развития сахарного диабета 2 типа во взрослой жизни на 19% выше среди макросомных детей с массой тела при рождении более 4500 г по сравнению с детьми с массой тела при рождении от 4000 до 4500 г (Knop M.R. et al. 2018).

Один из механизмов, лежащих в основе этих взаимоотношений, — это эпигенетическое программирование плода с помощью питательных веществ. Плод должен приспособиться к поступлению нутриентов через плаценту, будь то дефицит или переизбыток, и эти адаптации могут навсегда изменить их физиологию и метаболизм (Cheung P. et al. 2005).

Патофизиологию макросомии можно объяснить на основе гипотезы Педерсена о материнской гипергликемии, ведущей к гиперинсулинемии плода и повышенному использованию глюкозы

и, следовательно, увеличению жировой ткани плода. Во время беременности возникает физиологическая инсулинорезистентность для обеспечения адекватного углеводного обеспечения быстро растущего плода. Дисбаланс адипокинов и циркулирующих липидов при ожирении усиливает инсулинорезистентность. Когда гликемический контроль матери нарушен и уровень глюкозы в сыворотке крови матери высокий, глюкоза проникает через плаценту. Однако инсулин материнского происхождения или экзогенно вводимый инсулин не проникает через плаценту. В результате во втором триместре поджелудочная железа плода, которая теперь способна секретировать инсулин, начинает реагировать на гипергликемию и секретировать инсулин автономно, независимо от стимуляции глюкозой. Эта комбинация гиперинсулинемии (основным анаболического гормона) и гипергликемии (основного анаболического топлива) приводит к увеличению запасов жира и белка у плода (Ks K. et al. 2015).

У детей с большим для гестационного возраста размером был отмечен профиль метилирования ДНК, усиливающий экспрессию генов инсулиноподобного фактора роста (IGF-2) и подавляющий экспрессию гена H19, действующего как отрицательный регулятор массы тела и пролиферации клеток (Zhu Z. et al. 2019). Кроме того, ожирение до беременности было связано с увеличением веса плаценты и активацией плацентарных переносчиков питательных веществ (Tanaka K. et al. 2018). Исследования на животных показали, что плацентарные переносчики глюкозы, жирных кислот и аминокислот значительно активированы у мышей с ожирением (Gaccioli F. et al. 2013). Можно предположить, что предрасположенность к ожирению крупных для гестационного возраста детей усиливается чрезмерным разрастанием плаценты и повышением регуляции переносчиков питательных веществ через плаценту.

Несколько исследований на грызунах показали, что рацион матери с высоким содержанием жиров или низким содержанием белка во время беременности приводит к наследованию метаболического синдрома между поколениями. В одном из первых исследований сообщалось, что кормление самок крыс F0 низкобелковой диетой на протяжении всей беременности и грудного вскармливания приводило к снижению секреции инсулина у животных F1 и инсулинорезистентности у их потомков F2 по материнской линии (Benyshek D.C. et al. 2016). Самцы поколения F3 также были более инсулинорезистентными, хотя и более чувствительны к инсулину, чем поколение F2. Во втором исследовании на крысах исследователи обнаружили, что диета с высоким содержанием жиров матери (F0) влияет на размер тела потомства и метаболизм глюкозы-инсулина в течение трех последовательных поколений как по материнской, так и по отцовской линии. Животные поколения F1 и F2 были более инсулинорезистентными и имели больший размер тела, чем контрольная группа, даже несмотря на потребление диеты с низким содержанием жира после прекращения грудного вскармливания. В поколении F3 животные не были инсулинорезистентными, но самки унаследовали увеличенный размер тела по отцовской линии (Dunn G.A. et al. 2011).

У потомства самок-мышей, получавших высококалорийную пищу во время беременности и грудного вскармливания отмечалась склонность к потреблению большого количества жиров и сахара. У них обнаружена повышенная экспрессия μ -опиоидного рецептора и препроэнкефалина в прилежащем ядре, префронтальной коре и гипоталамусе, транспортера обратного захвата дофамина (DAT) в вентральной тегментальной области, прилежащем ядре и префронтальной коре и снижение DAT в гипоталамусе, что сопровождалось гипометилированием промоторных областей этих генов. Дофамин и опиоидные рецепторы входят в систему вознаграждения, которая может усилить гедонистическую составляющую пищевого поведения (Vucetic Z. et al. 2010).

Множество доказательств подтверждают мнение о том, что материнское ожирение изменяет ядерный эпигеном потомства, что может способствовать метаболическим заболеваниям (Zheng J. et al. 2014). Однако следует также учитывать влияние на митохондрии ооцитов, особенно потому, что

митохондриальная ДНК (мтДНК) наследуется исключительно от матери. Эта идея подтверждается исследованием, в котором самок мышей (F0) кормили диетой с высоким содержанием жиров и сахара, начиная с четырех-шести недель до зачатия и продолжая на протяжении всей беременности и кормления грудью. Потомство самок F1-F3 получало обычную диету, начиная с момента отъема от груди, но у них также наблюдалось нарушение передачи сигналов периферического инсулина. Это было связано с митохондриальной дисфункцией, измененной экспрессией митохондриальной динамики и белков транспортной цепи электронов в скелетных мышцах, демонстрируя, что метаболическая дисфункция и aberrантные митохондрии могут передаваться через материнскую зародышевую линию потомству во втором и третьем поколении (Saben J.L. et al. 2016).

Передача aberrантных митохондрий ооцитам последующим поколениям может способствовать увеличению риска развития инсулинорезистентности. В мтДНК обнаружены два типа эпигенетических модификаций. Во-первых, исследования на ооцитах мышей продемонстрировали, что метилирование, происходящее как в CpG, так и не-CpG сайтах в мтДНК, положительно коррелирует с экспрессией генов (Kobayashi H. et al. 2012). Во-вторых, эпигенетическая метка 5hmC широко распространена во всех типах тканей, а самая высокая плотность 5hmC была обнаружена в мтДНК (Sun Z. et al. 2013). Хотя в вышеупомянутом исследовании не изучались эпигенетические механизмы, приводящие к наследованию аномальных митохондриальных фенотипов, они сообщали об изменении митохондриального метаболизма, морфологии и экспрессии митохондриального динамического белка OPA1 в зародышевых клетках F1, F2 и F3, что позволяет предположить, что обе модификации кодируемых ядром митохондриальных генов и измененной мтДНК играют роль в этом трансгенерационном эффекте.

Большинство эпидемиологических и экспериментальных исследований сосредоточено на влиянии матери на здоровье потомства. Однако исследования последнего десятилетия показывают, что метаболическое здоровье отца при зачатии также может влиять на здоровье детей, и что отцы с ожирением с большей вероятностью передадут риск его развития потомству (Ornellas F, et al. 2017). Эпидемиологические исследования показали, что ИМТ отца коррелировал с массой тела потомства мужского пола (Chen Y.P. et al. 2012). У ребенка, рожденного от отца с ожирением и матери с нормальным весом, наблюдался повышенный риск ожирения (Freeman E. et al. 2012). Мужчины с ожирением чаще страдают бесплодием и имеют большее количество сперматозоидов с низким потенциалом митохондриальной мембраны, фрагментацией ДНК и аномальной морфологией (Campbell J.M. et al. 2015).

В эксперименте на животных обнаружено, что диета с высоким содержанием жиров у самцов программирует дисфункцию β -клеток у потомства самок крыс F1. У этих самок наблюдалось раннее развитие инсулинорезистентности и со временем ухудшилась толерантность к глюкозе по сравнению с потомками от контрольной группы (Ng et al. 2010). Изменения метилирования ДНК наблюдались в гене *Pt3ga2*, одного из генов, регулирующих функцию β -клеток поджелудочной железы (Ng et al. 2014).

Инъекция малых РНК, извлеченной из сперматозоидов самцов мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров и сахара в нормальные зиготы, вызывала дифференциальную экспрессию генов, принадлежащих к регуляции метаболических путей. Позже у потомства были обнаружены нарушения липидного и углеводного обмена (Chen Q. et al. 2016).

У людей исследования потенциального воздействия ожирения и переадаптации на эпигенетику сперматозоидов ограничены. Сообщалось о различиях в уровнях метилирования ДНК на уровне отдельного гена или по всему геному в зависимости от статуса ожирения. К примеру, процент метилирования ДНК в дифференциально метилированных областях импринтированных генов значительно различались у мужчин с нормальным ИМТ и у мужчин с ожирением и избыточным весом (Soubry A. et al. 2016). В комплексном эпигенетическом исследовании образцов спермы от тучных и худых

мужчин подтвердилась связь между ожирением и эпигенетическими различиями в сперматозоидах. Интересным открытием было то, что бариатрическое лечение привело к значительным эпигенетическим изменениям в сперматозоидах (Donkin I. et al. 2015).

Таким образом возникает замкнутый круг, в котором родители с ожирением передают высокий риск развития ожирения детям, которые в свою очередь передают его следующим поколениям.

Если наследование ожирения от родителей потомству кажется вполне закономерным, то механизмы повышения риска ожирения у ребенка, пережившего внутриутробный стресс, могут объясняться несоответствием эпигенетического программирования и условий окружающей среды.

Материнские стрессоры, которые могут влиять на здоровье потомства, включают факторы физического стресса (голод, воздействие токсических веществ) и хронический психосоциальный стресс (домашнее насилие, низкий социальный статус). Важно отметить, что эти пренатальные факторы стресса не изолированы друг от друга, а скорее сходятся воедино (Kundakovic M. et al. 2013).

У людей, переживших голландскую голодную зиму 1944–45 гг., были обнаружены изменения профиля метилирования генов IGF2, INSIGF, GNASAS и MEG3 (регуляция роста и развития клеток), IL10 (иммунный ответ), LEP (пищевое поведение и иммунный ответ), ABCA1 (липидный обмен), по сравнению с их братьями и сестрами, не подвергавшимися воздействию (Heijmans B.T. et al. 2008). Схожий паттерн изменения эпигенома наблюдался у лиц, переживших пренатальное воздействие голода в Китае в 1959–1961 гг. (Shen L. et al. 2019). Предполагается, что это связано с низким поступлением в организм матери и плода доноров метильных групп, таких как фолиевая кислота, цианокобаламин, холин, бетаин и метионин. Эта ассоциация была специфичной для периконцептивного воздействия (примерно от 14 недели до зачатия до 10 недели эмбрионального развития), подтверждая, что очень раннее развитие является решающим периодом для установления эпигенетических меток (Heijmans B.T. et al. 2008, Steegers-Theunissen R.P. et al. 2013).

Примечательно, что ожирение матери представляет собой фактор риска рождения не только крупного для гестационного возраста ребенка, но и напротив – с задержкой внутриутробного развития, таким образом формируя два метаболически неблагоприятных в долгосрочной перспективе фенотипа потомства (Chen Y.H. et al. 2019).

Механизмы, связывающие материнское ожирение и задержку внутриутробного развития у потомства, соотносятся с нарушением поступления питательных веществ к плоду. Увеличение количества циркулирующих провоспалительных адипокинов и цитокинов, а также липотоксических веществ, сопровождающие ожирение, снижает перфузию плода за счет ремоделирования маточных спиральных артерий, а также ворсинчатого дерева плаценты и его сосудистых компонентов (Higgins L. et al. 2011). Ожирение у женщины увеличивает риск развития преэклампсии, состояния, характеризующегося артериальной гипертензией, протеинурией и низкой плацентарной перфузией. У детей, рожденных от матерей с преэклампсией, наблюдалось гипометилирование гена IGF2, напоминая таким образом «экономный фенотип» детей, перенесших пренатальный голод (He J. et al. 2013).

В опытах на животных были установлены дополнительные эпигенетические модификации, играющие роль в развитии метаболических нарушений. В белой жировой ткани взрослых мышей, родившихся от самок, получавших низкобелковую диету, наблюдалось гипометилирование промотора LEP. У потомства крыс от тех же матерей обнаружено увеличение количества miRNA-483-3p, что приводит к репрессии трансляции фактора GDF-3. GDF-3 способствует отложению липидов в жировой ткани, и повышенный уровень miRNA-483-3p в результате изменений питания в раннем возрасте приводит к липотоксичности и инсулинорезистентности и к повышению восприимчивости к метаболическим заболеваниям (Ferland-McCollough D. et al. 2012).

В другом опыте искусственное ограничение внутриутробного развития у крыс путем перевязки маточной артерии на 19-й день беременности (крысы рожают на 22-й день) привело к рождению

маленьких по размеру крысят. В последующем у них развилось ожирение и сахарный диабет. Диабетический фенотип возник из-за сниженной экспрессии гена панкреатического и дуоденального гомеобокса 1 (Pdx1), фактора транскрипции, необходимого для развития и функционирования инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы (Park J.H. et al. 2008).

Перекармливание крыс в неонатальном периоде привело к гиперметилированию промотора гена POMC, а у потомства крыс от самок, получавших низкобелковую диету, промотор POMC был менее метилирован. В дальнейшем это привело к быстрому раннему увеличению веса и метаболическому синдрому. Ген POMC кодирует белок проопиомеланокортин, анорексигенный регулятор пищевого поведения. Предполагается, что эпигенетические изменения искажают ощущение сытости и способствует гиперфагии (Plagemann A. et al. 2009). Схожие результаты эпигенетических модификаций POMC были выявлены у людей с ожирением. Обнаружено, что гиперметилирование POMC происходило также во время очень раннего развития, до разделения зародышевых листков во время гастрюляции (Kühnen P. et al. 2016).

Недоедание и избыточный вес исторически считались отдельными проблемами, влияющими на разные группы населения и с разными факторами риска. Недоедание было связано с бедностью, отсутствием продовольственной безопасности и инфекциями, тогда как ожирение было связано с достатком, обильным питанием и малоподвижным образом жизни. Благодаря быстрым изменениям в продовольственной среде и условиях жизни человечество столкнулось с проблемой, при которой недоедание и избыточный вес невозможно разделить – двойным бременем недоедания. Однако признание этого двойного бремени должно открыть возможности для одновременного решения обеих проблем (Doak C.M. et al. 2005). Двойное бремя недоедания характеризуется сосуществованием недоедания с ожирением или неинфекционными заболеваниями, связанными с питанием, у отдельных лиц, домашних хозяйств и групп населения на протяжении всей жизни. Недостаточное питание во внутриутробном периоде и детстве и высококалорийное питание в дальнейшем увеличивает риск ожирения, создавая высокую метаболическую нагрузку на истощенную способность к гомеостазу. Избыточный вес у матерей также связан с избыточным весом и ожирением у их потомства. Эти механизмы объясняют резкий рост ожирения в странах с низким и средним уровнем доходов – на 30% быстрее, чем в более богатых странах (Wells J.C. et al. 2020).

Курение матери и отца во время беременности было достоверно ассоциировано с риском ожирения у ребенка (Philips E.M. et al. 2020). Более того, имеются данные, что курение не только родителей, но и дедушек и бабушек является фактором риска развития ожирения у внуков (Mejia-Lancheros C. et al. 2020). Обнаружено, что компоненты табачного дыма (никотин, бензапирен, окись углерода и др.) изменяли экспрессию генов *Igf2*, *AHRR*, *WDR60*, *BDNF*, *Rax-6* (рост и развитие клеток), *ATP6V1E1*, *C2*, *BCAS1*, *MFGE8*, *UNC93B1*, *RALB* (врожденный и адаптивный иммунитет), *Nkx6-1*, *Pdx-1* (углеводный обмен), *CYP11A1* (метаболизм жирных кислот, стероидных гормонов и витаминов), что может объяснить более низкий вес при рождении у детей курящих матерей (Wiklund J. et al. 2019, Somm E. et al. 2008).

Обесогены – это химические вещества, которые ненадлежащим образом изменяют гомеостаз липидов и накопление жировой ткани, нарушают энергетический баланс или модифицируют регуляцию аппетита и сытости, способствуя ожирению. К наиболее изученным обесогенам относится бисфенол А, часто используемый в производстве детских бутылочек, контейнеров для хранения пищевых продуктов, банок для напитков и спортивного инвентаря. Бисфенол А эпигенетически изменяет экспрессию генов *PPAR γ* , *CEBP*, *LPL*, *GLUT4*, *CYP19*, *LEP*, *GPAT* и *DGAT*, нарушая адипогенез и вызывая метаболическую дисфункцию жировой ткани (Kim K.Y. et al. 2019). К веществам, изменяющих экспрессию генов, ответственных за адипогенез, также относят трибутилолово и трифенилолово, широко используемые в промышленности и сельском хозяйстве (Kanayama T.

et al. 2005, Li X. et al. 2011). В экспериментах *in vitro* сельскохозяйственные агрохимикаты хиноксифен, спиридиклофен, флудиоксонил, тебупиримфос, флусилазол, форхлорфенурон, ацетапраид и пиметрозин усиливали дифференциацию мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты путем активации PPAR γ / RXR, что делает их потенциальными обесогенами (Janesick A.S. et al. 2016).

Некоторые обесогены могут действовать, нарушая функцию или дифференцировку бурой жировой ткани. Бурая жировая ткань обладает важным терапевтическим потенциалом для лечения ожирения и диабета, поскольку она превращает глюкозу крови и липиды в тепло. Перинатальное воздействие инсектицида ДДТ на животных приводило к появлению потомства, не переносящего холода и демонстрирующего уменьшенный расход энергии (Poher A.L. et al. 2015). Это обусловлено снижением экспрессии ключевого регулятора функции бурой жировой ткани, Ppargc1 α , и регулятора недрожательного термогенеза Dio2. Также обнаружено, что продукция бурых и бежевых жировых клеток из стволовых клеток ингибировалась трибутилоловом или рексиноидами (Shoucri B.M. et al. 2017). Данные примеры показывают, что обесогены могут влиять на массу тела, нарушая термогенез. Таким образом, воздействие обесогенов может изменять массу тела путем воздействия на разные звенья процесса.

Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами в результате антропогенного воздействия давно вызывает озабоченность у специалистов в области экологии и здравоохранения. Из-за высокой степени токсичности мышьяк, кадмий, хром, свинец и ртуть входят в число приоритетных металлов, имеющих значение для общественного здравоохранения. Эти металлы считаются системными токсикантами, которые вызывают множественное поражение органов даже при воздействии низких доз. Они также классифицируются как канцерогены и тератогены для человека (Tchounwou P.V. et al. 2012). Воздействие кадмия или свинца в пренатальном периоде долгое время ассоциировалось с более низкой массой тела при рождении — предиктором метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний в старшем возрасте (Barker D.J. et al. 2002). В подтверждение этих наблюдений на людях исследования перинатального воздействия свинца на животных демонстрируют увеличение жировой массы, массы тела или потребления пищи во взрослом возрасте (Faulk C. et al. 2014, Leasure J.L. et al. 2008, Wu J. et al. 2016).

Воздействие тяжелых металлов может привести к ожирению путем нарушения передачи сигналов в головном мозге, связанных с аппетитом и насыщением. Нарушение энергетического баланса может быть результатом дисрегуляции аппетита и реакции насыщения с последующим повышенным потреблением калорий. Показано, что кадмий и свинец снижают уровни гипоталамического нейротрофического фактора мозга (BDNF), играющего ключевую роль в регулировании развития нейронов и центральном контроле энергетического баланса (Stansfield K.H. et al. 2012, Schwartz E et al. 2012). Между тем обнаружено более низкое метилирование промотора BDNF в ДНК слюны подростков с ожирением (Gardner K.R. et al. 2015). Кроме того, сообщалось о различиях в метилировании импринтированных генов PEG3, IGF2/H19 и PLAGL1/HYMA1, участвующих в метаболизме, росте и развитии организма (Li Y. et al. 2015).

В роли потенциальных обесогенов также отмечены перфторалкильные вещества, широко применяющиеся в защитных покрытиях пищевых продуктов, текстиля, мебели и антипригарной посуды, некоторые фармацевтические препараты (тиазолидиндионы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), акриламид и некоторые пищевые добавки (Egusquiza R.J. et al. 2020). Обнаружено, что воздействие некоторых веществ-обесогенов имеет трансгенерационные эффекты, передающиеся потомкам минимум до 4 поколения (Tracy R. et al. 2013).

Важно отметить, что дозы веществ-обесогенов, при которых наступают метаболические нарушения, значительно ниже концентраций, вызывающих токсические эффекты в организме, а экстраполяция из опытов на животных сопряжена со значительными трудностями, следовательно, их уровень в окружающей среде может не приниматься в расчет органами экологического контроля (Vandenberg L.N. et al. 2012).

Имеются данные, что психологический стресс матери во время беременности ассоциирован с риском раннего ожирения у ребенка (Leppert B. et al. 2012). Обнаружено, что уровни метилирования гена NR3C1 были значительно выше у детей матерей, подвергшихся семейному насилию до и во время беременности (Radtke K. et al. 2011). Ген NR3C1, кодирующий рецептор глюкокортикоидов (GR), играет ключевую регуляторную роль в функционировании оси гипофиз-гипоталамус-надпочечники. Глюкокортикоиды участвуют в метаболических, воспалительных, сердечно-сосудистых и поведенческих процессах. В печени глюкокортикоиды стимулируют глюконеогенез за счет активации фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK) и глюкозо-6-фосфатазы (G6Pase) (Tomlinson J.W. et al. 2004). Более того, в условиях голодания глюкокортикоиды стимулируют липолиз в адипоцитах, в результате чего образуется глицерин, который используется в глюконеогенезе, а свободные жирные кислоты окисляются и используются в качестве энергии (Tomlinson J.W. et al. 2008, Purnell J.Q. et al. 2009). Хотя глюкокортикоиды важны для поддержания липидного гомеостаза, их избыток может привести к увеличению циркулирующих свободных жирных кислот и вызвать накопление липидов в скелетных мышцах и печени, что ведет к инсулинорезистентности (Samuel V.T., et al. 2010). В скелетных мышцах избыток глюкокортикоидов также может ингибировать транслокацию переносчиков глюкозы GLUT4 к плазматической мембране в ответ на инсулин, что также ведет к инсулинорезистентности (Dimitriadis G. et al. 1997). В жировой ткани человека глюкокортикоиды индуцируют дифференциацию адипоцитов, особенно в висцеральной жировой ткани (Hauner H. et al. 1989, Gathercole L.L. et al. 2011). Антенатальная терапия бетаметазоном, используемая для профилактики острого респираторного дистресс-синдрома недоношенных детей, приводила к развитию инсулинорезистентности в возрасте 30 лет (Dalziel S.R. et al. 2005).

В другом исследовании обнаружено, что депрессия матери во втором (но не третьем) триместре была связана со снижением метилирования промотора SLC6A4 матери и ребенка. Ген SLC6A4 кодирует транспортер обратного захвата серотонина в головном мозге. Нейромедиатор серотонин, часто называемый гормоном счастья или хорошего настроения, широко признан как модулятор приема пищи. У животных и людей манипуляции, которые увеличивают нейротрансмиссию серотонина, приводят к снижению влечения к пище, тогда как при снижении активности серотонина наблюдается увеличение потребления пищи. К примеру, при поражениях ядер шва, в котором группируются серотонинергические нейроны либо при ингибировании этих нейронов агонистом рецептора гамма-аминомасляной кислоты мусцимолом, наблюдались гиперфагия и ожирение (Donovan M.H. et al. 2013). Напротив, инъекции серотонина или его предшественника, 5-гидрокситриптофана, вызывали снижение аппетита и увеличивали скорость метаболизма, а побочным эффектом селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), увеличивающих количество серотонина в синаптической щели, является анорексия. Предполагается, что серотонин стимулирует активность нейронов POMC, которые оказывают анорексигенное действие (Voigt J.P. et al. 2015).

Также сообщалось, что подавленное настроение матери во время беременности было связано с трехкратным увеличением риска низкой массы тела ребенка при рождении, что ассоциировано с изменением метилирования в импринтированных генах IGF2/H19, DLK1/MEG3, MEST, PEG3, PEG10/SGCE, NNAT и PLAGL1, играющих решающую роль в иницировании эмбриогенеза и развития (Liu Y. et al. 2011).

Выбор способа родоразрешения влияет на риск развития ожирения у потомства. Метаанализ 2016 г. показал, что кесарево сечение было связано с повышением риска ожирения у детей, подростков и людей молодого возраста на 15% после поправки на основные сопутствующие факторы. Внутрисемейный анализ показал, что люди, родившиеся с помощью кесарева сечения, на 64% чаще страдали ожирением, чем их братья и сестры, родившиеся в результате естественных родов (Yuan C. et al. 2017). Другое крупное когортное исследование обнаружило связь между рождением путем

кесарева сечения и повышенным риском ожирения и диабета 2 типа в возрасте в среднем около 30 лет (Chavarro J.E. et al. 2017).

С одной стороны, материнское ожирение само по себе значительно увеличивает необходимость родоразрешения путем кесарева сечения из-за увеличения размера плода и ассоциированных с ожирением заболеваний матери, создающих неблагоприятную внутриутробную среду. С другой стороны, микробиом кишечника новорожденных, рожденных через естественные родовые пути, чаще состоит из потенциально полезной микробиоты *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides*. Напротив, микробиом младенцев, рожденных с помощью кесарева сечения, демонстрирует преобладание потенциально патогенных микробных сообществ, таких как *Klebsiella*, *Enterococcus* и *Clostridium*, (Montoya-Williams D. et al. 2017).

Механизмы взаимоотношения между микробиомом и эпигеномом на сегодняшний день изучены недостаточно. Однако сообщалось, что введение добровольцам пробиотических штаммов *Bifidobacterium* значительно повышало концентрацию фолиевой кислоты в фекалиях. Эти результаты позволяют предположить, что *Bifidobacterium* может генерировать фолат в кишечнике, который влияет на паттерны метилирования ДНК. Также сообщалось, что комменсальные бактерии увеличивают уровень метилирования в гене *TLLR4*, участвующего во врожденном иммунитете, модулируя таким образом провоспалительный статус (Qin Y. et al. 2018).

Важность грудного вскармливания в формировании здоровья общепризнана. Расширение масштабов грудного вскармливания может предотвратить примерно 823 тысячи детских смертей и 20 тысяч случаев смерти от рака груди ежегодно. Однако во всем мире только 40% младенцев в возрасте до шести месяцев находятся исключительно на грудном вскармливании (Victora C.G. et al. 2016). Грудное вскармливание идентифицировано как защитный фактор от детского ожирения во многих работах, причем его продолжительность обладала дозозависимостью — один месяц грудного вскармливания был связан со снижением риска ожирения на 4,0% (Harder T. et al. 2005, Yan J. et al. 2014). Грудное молоко содержит не только питательные вещества, но и ряд иммунологических факторов, такие как иммуноглобулины, лактоферрины, лизоцимы, цитокины, играющих важную роль в формировании иммунного ответа у ребенка. Активно обсуждается роль микробиома грудного молока как фактора, способствующего ранней колонизации кишечника младенца молочными бактериями, и его роли в профилактике заболеваний (Qiao J. et al. 2020).

Грудное молоко также является эпигенетической импринтирующей системой для реципиента молока в постнатальном периоде. Более высокие уровни экспрессии *LEP*, *POMC* и *Slc2a4* у детей, находящихся на грудном вскармливании, согласуются с эпидемиологическими данными о том, что грудное вскармливание может защитить от ожирения и диабета (Hartwig F.P. et al. 2020). Роль грудного вскармливания в профилактике ожирения может заключаться, в том числе, в эпигеномной активации генов, регулирующих клеточный рост и развитие (*NRF2*, *INS/IGF1*), адипогенез (*PPARG*, *PPARGC1*, *RUNX1T1*), иммунитет (*FOXP3*, *NRA4*, *NFKBI*), липидный и углеводный обмен (*BCA1*, *LDLR*, *CPT1A*, *CAV1*, *GLUT1*) и пищевое поведение (*FTO*, *D2R*, *D3R*), а также мио- и остеогенез (Melnik BC et al. 2017). Кроме того, грудное вскармливание предоставляет ребенку больше возможностей для саморегуляции потребления калорий. При кормлении из бутылочки младенец затрачивает меньше энергии, чем при грудном вскармливании и может получить больший, чем нужно, объем смеси (Huang J. et al. 2018).

В нескольких исследованиях установлено, что раннее (до 4 месяцев) введение прикорма увеличивает риск детского ожирения (Wang J. et al. 2016, Pearce J. et al. 2016, Tang M. et al. 2018). Большинство стандартных детских смесей на основе коровьего молока, как правило, имеют более высокое содержание белка, чем грудное молоко. Это несоответствие считается ключевым фактором увеличения веса, наблюдаемого у детей, вскармливаемых смесями. Предполагается, что аминокислоты коровьего молока стимулируют секрецию инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF-1*) путем

активации сигнального пути MTOR1. Эти анаболические гормоны способствуют увеличению веса у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании (Melnik B.C. et al. 2017).

Эпигенетическая пластичность как окно для профилактического воздействия

Долгое время считалось, что эпигенетические модификации являются неизменными, однако последние научные данные говорят, что эпигеном может частично модулироваться вмешательством извне на протяжении всей жизни. Такая пластичность эпигенома делает его потенциальной терапевтической мишенью для профилактики (в том числе и в следующих поколениях) и лечения многих заболеваний, а также биомаркером для стратификации риска и прогнозирования клинического исхода.

Чувствительность эпигенетических механизмов к окружающей среде лучше всего иллюстрируется элегантными исследованиями, проведенными на мышах Agouti. Мыши линии агути с наличием в геноме доминантного аллеля Agouti viable yellow (A^{vy}) имеют желтый цвет шерсти, страдают ожирением и подвержены риску развития диабета и онкологических заболеваний. Белок агути взаимодействует с рецептором меланокортина, белка, участвующего в регулировании цвета кожи и волос млекопитающих, а также играющего ключевую роль в поддержании энергетического гомеостаза. Когда самок мышей агути в течение двух недель до спаривания, а также на протяжении всей беременности и лактации кормили пищей с высоким содержанием фолиевой кислоты, витамина B12, холина и бетаина, повышенное метилирование ДНК приводило к подавлению аллеля A^{vy}, вследствие чего рождалось здоровое потомство коричневого цвета (Dolinoy D.C. 2008).

Результаты бариатрической хирургии свидетельствуют об изменениях эпигенома, связанных с улучшением метаболического профиля. Операция обходного желудочного анастомоза по Ру изменяла профиль метилирования генов PGC-1 α и PDK4, регулирующих гены, участвующие в энергетическом метаболизме (Barres R. 2013), а также в иммунном ответе (IL1B, IL6 и TNF) (Kirchner H. 2014), приближая его к профилю человека с нормальной массой тела.

Комплексное профилирование эпигенома спермы мужчин с нормальной массой тела и ожирением показало сходное расположение гистонов, но экспрессия некодирующей РНК и паттерны метилирования ДНК заметно различались. В отдельной когорте мужчин с патологическим ожирением потеря веса, вызванная хирургическим вмешательством, была связана со значительным ремоделированием паттерна метилирования ДНК сперматозоидов, особенно в локусах, участвующих в центральном контроле аппетита (Donkin I. et al. 2016).

Бариатрическая операция матери снижала риск рождения крупного для гестационного возраста ребенка, и в дальнейшем уменьшала частоту ожирения, инсулинорезистентности и артериальной гипертензии по сравнению с братьями и сестрами, рожденными до операции (Smith J. et al. 2009). Обнаружено, что у детей, рожденных после бариатрического вмешательства, значительно менялся профиль метилирования генов, участвующих в процессах иммунного ответа и липидного и углеводного обменов (Guénard F. et al. 2013).

Соблюдение в течение двух лет перед беременностью средиземноморской диеты снижало риск развития гестационного сахарного диабета, как было сказано выше – предиктора ожирения потомков (Strohmaier S. et al. 2020). Средиземноморская диета базируется на обильном и ежедневном потреблении оливкового масла, которое является основным источником жира, и характеризуется: высоким потреблением овощей, фруктов, бобовых, цельнозерновых, орехов и семян, частым и умеренным употреблением красного вина во время еды, умеренным потреблением морепродуктов, кисломолочных продуктов (сыра и йогурта), птицы и яиц; и низкое потребление красного мяса, мясных продуктов и сладостей. Кроме того, средиземноморская диета также включает ежедневную физическую активность, надлежащую гидратацию (примерно 2 л воды в день) и социальные привычки в еде (Lillycrop K.A. et al. 2015).

В исследовании NU-AGE с участием 120 участников старше 65 лет было обнаружено, что годовое соблюдение средиземноморской диеты способствовало эпигенетическому омоложению по часам Хорвата (Gensous N. et al. 2020). Эпигенетические часы Хорвата (DNAmAge) – это пан-тканевой биомаркер биологического возраста, основанный на измерении уровня метилирования в 353 критических областях эпигенома – генов, обогащенных путями, связанными с энергетическим метаболизмом, регуляцией клеточного цикла и иммунными функциями (Horvath S. 2013). Ускорение эпигенетического возраста достоверно коррелировало с такими заболеваниями, как ожирение и метаболический синдром, онкологические заболевания (особенно рак молочной железы), болезнь Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона, а также наблюдалось при болезнях преждевременного старения – синдромах Вернера и Гетчинсона-Гилфорда (Bell C.G. 2019).

Периконцептуальный прием фолиевой кислоты оказывает сильное защитное действие против дефектов нервной трубки у плода и традиционно рекомендуется всем женщинам, планирующим беременность. Фолиевая кислота является важным микронутриентом для деления клеток и роста тканей, а также для реакций метилирования и метаболизма аминокислот. Несколько исследований показали, что повышенный ИМТ у женщин детородного возраста был связан с более низким уровнем фолиевой кислоты в плазме независимо от диеты, возраста, ИМТ и приема витаминных добавок (Mojtabai R. 2004, Knight B.A. et al. 2015). Примечательно, что женщины с ожирением реже принимали добавки фолиевой кислоты до беременности, чем женщины с нормальным ИМТ. Это, по-видимому, связано с большим количеством незапланированных беременностей у женщин с ожирением, частично в результате неудачной гормональной контрацепции (Farah N. et al. 2013). Когортное исследование 1442 пар «мать-ребенок» обнаружило, что в среднем в возрасте 8,1 года дети, рожденные от матерей с высоким уровнем свинца в плазме крови, более чем в четыре раза чаще страдают избыточным весом или ожирением, чем дети, рожденные от матерей с низким уровнем свинца. Однако риск ожирения у детей, подвергшихся воздействию высоких доз свинца, снижался на 41% если их матери имели адекватный уровень фолиевой кислоты в плазме ($\geq 20,4$ нмоль/л) (Wang G et al. 2019).

Имеются свидетельства, что физическая активность изменяет профили метилирования в генах, связанных с адипогенезом, транспортом и метаболизмом углеводов и жирных кислот, но их передача потомству требует дополнительных исследований (Vajrpei S. et al. 2017).

Заключение

В настоящее время считается, что риск хронических неинфекционных заболеваний в значительной степени определяется еще до рождения, и вмешательство в образ жизни взрослых снизит риск в незначительной степени, поскольку воздействует слишком поздно. На сегодняшний день внимание клиницистов сосредоточено на первой тысяче дней развития, включающей период от зачатия до конца второго года жизни как на наиболее приемлемой альтернативе в условиях имеющейся реальности. Однако ответственное отношение к собственному здоровью в любом возрасте позволит сохранить здоровым следующие поколения. Эти меры не являются «terra incognita» для врачей и пациентов и включают хорошо известные мероприятия.

На уровне личного подхода планирование беременности, включающее оптимизацию рациона питания родителей, отказ от вредных привычек, коррекция массы тела и контроль имеющихся хронических заболеваний, минимизация стрессовых воздействий за несколько лет до зачатия и во время беременности могут стать первым шагом к профилактике ожирения. Важным фактором является выбор способа родоразрешения с учетом всех имеющихся отрицательных и положительных аспектов. Следующим этапом является исключительно грудное вскармливание минимум до 6 месяцев с введением прикорма с преобладанием овощей и фруктов без добавления сахара, соли и ограничением животного белка, в частности в виде цельного коровьего молока и смесей на его основе.

В дальнейшем поощрение физической активности и формирование семейной пищевой среды станут ключевыми компонентами профилактики детского ожирения.

Деятельность организаций общественного здравоохранения заключается в поощрении грудного вскармливания и здоровой практики кормления в раннем возрасте, массовой пропаганде здорового образа жизни и борьбе с социальной стигматизацией лиц с ожирением.

Роль государства в профилактических мероприятиях заключается в сокращении бедности, обеспечении надлежащих санитарно-гигиенических условий населения, законодательном регулировании пищевой промышленности, борьбе с загрязнением окружающей среды и искоренении гендерного неравенства.

Дальнейшие научные исследования должны быть сосредоточены на поиске чувствительных окон воздействия на протяжении всей жизни и новых механизмов влияния условий окружающей среды на программирование здоровья.

ТРОМБОЗЫ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

А.П. Момот

Алтайский филиал «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Минздрава России, г. Барнаул

Аннотация

Основной задачей настоящего сообщения является предложение нового подхода к выделению заметно меньшей, чем считается в настоящее время, когорты пациентов с тромбофилией, действительно нуждающихся в амбулаторном сопровождении и проведении вторичной тромбопрофилактики. В лекции приводятся новые взгляды на тромбофилию, факторы тромбогенного риска и состояние тромботической готовности, предшествующее и сопутствующее сосудистой ишемии. Определена роль этих понятий в объяснении возникновения венозных и артериальных тромбозов. Отмечены современные лабораторные подходы к оценке факторов тромбогенного риска и состояния тромботической готовности.

Развитие современной гемостазиологии в направлении выявления, диагностики, диспансеризации и этапного лечения больных тромбофилиями — одна из наиболее актуальных задач медицины XXI века.

Зиновий Соломонович Баркаган

Истина рождается ересью, а умирает предрассудком.

Георг Гегель

Введение

Тромбозы считаются многофакторным заболеванием и конечным клиническим признаком взаимодействия единичных или множественных генетических, эпигенетических и/или приобретенных предрасполагающих факторов (Martinelli et al, 2010; Morange et al, 2015).

В мире наблюдается рост сердечно-сосудистых заболеваний, связанный не только с увеличением продолжительности жизни, но и с неуклонно накапливаемым неблагоприятным «генетическим грузом», а также влиянием со стороны внешней среды. При этом атеротромбоз, как наиболее грозное осложнение атеросклероза, является причиной смертности почти в 30% случаев. Наиболее распространенным и ярким примером артериальных тромбозов является атеротромбоз с ишемическими осложнениями в жизненно важных бассейнах артериального кровоснабжения — острый коронарный синдром и ишемический инсульт неэмболического или эмболического генеза (Баркаган и др., 2008).

Известно, что морфологическим субстратом большинства артериальных катастроф является поврежденная (нестабильная) атеросклеротическая бляшка с тромбозом просвета артерии. Не менее актуальны для современной медицины и вопросы профилактики, диагностики и лечения острых нарушений мозгового кровообращения, часто связанные с неклапанной формой фибрилляции предсердий и тромбозэмболическими осложнениями в виде кардиоэмболического инсульта при тромбозе ушка левого предсердия. В России инсульт занимает 2-е место в структуре общей смертности населения. Примерно 20% больных, перенесших инсульт, становятся тяжелыми инвалидами и нуждаются в посторонней помощи. Причем среди всех видов инсульта преобладают ишемические (тромботические) поражения мозга в связи с тромбозом церебральных артерий либо системной (кардиогенной) эмболией.

Венозный тромбозэмболизм — ВТЭ (включает в себя венозный тромбоз типичной или атипичной локализации и легочную эмболию) является не менее важной проблемой современной медицины, значение которой в практике врачей различных специальностей трудно переоценить. Это весьма распространенная патология: в США, например, с венозными тромбозами и/или тромбозэмболией легочной артерии (ТЭЛА) связано от 300 до 600 тыс. госпитализаций ежегодно; частота фатальной

ТЭЛА составляет 94:100000, или 240 тыс. смертей в год. Варианты венозной окклюзии возникают примерно в 2 случаях на 1000 человек в год, кроме того, от 5 до 15% больных с нелеченным тромбозом глубоких вен (ТГВ) умирают от ТЭЛА. В Российской Федерации от легочной эмболии ежегодно погибают до 100 тыс. человек. Фактически ТЭЛА как сосудистая катастрофа, причиной которой является тромбоз магистральных вен нижних конечностей и таза с отрывом тромба с места его формирования, представляет собой одно из наиболее частых и грозных осложнений у больных, перенесших различные хирургические и иные инвазивные вмешательства. Около четверти пациентов с ТЭЛА ожидает внезапная смерть, которую можно было бы предотвратить путем предоставления надлежащей профилактики для пациентов, включенных в группу высокого тромбогенного риска (Beckman et al, 2010; Heit, 2005).

ВТЭ традиционно рассматривается как осложнение после серьезной операции. Однако эта точка зрения была поставлена под сомнение рядом исследований, демонстрирующих, что как хирургические, так и тяжелые терапевтические больные имеют повышенный риск развития данного осложнения как в период госпитализации, так и после выписки из стационара (Hobbs et al, 2005; Khalafallah et al, 2016). Отмечается, что у госпитализированных пациентов шансы развития ВТЭ выше более чем в 100 раз по сравнению с остальной частью населения, причем в значительном количестве случаев ВТЭ развивается после выписки (Heit et al, 2001; Beckman et al, 2010). Предположительно 20–25% случаев ТЭЛА представляются как внезапная смерть. Большинство этих смертей можно было бы предотвратить путем предоставления надлежащей профилактики для пациентов, включенных в группу высокого тромбогенного риска (Beckman et al, 2010).

Хотя общепризнанно, что ВТЭ у терапевтических больных является важным вопросом и профилактические меры являются эффективным средством снижения риска, осуществление профилактики ВТЭ у этой группы остается недостаточным (Cohen et al, 2008), а частота встречаемости ТГВ и ТЭЛА в последние годы не уменьшается (Clinical practice guideline, 2009; National Health and Medical Research Council, 2011; Khalafallah et al, 2016). Этому в немалой степени способствует отсутствие консенсуса в понимании значимости проблемы и в отношении оценки риска у отдельно взятых пациентов, а также приверженности лечащих врачей и пациентов к антитромботической профилактике, учитывая и определенные дополнительные экономические затраты, которые не проходят мимо внимания организаторов здравоохранения и страховой медицины.

Существует ограниченное количество когортных исследований пациентов, взятых из реальной практики, в которых изучались распространенность и факторы риска возникновения ВТЭ у терапевтических больных; и большая часть сегодняшнего понимания данной темы имеет своим основанием изучение подгрупп пациентов в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), а не когортах, взятых из реальной практики (Khalafallah et al, 2016).

Не менее значима связь склонности к тромбообразованию с тромбозами у беременных и синдромом потери плода. ТЭЛА считается самой частой предотвратимой причиной материнской смертности и госпитальной летальности в экономически развитых странах. Беременность и послеродовой период – установленные состояния так называемой гиперкоагуляции, связанной с увеличенными уровнями прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов V и VIII), уменьшенной антикоагулянтной активностью (снижен уровень протеина S и повышена резистентность фактора Va к активированному протеину C) и угнетением фибринолитической активности крови. В этот период жизни женщины риск ТГВ и ТЭЛА увеличен пятикратно по сравнению с небеременными женщинами того же возраста. Последнее является одной из ведущих причин смерти во время вынашивания плода и при родоразрешении. С другой стороны, женщины с тромботическим анамнезом имеют повышенный риск преэклампсии, так же как выкидыша и рождения мертвого ребенка из-за образования тромбов в плаценте, пуповине или в сосудах у плода.

Помимо снижения выживаемости венозный тромбоземболизм и сопутствующий ему посттромбофлебитический синдром (ПТФС) значительно снижают качество жизни. Риск развития ПТФС увеличивается в 17 раз после перенесенного тромбоза вен. При этом 20-летняя кумулятивная частота возникновения этого синдрома после проксимального ТГВ составляет около 40%.

Предрасположенность к избыточному тромбообразованию прослеживается у многих животных. К примеру, представители группы современных рептилий – подотряда ящериц (*Lacertilia*) – обладают способностью к произвольной потере хвоста при резком сокращении мышц в случае внешней опасности. И он вскоре формируется заново, полностью восстанавливаясь. При этом род продолжают те особи, у которых кровотечение было минимальным и некритичным. В результате у этих рептилий сформировалась повышенная способность к выживанию при нанесении серьезной травмы.

Другой пример естественного отбора, обусловленный повышением тромбогенности крови, связывается с мутацией фактора V Лейден, возникшей у представителей *Homo sapiens* примерно 20-30 тысяч лет назад. При этой мутации фактор коагуляции Va приобретает резистентность (первичную) к ингибирующему действию активированного протеина C, чем сдвигает гемостатическое равновесие в сторону повышения свертывания крови.

Данная мутация является наиболее распространенным генетическим фактором риска венозной тромбоземболии. В семьях с историей тромбоза мутация может выявляться в 18% случаев. Она обнаруживается у 3-5% лиц европеоидной расы, тогда как у коренных жителей Америки, Азии и Африки она практически не встречается. Гетерозиготное носительство генотипа фактора V 1691GA (G→A) сопряжено с увеличением риска развития венозного тромбоза в 3-8 раз, тогда как у гомозиготных носителей (редкий аллель A→A) этот показатель достигает 20-80. В ранней истории человеческой популяции мутации в гене фактора V (Лейден) давали в эволюционном смысле известные преимущества, поскольку они препятствовали опасной для жизни кровопотере при травмах и борьбе с хищниками и представителями своего рода в молодом по современным меркам возрасте. Тем не менее это приспособление в настоящее время играет уже резко отрицательную роль по достижении более зрелого возраста человека или при наступлении беременности. При старении носительство мутации фактора V Лейден, наряду с приобретенными хроническими заболеваниями и гиподинамией, онкологической патологией, обуславливает повышенную склонность к возникновению ишемических сосудистых катастроф. Вынашивание же беременности само по себе ассоциируется с прогрессирующей во времени тромбогенностью. Последнее свойство биологически целесообразно в целях снижения кровопотери в родах, однако носительство мутации фактора V Лейден усиливает склонность к тромбозам и закономерно ведет к многочисленным осложнениям беременности (отслойке плаценты, фетоплацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода, преэклампсии, преждевременным родам и др.).

Классическое понимание тромбофилии

Учитывая уникальную значимость для жизни и здоровья человека тромбозов артериального или венозного русла, усилия многих исследователей были направлены не только на совершенствование методов диагностики и лечения сосудистых ишемий (что само по себе весьма важно!), но и на их опережающую профилактику, прежде всего предупреждение повторных сосудистых эпизодов. Для этого было важно отследить те или иные причины и условия, при которых чаще всего возникали и повторялись тромбозы различной локализации. Тромбоопасность по результатам многочисленных описаний стали связывать с травмами и хирургическими манипуляциями в области крупных венозных магистралей (операции на тазобедренном суставе, органах малого таза), другими фоновыми видами патологии и состояниями, предрасполагающими к тромбозу вен (злокачественные опухоли, ожирение, сахарный диабет, сердечная недостаточность, длительная иммобилизация и т. д.), которые сопровождалась

активацией свертывания крови и ограничениями циркуляции крови. Еще в 1856 г. Рудольф Вирхов выдвинул утверждение, согласно которому венозный тромбоз является результатом наличия хотя бы 1 из 3 базовых факторов, включающих в себя: 1) стаз крови в венах нижних конечностей, 2) повышенную способность крови к тромбообразованию и 3) повреждение стенки сосудов. Определено, что все факторы риска венозного тромбоза реализуются этими важными патофизиологическими процессами и что тромбозы и тромбоэмболии обычно при их отсутствии не развиваются. Несмотря на принятие роли венозного стаза связь между стазом и тромбозом, например, после длительного полета или иммобилизации, долгое время оставалась неясной (Stricker et al, 2006). Последующие наблюдения многих авторов позволили сделать качественный скачок в этих представлениях о возникновении тромбоза.

Тромбофилия – $\theta\rho\upsilon\mu\beta\omicron\varphi\iota\lambda\acute{\iota}\alpha$ – происходящий от греческого термин, означающий сродство (-philia: $\varphi\iota\lambda\acute{\iota}\alpha$) и сгусток крови ($\theta\rho\upsilon\mu\beta\omicron$). Тромбофилия указывает на повышенную склонность к формированию патологических внутрисосудистых венозных или артериальных тромбозов, главным образом как следствие взаимодействия множественных наследственных и/или приобретенных предрасполагающих факторов (Martinelli et al, 2010). Система свертывания крови, обычно находящаяся в динамическом равновесии между про- и антикоагулянтными факторами и участниками реакций, в этой ситуации смещается в сторону протромботического состояния, которое при определенных условиях может привести к тромбозу (Lippi et al, 2008). Клиническая сложность понимания механизмов перехода коагуляции из равновесного в протромботическое состояние, то есть состояние с избыточной генерацией тромбина, является результатом не только многочисленных факторов свертывания крови и их взаимодействий, но и результатом их взаимодействия с кровеносными сосудами, эндотелиальными клетками, тромбоцитами и другими клетками крови.

В 1995 г., через 30 лет после появления сообщения О. Egeberg (Egeberg et al, 1965) о наследственном дефиците антитромбина, Всемирная организация здравоохранения и Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) ввели понятие «тромбофилии» как состояния с необычной склонностью к тромбозам с ранним возрастным началом, отягощенным семейным анамнезом, степени тяжести тромбоза непропорциональной известному причинному фактору и наличием рецидивов тромбоза. При этом акценты были сделаны на врожденные виды тромбофилии, связанные с глубоким дефицитом антитромбина, мутацией фактора V Лейден, мутацией протромбина (G20210A), снижением уровней протеинов C и S. В то же время единственной приобретенной формой тромбофилии было признано носительство антифосфолипидных антител (АФА) при антифосфолипидном синдроме (АФС), связанных как с артериальным, так и с венозным тромбозами, а также с синдромом потери плода.

Известным отечественным исследователем в этой области проф. З.С. Баркаганом (Баркаган, 2005) под тромбофилией предложено понимать не только приведенные выше причины, но и все наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов. Особое значение в предложенной этим автором классификации придавалось состояниям при обменных заболеваниях – диабете, ожирении, при аутоиммунных и инфекционно-иммунных заболеваниях – иммунных тромбоваскулитах, сепсисе и т.д., а также медикаментозным воздействиям – ятрогенным формам тромбофилии. Причем в соответствующих публикациях подчеркивалось, что тромбоз, прежде всего рецидивирующий, является обязательным проявлением тромбофилии, а также то, что в ряде случаев первичное тромботическое событие (после травмы, операции, глубокого обезвоживания и др.) может носить ситуационный характер и не обязательно должно быть связано с тромбофилией.

В последующем, в июне 2008 г., была опубликована версия практических клинических рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей по антитромботической и тромболитической

терапии (АССР), которая определила тромбофилию как наличие одного или более следующих признаков, в число которых вошли дефицит антитромбина, протеинов С или S, АПС-резистентность (резистентность фактора Va к инактивирующему действию протеина С), мутация фактора V Лейден, мутация протромбина (G20210A), гипергомоцистеинемия, гомозиготное носительство термоллабильного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), присутствие АФА (волчаночного антикоагулянта, антител к β 2-гликопротеину I или антикардиолипидных антител), увеличение активности фактора VIII, сниженный уровень протеина Z.

Далее, в 2013 г. J. Heit в руководстве “Consultative Hemostasis and Thrombosis” (Heit, 2013) опубликовал следующую классификацию тромбофилии, включающих как те или иные нарушения в системе гемостаза, так и большое число патологических состояний или последствий медикаментозного вмешательства (табл. 1).

Таблица 1. Классификация тромбофилии

I. Наследственные (семейные или первичные) виды тромбофилии	
Дефицит антитромбина Дефицит протеина С Дефицит протеина S Резистентность фактора Va к активированному протеину С (АПС-резистентность) Мутация фактора V Лейден Мутация протромбина (20210A) Гомоцистинурия, гипергомоцистеинемия в связи с дефектом ферментов, участвующих в метаболизме метионина	Безусловно подтвержденные данные
Стойкое увеличение концентрации и/или активности факторов свертывания крови: фибриногена, факторов II, VIII, IX или XI Дисфибриногенемия Гипоплазминогенемия и дисплазминогенемия Серповидно-клеточная анемия	Подтвержденные данные
Снижение уровня витамин К-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора Снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) Дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA) Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1)	Слабые подтвержденные данные
Полиморфизм фактора XIII (Val34Leu) Повышенный уровень активированного тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI)	Нет подтверждающих данных
II. Приобретенные или вторичные тромбофилии	
Активный рак (включая миелопролиферативные и миелодиспластические заболевания) Наличие антифосфолипидных антител в диагностическом титре (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипидные антитела, антитела к анти- β 2-гликопротеину I) Аутоиммунные нарушения: синдром Бехчета, глютеиновая болезнь, иммуно-воспалительное заболевание кишечника, первичная иммунная тромбоцитопения, тяжелая миастения, ревматическая полимиалгия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), системный склероз, тиреоидит, геморрагический микротромбоваскулит (болезнь Шенлейна-Геноха), грануломатоз Вегенера Гепарин-индуцированная тромбоцитопения Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Инфекция (пневмония, сепсис, инфекция мочевых путей, ВИЧ-инфекция) Гипергомоцистеинемия Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошкович) Дислипидемия, ожирение Микроальбуминурия, нефротический синдром и вероятная хроническая почечная недостаточность Обезвоживание Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) Беременность, послеродовый период Химиотерапия при лечении злокачественных новообразований (прием L-аспарагиназы, антиангиогенная терапия, цитотоксическая и иммуносупрессивная терапия, применение эритропоэтина, иммуномоделирующая терапия) Терапия эстрогенами или прогестероном Прием селективных модуляторов рецепторов эстрогена (тамоксифена и ралоксифена)	

Не вполне ясно, почему в этот список попали беременность и послеродовой период, а также ДВС-синдром. Отталкиваясь от данной классификации, можно определять тромбофилию как состояние, свойственное всем беременным женщинам, что, однако, противоречит многочисленным публикациям на эту тему. Неоднозначна и клиническая целесообразность включения ДВС-синдрома в список тромбофилий, поскольку тромбофилия ассоциируется с тромбообразованием в достаточно крупных сосудах (артериях и венах), а проявления ДВС-синдрома связаны, в подавляющем большинстве случаев, с микротромбозами капиллярного русла и блокадой микроциркуляции в органах-мишенях (почках, легких, мозге, кишечнике и др.).

Тем не менее можно отметить, что это далеко не полный перечень видов патологии и ситуаций, связанных с артериальными и венозными тромбозами, в многочисленных публикациях, посвященных этой теме, выделяются и другие причины. Видимо это и явилось причиной отсутствия после 2013 года новых инициатив, касающихся классификации тромбофилии.

В целом, необходимо разграничивать факторы тромбогенного риска, свойственные для артериальных или венозных тромбозов. Хотя в ряде случаев такие факторы носят «междисциплинарный» характер — возраст, наличие волчаночного антикоагулянта, сахарный диабет, повышение вязкости крови и др.

В частности, к вероятным причинам артериального тромбоза сегодня относят:

- кардиоэмболизм [при неклапанной форме фибрилляции предсердий (ФП), аневризме левого желудочка или межпредсердной перегородки, эндокардите, дефекте межпредсердной перегородки или открытом овальном окне, кардиальной опухоли)];
- эмболию от артерии к артерии/artery-to-artery embolism (вследствие опухолевых или инфекционных процессов);
- расслоение стенки артерии;
- фиброзно-мышечную дисплазию (сонная и почечная артерия);
- кистозное адвентициальное заболевание;
- аневризматическое заболевание артерии с тромбозом *in situ*;
- травму, в том числе термическую (ожоги и обморожения);
- ущемление артерии (например, ущемление подколенной артерии, общее бедренное защемление в паховой связке);
- васкулит (первичный или вторичный);
- облитерирующий тромбангиит;
- инфекцию стенки артерии;
- ангиоспазм;
- гипертоническую болезнь;
- дистресс;
- сосудистую опухоль;
- аномалии сосудов (в том числе повышенную извитость сонных артерий, наличие артериовенозных шунтов);
- АФС (сопровождающийся при лабораторном исследовании плазмы крови вторичной АПС-резистентностью);
- метаболические нарушения (сахарный диабет, гипер/дислипидемия, ожирение, гипергомоцистемия);
- синдром сгущения крови (с высоким уровнем гемоглобина, фибриногена, увеличением количества эритроцитов, тромбоцитов, снижением скорости оседания эритроцитов);
- выработку холодových агглютининов;
- криоглобулинемию;
- вредные привычки (табакокурение, употребление наркотиков).

Неклапанная форма ФП относится к нарушениям ритма сердца при отсутствии механического искусственного клапана сердца или умеренном/тяжелом митральном стенозе (обычно ревматического происхождения), опасная развитием кардиоэмболического инсульта. ФП – наиболее часто встречаемая разновидность наджелудочковой тахикардии с хаотической электрической активностью предсердий с частотой до 700 событий в минуту, исключающей возможность их координированного сокращения, и, как правило, нерегулярным ритмом желудочков сердца. Распространенность ФП в общей популяции составляет, по разным данным, до 2%, при этом частота ее встречаемости увеличивается с возрастом – от <0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет (Heeringa et al, 2006; Naccarelli et al, 2009). ФП независимо связана с увеличением риска общей смертности в два раза у женщин и в 1,5 раза у мужчин (Andersson et al, 2013).

В число факторов риска венозных тромбозов включают также факт госпитализации, особенности операции (длительность, травматизм и вид используемого наркоза) и малую подвижность при неврологических заболеваниях (табл. 2).

К этому следует добавить и такие факторы риска, как возраст, семейный и индивидуальный тромботический анамнез, принадлежность к мужскому полу, наличие не «0» группы крови, подключение венозного доступа, физический и психологический дистресс и ряд других.

Современная медицинская практика в России в учете всех этих состояний редуцирована и ориентируется на распознавание тромбофилии прежде всего по определению носительства тромбогенных мутаций и полиморфизмов, а также АФА после проведения соответствующего генетического и иммунологического обследования. В числе случаев тромбофилии помимо обозначенных выше мутаций фактора V Лейден и протромбина (20210А) в отечественной практике рассматривается и носительство ряда полиморфизмов генов белков (генов-кандидатов), участвующих в реакциях системы гемостаза – фибриногена, рецепторов тромбоцитов (GPIIa и др.) и ферментов, ответственных за метаболизм метионина (МТГФР, метионин синтазы – MTR и др.).

Многие клиницисты отрицают значимость генетической предрасположенности в развитии тромбоза, что аргументируется не всегда видимой связью между этими явлениями. Действительно, прямая ассоциация может быть сомнительной, о чем свидетельствует ряд публикаций, в том числе ретроспективное когортное семейное исследование с привлечением 723 родственников I и II степени для 150 пациентов с венозными тромбозами (Martinelli et al, 1998). Собранные в этом исследовании данные представляют интересную информацию о величине тромботического риска у лиц с врожденными дефектами в системе физиологических антикоагулянтов, проявляемость которых сравнительно невелика. Так, кумулятивная пожизненная вероятность возникновения тромбоза

Таблица 2. Независимые факторы риска тромбоза глубоких вен и ТЭЛА по Heit et al, 2000 и Barsoum et al. 2010

Факторы риска	Относительный риск	95% ДИ
Увеличение индекса массы тела (BMI) на 10 кг/м ²	1.08	1.05-1.11
Полостные операции	18.95	9.22-38.97
Госпитализация в стационар в связи с неотложным состоянием	5.07	3.12-8.23
Травма или перелом	4.56	2.46-8.46
Активная форма рака	14.64	7.73-27.73
Неврологическое заболевание со значительным снижением подвижности	6.10	1.97-18.89
Беременность или послеродовой период	4.24	1.30-13.84
Применение эстроген-содержащих контрацептивов	4.03	1.83-8.89
Заместительная гормональная терапия у женщин	1.81	1.06-3.09

Примечание: данные из работы J. Heit et al.; ДИ – доверительный интервал.

(пенетрантность) среди носителей наиболее часто встречающейся семейной тромбофилии (мутации фактора V Лейден) составляет лишь около 10%.

Действительно, мутация фактора V Лейден необязательно проявляется тромбинемией и/или повышением уровня D-димеров, полиморфизм генов, участвующих в обмене метионина, — гипергомоцистеинемией, а редкая гомозигота гена PAI I — повышением активности PAI-1 и угнетением фибринолитических реакций. Можно ожидать высокой вероятности этих событий, но когда и в какой мере не поддается прогнозу. Очевидно и то, что реализация отмеченных генотипов в фенотипические (клинические) проявления зависит от дополнительных факторов риска, например обезвоживания или дистресса. В связи с этим существует точка зрения, что тромбоз является многофакторным (комплексным) заболеванием, которое проявляется, когда человек с идентифицированной тромбофилией подвергается воздействию дополнительных факторов риска, связанных с болезнью или обусловленных внешней средой.

Так, в соответствии с имеющимися в литературе данными, риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО) среди носителей мутации фактора V Лейден увеличивается с возрастом; большинство случаев происходит в возрасте старше 50-55 лет. У гомозиготных носителей мутации фактора V Лейден этот риск может быть еще выше под воздействием окружающей среды или других генетических факторов риска. Пенетрантность фенотипа тромбоза увеличивается среди пациентов с многочисленными генетическими дефектами (например, при сопутствующем дефиците анти-тромбина, протеинов С или S). Этот же показатель зависит от воздействия приобретенных факторов риска, таких как применение комбинированных оральных контрацептивов, беременность или оперативное вмешательство. В частности, относительный риск ВТО среди гетерозиготных носителей мутации фактора V Лейден, принимающих эстрогенсодержащие противозачаточные препараты, увеличивается в 30 раз.

При всей этой важной и интересной информации неясно — в чем же заключается различие между факторами тромбогенного риска и собственно тромбофилией? И как часто можно и нужно диагностировать тромбофилию? При выяснении этих вопросов можно обратить внимание на определение клинической значимости тех или иных факторов риска, предрасполагающих к ВТО в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, 2014) (табл. 3).

Достаточно сравнить данные табл. 1-3, чтобы увидеть существующие противоречия в обсуждаемой области медицинских знаний.

Часто наличие у пациента тромбофилии отождествляется лишь с носительством того или иного известного врожденного фактора (или факторов) тромбогенного риска. Для оценки такой практики

Таблица 3. Градация факторов риска развития тромбоэмболических осложнений у кардиологических больных

№	Степень значимости	Условия, способствующие тромбоэмболизму
1.	Значимые факторы риска (ОШ >10)	Отрыв тромба; первые 3 месяца после госпитализации по поводу СН/ФП; протезирование нижних конечностей, крупная травма, первые 3 месяца после ИМ; предшествующие венозные тромбоэмболические осложнения
2.	Умеренные факторы риска (ОШ = 2-9)	Артроскопическая хирургия; аутоиммунные болезни; гемотрансфузии; химиотерапия; застойная СН/ЛСН; ГЗТ; злокачественные опухоли; оральные контрацептивы; тромбофилия ; инсульты в анамнезе
3.	«Слабые» факторы риска (ОШ <2)	Постельный режим >3 дней; сахарный диабет; артериальная гипертонзия; длительные путешествия; возраст; лапароскопическая хирургия; ожирение; беременность; варикозная болезнь

Примечание: ОШ – отношение шансов, СН – сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, ЛСН – легочно-сердечная недостаточность, ГЗТ – гормонозаместительная терапия.

сотрудники Алтайского филиала Гематологического научного центра МЗ ОФ и Алтайского государственного медицинского университета совместно с лабораторией фармакогенетики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН провели клинико-генетические исследования в 2010-2013 гг. в случайной выборке у 1306 подростков в возрасте 15-16 лет без явных признаков патологии. В результате носительство хотя бы 1 из 4 наиболее известных тромбогенных мутации или полиморфизма [фактор V Лейден (1691), протромбина или FII (20210), PAI-1 (-675) и МТГФР (-667)] было установлено в 91,8 % случаев (табл. 4).

Однако невозможно согласиться с тем, что все эти люди «страдают» тромбофилией и их необходимо наблюдать и лечить.

Полученные данные имеют безусловную ценность, особенно в части выявления мутации фактора V Лейден и мутации протромбина (20210A) у отдельных подростков, однако они всего лишь устанавливают факт наличия той или иной врожденной предрасположенности и их недостаточно для расчета абсолютного риска тромбоза в конкретном случае без учета других, дополнительных факторов риска, например, возраста, коморбидности, триггерных факторов и др. (Момот и др., 2013).

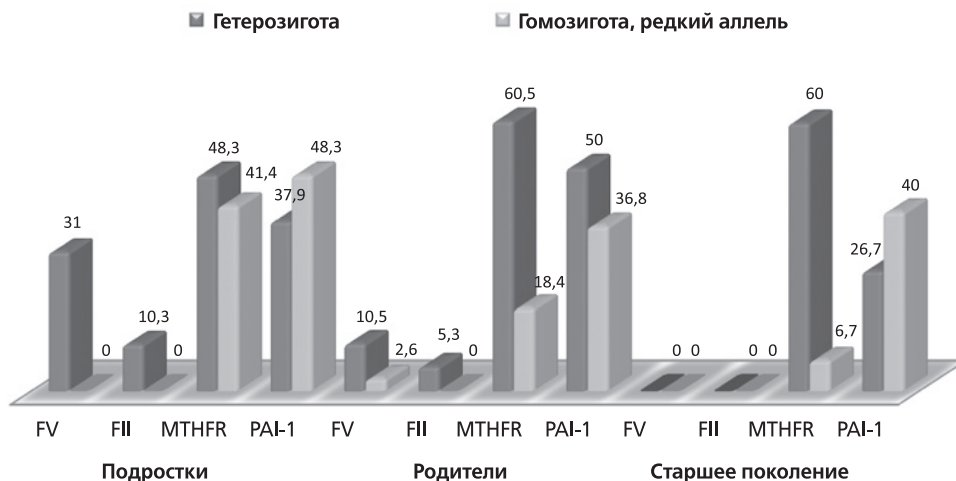
В этом отношении могут представлять интерес результаты исследования в нашем центре, проведенного в трех поколениях кровных родственников в семьях подростков – носителей мутации фактора V Лейден и протромбина (20210A), отобранных в группу высокого тромбогенного риска (рис. 1).

Показано, что частота встречаемости в таких семьях гетерозиготного варианта мутации фактора V Лейден и протромбина (20210A) прогрессивно снижается от младшего к более старшим поколениям.

Таблица 4. Распределение частот генотипов генов факторов свертывания крови и генов фолатного метаболизма у подростков г. Барнаула Алтайского края

Ген	Генотип	Встречаемость, n (%)
FV (коагуляционный фактор V, мутация фактор V Лейден) (G/A)	1691 GG	1264 (96,8)
	1691 GA	42 (3,2)
	1691 AA	0 (0,0)
FII (коагуляционный фактор II) (G/A)	20210 GG	1271 (97,3)
	20210 GA	35 (2,7)
	20210 AA	0 (0,0)
PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1 типа) (5G/4G)	(-675) 5G5G	269 (20,6)
	(-675) 4G5G	602 (46,1)
	(-675) 4G4G	435 (33,3)
FGB (фибриноген) (G/A)	(-455) GG	149 (62,3)
	(-455) GA	75 (31,4)
	(-455) AA	15 (6,3)
GP IIIA (гликопротеин 3a тромбоцитов) (T/C)	1565 TT	352 (78,7)
	1565 TC	90 (20,2)
	1565 CC	5 (1,1)
MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) (C/T)	677 CC	659 (50,5)
	677 CT	529 (40,5)
	677 TT	118 (9,0)
MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) (A/C)	1298 AA	224 (50,8)
	1298 AC	174 (39,5)
	1298 CC	43 (9,7)
MTR (B12-зависимая метионин синтетаза) (A/G)	2756 AA	274 (67,7)
	2756 AG	92 (22,7)
	2756 GG	39 (9,6)
MTRR (метионин синтетаза редуктаза) (A/G)	66 AA	121 (27,9)
	66 AG	131 (30,3)
	66 GG	181 (41,8)

Рис. 1. Распределение мутаций и полиморфизмов в семьях подростков группы высокого тромбогенного риска, %. Статистически значимые различия: F V – 691G/A – сравнение в группах подростков и старшего поколения ($p=0,018$), MTHFR – 677 T/T – то же между подростками и старшим поколением ($p=0,033$)



ям. Та же закономерность обнаружена и в отношении носительства редкой гомозиготы гена МТГФР (677 С/Т), которая на момент обследования в 11,7% случаев сопровождалась повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови сверх возрастной нормы. Что интересно, наличие редкого аллеля PAI-1 (-675) 4G/4G было примерно одинаково вне зависимости от возраста – соответственно 48,3; 36,8 и 40%. Резкое снижение встречаемости мутации фактора V Лейден и протромбина, редкой аллели гена МТГФР (677 ТТ) у пожилых людей мы связали со сравнительно большим числом фатальных сосудистых ишемий у представителей старшего поколения.

При изучении и оценке любых многокомпонентных и взаимосвязанных систем решающее значение имеет общее понимание терминологии (дефиниция), прежде всего в познании процессов, происходящих в организме и описываемых исследователем. В приложении к проблемам нарушений в системе гемостаза дефиниция имеет относительный характер, поскольку эта область медицинских знаний находится в ходе интенсивного развития, в то время как многие термины и понятия, такие как «агрегатное состояние крови», «внешний и внутренний механизмы свертывания крови», «коагулопатия потребления», «атромбия», «псевдогемофилия», «непрямые антикоагулянты» и др., еще используемые в литературе, глубоко историчны и не отвечают современным представлениям о механизмах развития и средствах коррекции гемостатических событий. В связи с этим особо актуальной становится неоднозначность трактовки терминов «тромбофилия», «факторы тромбогенного риска» и «гиперкоагуляционный синдром или состояние». Наиболее частое заблуждение среди клиницистов сегодня – замена понятия «фактор тромбогенного риска» на понятие «тромбофилия». К сожалению, нет конкретно одного лабораторного теста или группы тестов, которые способны выявить все случаи тромбофилии.

Иными словами, носительство той или иной известной протромбогенной мутации или полиморфизма генов (участников гемостатических реакций и обмена метионина) нередко рассматривается и диагностируется как тромбофилия, приводя к широко распространенной гипердиагностике.

К сожалению, свой вклад вносит и неправомерное использование во врачебных заключениях слова «мутация» при определении результатов оценки носительства полиморфизмов генов (а значит, вариантов нормы по современным представлениям!) – участников системы гемостаза и метаболизма метионина: PAI-1 PAI-1 (-675) 4G/4G, МТГФР (677 С/Т), фибриногена, рецепторов тромбоцитов и ряда других генов-кандидатов с недоказанным значением для развития тромбоза, хотя они и могут рассматриваться в качестве факторов риска. В связи с этим основной задачей данного сообщения является предложение и осознание путей к выделению сравнительно меньшей, чем в настоящее время, когорты пациентов с тромбофилией, действительно нуждающихся в мониторинге системы гемостаза, амбулаторном наблюдении и объективном рассмотрении вопросов, связанных с проведением мер вторичной тромбопрофилактики.

Для облегчения дифференцирования понятий «фактор тромбогенного риска» и «тромбофилия» выходом из положения может быть введение в клиническую практику принципов и критериев диагностики одной из классических форм тромбофилии – антифосфолипидного синдрома (АФС). Как известно, он представляет собой системное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся тромботическими и акушерскими осложнениями, которые возникают у пациентов с длительно персистирующими антифосфолипидными антителами. Данный синдром интересен еще и тем, что тромбозы при нем носят смешанный характер – с локализацией тромбов как в венозном (ВТЭ), так и артериальном русле (инсульт, транзиторные ишемические атаки), а также в зоне микроциркуляции (катастрофический антифосфолипидный синдром).

Согласно рекомендациям ISTH, принятым в Саппоро (1998) и Сиднее (2006), диагноз «антифосфолипидный синдром» считается достоверным (Devreese et al, 2014) при сочетании хотя бы одного или более клинических проявлений данной патологии (сосудистый тромбоз, патология беременности) с результатами специальных лабораторных исследований (эффекты волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидные антитела в диагностическом титре) (табл. 5).

Считаем возможным распространить данный подход (предусматривающий сочетание тех или иных факторов риска наряду с состоявшимся тромбозом или синдромом потери плода) в повседневную диагностическую практику для всех вариантов тромбофилии, что позволит устранить терминологическую путаницу и очертить условия для применения анти тромботических препаратов в целях вторичной тромбопрофилактики.

Таблица 5. Диагностические критерии диагностики антифосфолипидного синдрома

Клинические критерии	Лабораторные критерии
<p>1. <u>Сосудистый тромбоз</u> Один или более случаев артериального и/или венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любом органе или ткани. Тромбоз должен быть подтвержден доплеровским исследованием или гистологически. Морфологически должны быть признаки тромбоза без значительного воспаления сосудистой стенки</p> <p>2. <u>Патология беременности:</u> – три и более необъяснимых случая прерывания беременности до 10 недель гестации с исключением анатомических, генетических, гормональных причин и хромосомных нарушений; – один или более случаев внутриутробной гибели нормального плода после 10 недель гестации; – один или более случаев преждевременных родов недоношенным плодом до 34 недель гестации, протекающей с выраженной фетоплацентарной недостаточностью или тяжелым гестозом</p>	<p>1. <u>Антикардиолипидные антитела, антитела к β₂-гликопротеину I:</u> – наличие изотипов IgG и IgM в высоких титрах в двух или более исследованиях с промежутком не менее 12 недель</p> <p>2. <u>Волчаночный антикоагулянт</u> Обнаруживается в двух или более последовательных исследованиях с промежутком не менее 12 недель</p>

Помимо АФС, к тромбофилии по тем же критериям могут быть отнесены синдром Труссо (мигрирующие венозные тромбозы в присутствии ракового прокоагулянта), синдром Мошковича (артериальные микротромбозы на фоне циркуляции в крови крупных мультимеров фактора Виллебранда при недостаточной активности металлопротеиназы ADAMTS-13), гепарин-индуцированную тромбоцитопению 2-го типа (подкожные и системные венозные тромбозы при наличии антигепариновых антител) и этот список можно продолжить.

Вероятно, носительство различных факторов тромбогенного риска без их фенотипической реализации в виде тромбозов вряд ли может быть отнесено к тромбофилии (рис. 2).

Очевидно, что тромбофилия по существу не является болезнью, но представляет собой патологическое состояние, обусловленное комбинацией факторов риска, реализованных развитием тромбоза (тромбозов), информация о котором (которых) может быть получена по данным индивидуального анамнеза. Она может быть унаследована или связана с болезнью (например, с онкологическими заболеваниями), приемом лекарственных препаратов (например, оральных контрацептивов, стимуляторов эритропоэза) или состоянием здоровья (например, беременностью, послеродовым периодом). Понимание и принятие данного положения имеет принципиальное значение, поскольку восприимчивость к болезни не подразумевает под собой наличие показаний для первичной или вторичной медикаментозной профилактики.

В настоящее время описано более 100 факторов тромбогенного риска и состояний, относящихся к тромбофилиям, способных в своем сочетании привести к сосудистым катастрофам. Однако мы считаем не вполне верным деление этих факторов на наследственные (врожденные) и приобретенные, поскольку подавляющее большинство заболеваний и отклонений у человека генетически детерминировано.

Имеются разные подходы к классификации факторов риска, примером чего служат деления, отображенные в табл. 6 и 7.

Но с практических позиций мы полагаем, что в основу разделения факторов тромбогенного риска необходимо положить *длительность* воздействия на организм человека и *управляемость* со стороны

Рис. 2. Связь факторов тромбогенного риска, тромбоцитической готовности и тромбофилии в объяснении механизмов развития тромбозов и синдрома потери плода



Таблица 6. Факторы тромбогенного риска по Griffin et al, 1981 и Crous-Bou et al. 2016

Провоцирующие факторы риска	Непровоцирующие факторы риска	Генетические факторы риска
Онкологическое заболевание Хирургическое вмешательство Травма Острая инфекция Иммобилизация Беременность Послеродовой период Дальние путешествия Госпитализация Катетеризация	Возраст >60 лет Пол Этническая принадлежность Пероральный контрацептив Гормональная терапия ИМТ	Дефицит антитромбина или резистентность к нему Дефицит протеина С Дефицит протеина S Фактор V Лейден Мутация фактора II (G20210A) Повышенный уровень FVIII Дисфибриногенемия Не «0» группа крови

Таблица 7. Факторы тромбогенного риска по Colucci et al. 2017

Основные персистентные	Основные транзиторные
Мужской пол Возраст >65 лет Активная форма рака Миелопролиферативные заболевания Антифосфолипидный синдром Болезнь Бехчета Синдром Кушинга Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) Синдром Клайнфельтера Серповидноклеточная анемия Некоторые формы наследственной тромбофилии	Хирургическое вмешательство Травма Кесарево сечение Беременность/послеродовой период Тяжелая инфекция Нефротический синдром
Второстепенные персистентные	Второстепенные транзиторные
Некоторые формы наследственной тромбофилии [гетерозиготные варианты мутации фактор V Лейден и протромбина (20210A)] Не «0» группа крови Индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м ² Посттромбофлебитический синдром (ПТФС) Хроническое воспалительное заболевание кишечника Паралич или парез нижних конечностей Депрессия Обнаружение волчаночного антикоагулянта Расчетный клиренс креатинина <50 мл в минуту	Курение Обезвоживание Лечение эстрогенами Варикозная болезнь нижних конечностей Авиаперелеты более 4 часов Курсы химиотерапии при онкологических заболеваниях Терапия тестостероном

пациента или с помощью средств современной медицины для снижения вероятности артериального или венозного тромбоза.

Неуправляемые факторы риска – возраст, семейный и личный тромботический анамнез, носительство тромбогенных мутаций и полиморфизмов, малая подвижность, связанная с тяжелой травмой, не «0» группа крови, системные проявления ангиодисплазии и ряд других – не поддаются коррекции и сопровождают человека пожизненно. Гораздо более многочисленны временные и сравнительно более управляемые факторы риска, которые в свою очередь могут быть разделены на *связанные с образом жизни* (например, вредные привычки, гиподинамия, дистресс при психических и физических перегрузках), *индивидуальными особенностями* (беременность), *обусловленные болезнью или патологическим состоянием* (сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца) и *ятрогенные* – вызванные медицинским вмешательством (операцией, а также назначением ряда медикаментов – эстрогенов, L-аспарагиназы, транексамовой кислоты и др.). Управляемость этих факторов риска различна и должна рассматриваться с точки зрения как этиологии, так и патогенеза тромбооб-

разования, во всех случаях индивидуально. Если современные возможности медицины ограничены в радикальном исправлении пожизненно действующих факторов риска, то, например, замещение дефицита физиологических антикоагулянтов, гепаринопрофилактика, назначение фолатновитаминного комплекса при избыточном содержании в крови гомоцистеина (более 15 мкмоль/л), снижение вязкости крови при полиглобулии и другие виды патогенетической терапии позволяют модифицировать предрасположенность к тромбозу, снижая вероятность его клинической манифестации.

Факторы тромбогенного риска удается выявить, по крайней мере, не более чем в половине случаев и это весьма поучительно, поскольку распознать отдельные из десятков известных и описанных факторов риска в каждом конкретном случае не представляется возможным вследствие ограниченного времени общения специалиста с больным и высокими затратами на исследования.

С логической точки зрения для выявления причин, способствующих возникновению тромбоза можно ориентироваться на применение двух взаимодополняющих подходов – клинического и по данным лабораторной диагностики. Целями такого скрининга являются поиск возможных причин тромбоза и выявление пациентов, которым после первого эпизода тромбоза может быть полезно длительное применение препаратов антитромботической направленности (Colucci et al, 2020). Другой целью исследования является выявление членов семьи, у которых тромбоз можно предотвратить путем недопущения возникновения или модификации управляемых факторов риска с помощью немедикаментозных и/или медикаментозных воздействий.

Первичная клинико-лабораторная оценка факторов тромбогенного риска

Всем пациентам с первым эпизодом тромбоза необходимо проводить тщательное изучение личного и семейного анамнеза на наличие венозного (или артериального) тромбоза, сопутствующих заболеваний и их прогноза, оценки приобретенных факторов тромбогенного риска и возможных побочных эффектов медикаментозной терапии. На основе такой информации, включающей учет возраста, локализации тромба и приобретенных предрасполагающих факторов риска, а также принимая во внимание данные первичного лабораторного скрининга (см. *табл. 8*), лечащий врач решает вопрос о целесообразности углубленного исследования системы гемостаза.

Такое исследование потенциально может включать в себя оценку ряда коагулологических, амидолитических, иммунологических и генетических параметров (*табл. 9*).

Выбор тех или иных методов исследования, представленных в приведенной выше таблице, не регламентирован и зависит от возможностей лаборатории, а также информированности специалистов и востребованности ими. Однако можно учесть, что в случае выяснения причин артериального тромбоза сравнительно более высокую значимость имеют признаки высокой вязкости (сгущения) крови, повышение уровня фактора Виллебранда и обозначенных в таблице факторов свертывания крови, гиперагрегация тромбоцитов и гипергомоцистеинемия. Венозным же тромбозам чаще всего предшествует умеренное снижение активности физиологических антикоагулянтов, резкая их недо-

Таблица 8. Основные лабораторные анализы при первичном обследовании

Коагулограмма	Протромбиновое время (ПВ) Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) Концентрация фибриногена Уровень D-димера, растворимых фибрин-мономерных комплексов – РФМК или растворимого фибрина Наличие волчаночного антикоагулянта в скрининговых и подтверждающих тестах
Общий и биохимический анализ крови. Определение группы крови	По принятой схеме

Таблица 9. Углубленное лабораторное тестирование для выявления факторов тромбогенного риска, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза

Направленность исследования	Определяемые показатели
Сосудисто-тромбоцитарное звено	Агрегация тромбоцитов с различными агонистами. Исследование на наличие гепарин-индуцированную тромбоцитопению 2 типа (ГИТ-2). Антиген фактора Виллебранда и активность металлопротеиназы ADAMTS-13
Коагуляционное звено	Активность факторов свертывания крови VIII, IX, XI и XIII
Физиологические антикоагулянты	Активность антитромбина, протеина С и свободного протеина S. Резистентность фактора V к активированному протеину С (АПС-резистентность)
Фибринолитическая активность крови	Содержание плазминогена. Соотношение уровней тканевого активатора плазминогена (t-PA) к ингибитору активатора плазминогена 1 типа (PAI-1)
Наличие протромбогенных мутаций и полиморфизмов	Носительство мутации фактор V Лейден, мутации протромбина (20210A), полиморфизмов PAI-1 (-675) 5G/4G и MTHFR (677 C/T), а также мутации тирозинкиназы JAK2 (Янус-киназы)
Дополнительные исследования	Уровень гомоцистеина (базальный и после нагрузки метионинов). Наличие антител к кардиолипину и β 2-гликопротеину I

Таблица 10. Связь активности антитромбина в плазме крови с фенотипическими проявлениями его недостаточности

Активность антитромбина	Клинические проявления
Менее 5%	Развитие тяжелых, несовместимых с жизнью тромбозов магистральных вен и артерий, возникновение ишемий и инфарктов органов в детском возрасте
В диапазоне от 18% до 40%	Склонность к рецидивирующим тромбозам, которые чаще возникают в возрасте более 16 лет. Больные при этом нередко гибнут от ишемического инсульта, инфаркта миокарда, тромбоза мезентериальных сосудов
В диапазоне от 50% до 60%	Ассоциируется с венозными тромбозами или ДВС-синдромом на фоне сепсиса, тяжелой травмы, в послеоперационном периоде, при синдроме потери плода, при длительном или высокодозном использовании обычного или низкомолекулярного гепаринов

статочность уже способствует развитию тяжелых смешанных (по локализации) сосудистых ишемий (табл. 10).

В этом ключе интересна фенотипическая (доклиническая) проявленность двух известных протромбогенных мутаций, выявленная в проведенных нами исследованиях (Николаева и др., 2018; Николаева и др., 2019; Momot et al, 2019) (табл. 11).

Таблица 11. Связь АПС-резистентности (при мутации фактор V Лейден) и активности протромбина (в случае носительства мутации фактора II) с тромбозами и осложнениями беременности (собственные данные)

Генотип и субклинический (лабораторно проявленный) фенотип	Клинические фенотипические проявления
Мутация фактор V Лейден, гетерозиготный вариант (F5L 1691 GA) с величиной АПС-резистентности	
$\leq 0,49$	Высокий риск клинической реализации в виде ВТЭ, ранних репродуктивных потерь, преэклампсии и задержки развития плода
$> 0,50$	Низкий риск
Мутация фактора II, гетерозиготный вариант (F2 20210 GA) с активностью протромбина	
$> 180\%$	Высокий риск развития артериальных и венозных тромбозов, а также гестационных осложнений и репродуктивных потерь
$\leq 180\%$	Низкий риск

В целом существующие показания для обследования на наличие факторов тромбогенного риска обуславливаются клинической картиной и исключают необходимость обследования всего населения по целому ряду соображений: затратам на диагностику, способности вызвать необоснованное беспокойство и страх членов семей, вероятности гипердиагностики тромбофилии и сопутствующей полипрагмазии.

В этом месте необходимо снова вернуться к теме дефиниции. Как известно, термины «тромбофилия» и «повышенная свертываемость крови» часто используют как синонимы, в то время как на самом деле эти понятия различны. Повышенная свертываемость крови или «гиперкоагуляционный синдром/состояние» – это лабораторный феномен, посредством которого *in vitro* специальными методами анализа системы гемостаза распознаются активация тромбоцитов и процесса образования фибрина, и в ряде случаев подавление фибринолитических реакций. Повышенная свертываемость крови может провоцироваться лекарствами, используемыми для лечения кровотечения при гемофилии, сепсисом, воспалением, хирургическим вмешательством, стазом крови, атеросклерозом и многими другими факторами и состояниями. Но она может проявляться и гипокоагуляцией при анализе коагулограммы – в случае развития варфаринового некроза кожи, связанного с врожденным дефицитом протеина С на фоне лечения кумаринами, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией при назначении гепаринов и эффектах волчаночного антикоагулянта, свойственных АФС.

Следовательно, такие понятия, как «гиперкоагуляционный синдром» или «гиперкоагуляционное состояние», не отвечают сути патологического процесса и должны быть рассмотрены как несостоятельные и устаревшие.

Нами предлагается альтернативное, клинически оправданное понятие – «состояние тромботической готовности», которое способно объединить в себе лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию или гипокоагуляцию, повышение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а также ряд клинических признаков предтромбоза (например, тромбирование иглы при венепункции, замедление венозного кровотока при ультразвуковом исследовании сосудов нижних конечностей, перманентных признаках органной дисфункции, осложнениях беременности, в том числе при нарушении фетоплацентарного кровотока) (Момот и др., 2011). Соответственно, фенотипическая реализация этой готовности при сохраняющихся факторах риска и их умножении (например, операции, травме, воспалении, неотложном состоянии, иммобилизации, сердечной недостаточности, обезвоживании, дистрессе, приеме эстрогенов и др.) способна проявиться сосудистой катастрофой. Таким образом, состояние тромботической готовности формируется при кооперации различных факторов тромбогенного риска и непосредственно предшествует тромбозу, а также сопровождает его при отсутствии или низкой эффективности антитромботической профилактики и терапии (см. *рис. 2*).

К лабораторным маркерам состояния тромботической готовности можно отнести активацию тромбоцитов – по данным исследования их функциональной активности (при агрегометрии) или по увеличению экспрессии β -тромбомодулина. Не менее значимым свидетелем такой готовности является нарастание концентрации гомоцистеина и фактора Виллебранда, а также ряда маркеров активации свертывания крови и состоявшегося фибринолиза – тканевого фактора (ТФ), комплекса «тромбин–антитромбин», растворимых комплексов фибрин-мономера и D-димера. Последнему принадлежит особая роль, учитывая широкий международный опыт его использования в клинической практике для диагностики венозного тромбоза или исключения ТЭЛА, а также контроля за эффективностью антитромботической терапии.

Важно отметить, что наличие или отсутствие у пациентов состояния тромботической готовности, определяемой по объективным лабораторным данным, дает основание для применения средств антитромботической направленности, которые сегодня широко представлены в виде антиагрегантов, антикоагулянтов и ангиопротекторов.



В последнее десятилетие появились новые перспективные подходы, претендующие на особую роль в распознавании тромботической готовности. В этом направлении большие перспективы имеет тест калиброванной тромбографии (тест генерации тромбина, ТГТ), предложенный Н. Hemker et al. (Hemker et al, 2003; Hemker et al, 2006) и позволяющий с высокой точностью измерять динамику как образования (в нМ), так и инактивации тромбина — ключевого фермента свертывания крови. В ходе выполнения ТГТ (при использовании флуориметра или коагулометра с приставкой для проведения флуоресцентных исследований и компьютерной обработки данных) измеряют площадь и пик кривой генерации тромбина, имеющей восходящую часть, участок достижения максимума и нисходящую часть, характеризующую инактивацию этого фермента — см. рис. 3.

Данный метод исследования реагирует на любые послы к активации свертывания и в связи с этим носит интегральный характер (Наместников, 2010; Duarte et al, 2017). Другой, сравнительно новый метод исследования — оценка пространственной динамики роста сгустка фибрина — был разработан в лаборатории физической биохимии Гематологического научного центра МЗ РФ и описан в ряде фундаментальных и прикладных работ (Атауллаханов и др., 2015; Сошитова и др., 2012; Balandina et al, 2018). Анализ при его выполнении проводится в тонком слое плазмы, свертывание в которой активируется тканевым фактором, фиксированным на одной из сторон измерительной кюветы. В ходе исследования ведется видеосъемка растущего сгустка фибрина, параметры которого позволяют судить о динамике фибринообразования во времени и пространстве, в двух системах координат.

Перспективна и более поздняя разработка томских специалистов, предложивших метод пьезотромбоэластографии, позволяющей отследить в большинстве особенностей функционирования системы гемостаза в своей совокупности и выполняющийся при исследовании нестабилизирован-

ной крови, что позволяет в желаемой, большей мере, приблизиться к условиям «in vivo» (Тютрин и др., 2016).

Появление этих «глобальных» подходов означает несомненный прогресс в области совершенствования диагностики состояния тромбоцитической готовности, что принципиально важно для принятия решений по тромбоцитической профилактики и терапии.

В целом хотелось бы подчеркнуть, что важно дистанцироваться от не мотивируемой гипердиагностики тромбофилии и использования в медицинской практике такого заключения в качестве фатального и неуправляемого при объяснении тяжелых сосудистых катастроф и, следовательно, смерти больных. Это же касается мало оправданной полипрагмазии. Пути выхода из этого положения существуют, и они кроются в понимании терминологии, касающейся сути процесса, а также учете возможностей управления факторами тромбогенного риска и их реализации.

Клинические случаи с возможными вариантами диагноза и рекомендаций:

Пример № 1

Больной Ш. В., 43 года. Обратился в клинику в связи с высоким уровнем гемоглобина (более 180 г/л), повышением артериального давления (до 180/100 мм рт. ст.), жалобами на сжимающие боли в области сердца, одышку, сердцебиение, головные боли. У отца – высокий уровень гемоглобина (170–190 г/л), артериальная гипертензия.

Дед пациента умер от ишемического инсульта. В возрасте 51 года он же перенес ИМ. При исследовании крови больного определены следующие показатели: гемоглобин – 184 г/л, эритроциты – $5,5 \times 10^{12}/л$, гематокрит – 48,1%. По данным липидограммы: высокий уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности. В ходе обследования были исключены миелопролиферативные заболевания, а также симптоматический эритроцитоз, обусловленный патологией легких, почек и печени. Уровень гомоцистеина в крови оказался повышенным – 21,0 мкмоль/л.

По данным коагулограммы найдены высокие уровни маркеров тромбинемии (по количеству растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димера), повышение агрегации тромбоцитов при оценке их функции с адреналином и коллагеном; замедление времени XIIa-зависимого фибринолиза, повышение активности фактора VIII 190%. После генетического обследования установлено сочетанное носительство мутации протромбина (G20210A) G/A с полиморфизмом МТГФР (677) C/T, PAI-1 4G/5G, фибриногена (–455) G/A и тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb T/C.

Заключение. Наличие следующих факторов тромбогенного риска: носительство полиморфизмов гена протромбина (G20210A) G/A, МТГФР (677) C/T, PAI-1 4G/5G, фибриногена и тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb T/C; гипергомоцистеинемия, семейная полиглобулия, гиперлипидемия, артериальная гипертензия. Состояние тромбоцитической готовности, обусловленное повышением уровня маркеров тромбинемии (растворимого фибрина, D-димера), увеличением фактора VIII и гиперактивацией тромбоцитов.

Рекомендовано. Проведение курсов первичной тромбопрофилактики, направленной на нормализацию уровня гомоцистеина (применение фолатно-витаминного комплекса, длительно); коррекцию гиперагрегационного синдрома (антиагреганты после установления чувствительности к ним, длительно), тромбинемии (низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах); устранение полиглобулии (цитаферез, гирудотерапия); коррекцию гиперлипидемии с применением статинов, подбор оптимальных препаратов для гипотензивной терапии. Динамический контроль маркеров тромбоцитической готовности (2 раза в год) и, при необходимости, проведение повторного курса тромбопрофилактики.

Результат. За прошедшие 10 лет наблюдений при соблюдении рекомендаций у больного высокий риск артериальной ишемии реализован не был, диагноз тромбофилии исключен, поскольку документированных, клинически значимых эпизодов тромбоза определено не было.

Пример № 2

Больная М. Т., 49 лет, обследована и прошла консультацию в подостром периоде острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу с поражением подкорковых структур с явлениями дизартрии, тетрапареза, нарушений функции тазовых органов, для уточнения причин тромбоза сосудов головного мозга. Выявлен отягощенный тромботический анамнез по материнской линии. При обследовании определены носительство полиморфизма гена МТГФР (677) Т/Т в сочетании с гипергомоцистеинемией (22,0 мкмоль/л), гиперагрегационный синдром с явлениями аспиринорезистентности, повышение активности фактора VIII (210%), высокий уровень маркеров тромбинемии (по количеству растворимого фибрина, D-димеров).

Заключение. Тромбофилия, обусловленная гипергомоцистеинемией на фоне полиморфизма гена МТГФР (677) Т/Т и повышения активности фактора VIII, реализованная острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. Состояние тромботической готовности (повышение активности тромбоцитов, маркеров тромбинемии – РФМК и D-димера).

Рекомендовано. В связи с установлением аспиринорезистентности препараты аспирина заменены на клопидогрел. Назначен курс лечения препаратом Ангиовит и курс гепаринопрофилактики низкомолекулярными гепаринами. Повторное обследование на сохранение состояния тромботической активности – раз в 2-3 мес.

Пример № 3

Больная Н. О., 69 лет. Находилась в ортопедическом отделении Алтайской краевой клинической больницы с диагнозом «идиопатический двусторонний деформирующий коксартроз III степени». Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени, II стадии, риск 2, хроническая СН I, функциональный класс II, варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность I степени. 02.09.2010 проведена плановая операция – тотальное цементное эндопротезирование тазобедренного сустава. Учитывая, что данное оперативное вмешательство относится к тромбоопасным, в качестве средства тромбопрофилактики был назначен дабигатрана этексилат (per os по 110 мг через 4 ч после операции, далее по 220 мг 1 раз в сутки). На 5-е сутки после операции у пациентки при плановом дуплексном ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей определен субклинический тромбоз подколенной вены справа.

Данные генетического обследования – гетерозиготная форма мутации фактора V Лейден (169I) G/A, полиморфизм гена МТГФР (677) Т/Т. При лабораторном исследовании гемостаза после факта установления тромбоза найден высокий уровень маркеров тромбинемии (растворимого фибрина и D-димера). Наряду с этим в эхитоксовом тесте, использованном для мониторинга действия дабигатрана, удлинения времени свертывания, характерного для приема этого прямого орального антикоагулянта не наблюдалось. Выяснено, что последнее было связано с низкой комплаентностью пациентки, негласно отказавшейся от приема дабигатрана этексилата.

Заключение. Тромбофилия, на фоне мутацией фактора V Лейден (169I) G/A и полиморфизмом гена МТГФР (677) Т/Т, варикозной болезнью нижних конечностей, оперативным вмешательством в связи с заменой тазобедренного сустава. Тромбоз подколенной вены справа в раннем послеоперационном периоде. Состояние тромботической готовности, с повышением уровня маркеров тромбинемии (растворимого фибрина и D-димеров).

Рекомендовано. Применение эноксапарина натрия в лечебной дозе (подкожно, 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч). Определение уровня гомоцистеина, агрегационной функции тромбоцитов. Контроль уровня маркеров тромбинемии и дуплексное сканирование вен нижних конечностей – через 1 и 3 мес после операции. Решение вопроса о переводе на прием непрямых антикоагулянтов – антагонистов витамина К (после консультации психолога и с учетом данных исследования системы гемостаза).

Можно заметить, что приведенные выше, разноплановые клинические примеры объединяет влияние большого спектра постоянных или временных факторов тромбогенного риска. При этом целесообразны действия, направленные на коррекцию модифицируемых (управляемых) факторов тромбогенного риска (борьба с полиглобулией, артериальной гипертензией, гиподинамией, гипергликемией, направленность на нормализацию липидного обмена, венозного кровотока, отказ от приема эстрогенсодержащих препаратов, снижение травматичности плановых оперативных вмешательств посредством выбора малоинвазивных способов и др.).

Уточнение и совершенствование руководящих принципов профилактики тромбозов у терапевтических больных способны привести к снижению показателей заболеваемости и смертности, а также существенному экономическому эффекту для системы здравоохранения. Так, ряд проведенных исследований в этом направлении продемонстрировали в четыре раза большую стоимость лечения ВТЭ по сравнению с их профилактикой (Deitelzweig et al, 2008; Dobesh, 2009; Ashrani et al, 2009).

Заключение

В лекции обосновывается позиция, основанная на собственном многолетнем опыте оказания помощи больным с наличием тех или иных факторов тромбогенного риска и рецидивирующими тромбозами. Предложенные подходы к пониманию проблемы тромбофилии можно изложить в следующих тезисах.

1. Большинство людей – носителей постоянных или временных факторов риска тромбоза не страдают тромбозами на протяжении жизни, хотя и имеют вероятность развития этой патологии. Тем не менее наличие факторов тромбогенного риска часто приравнивается к тромбофилии, что приводит к гипердиагностике тромбофилии, особенно во время беременности, и ведет к необоснованной полиграммации. Очевидно, что тромбофилией могут быть обозначены лишь те состояния, которые проявили себя повторными тромбозами или синдромом потери плода в индивидуальном анамнезе, как это было сделано ISTH в 1998–2006 гг. в отношении формирования критериев диагностики АФС.
2. Между наличием факторов тромбогенного риска и тромбозом выделяется состояние предтромбоза, часто описываемое как «гиперкоагуляционный синдром/состояние». Вероятно, более оправдано использование альтернативного понятия – «состояние тромботической готовности», способного объединить в себе лабораторно выявляемую склонность к свертыванию крови и клинические признаки предтромбоза. Именно реализация этой готовности (при сохраняющихся факторах тромбогенного риска и их комбинации) с высокой вероятностью способна проявиться сосудистой катастрофой.
3. Состояние тромботической готовности предшествует тромбозу, а также сопровождает его. Для выявления данного состояния необходимо учитывать, например, активность тромбоцитов и уровень маркеров активации коагуляционного звена гемостаза – прежде всего D-димера. В то же время хорошие перспективы имеют новые интегральные методы исследования системы гемостаза – тест генерации тромбина, оценка пространственной динамики роста сгустка фибрина или пьезотромбоэластометрию, способные обнаружить тромботическую готовность при наличии того или иного спектра слагаемых из имеющихся факторов тромбогенного риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Д.М., Верхоломова Ф.Ю., Вуймо Т.А., Карамзин С.С., Крылов А.Ю., Момот А.П., Парунов Л.А., Полетаев А.В., Полохов Д.М., Серебрянский И.И., Синауридзе Е.И., Ступин В.А., Тараненко И.А., Черняков А.В., Шулутко Е.М. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния

- системы гемостаза: Учебно-методические рекомендации [под ред. А.М. Шулутко]. – М.: 2015; - 72 с.
2. Баркаган З.С. Гемостаз. // Раздел в книге: Руководство по гематологии в 3 т. [под ред. А.И. Воробьева. Изд. 3-е, переработанное и дополненное]. – М.: Ньюдиамед, 2005; Т. 3. - С. 9-147.
 3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд. 3-е. М.: Ньюдиамед, 2008; - 292 с.
 4. Момот А.П., Строзенко Л.А., Цыпкина Л.П., Ройтман Е.В., Клименко О.В., Сердюк Г.В., Колесникова О.И., Лобанов Ю.Ф., Тараненко И.А., Миллер В.Э., Филиппенко М.Л., Воронина Е.Н. Первичная тромбoproфилактика у детей Алтайского края на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбoгенного риска. Методические рекомендации для врачей педиатров, клинических ординаторов и интернов [под ред. А.П. Момота]. – Барнаул: Изд-во АГМУ, 2013; - 83 с.
 5. Момот А.П., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А., Мамаев А.Н., Сердюк Г.В., Шахматов И.И., Лыдина И.В., Григорьева Е.В., Белозеров Д.Е., Никитина Д.А., Строзенко Л.А., Петрекова О.В., Беспалова О.В., Ломаев И.С. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Монография [под ред. А.П. Момота]. - Барнаул: Изд-во АГМУ, 2011; - 138 с.
 6. Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина – интегральный показатель состояния системы свертывания крови. Гематология и трансфузиология. 2010; 2. - С. 32-39.
 7. Николаева М.Г., Момот А.П., Сердюк Г.В. Елыкомов В.А., Момот К.А., Ясафова Н.Н. АПС-резистентность, связанная с мутацией гена фактора V Лейден (генотип GA): клиническая реализация при беременности. Тромбоз, гемостаз и реология. 2018; 73, 1. - С. 47-54. Doi: 10.25555/THR.2018.1.0823.
 8. Николаева М.Г., Ясафова Н.Н., Момот А.П., Зайнулина М.С., Момот К.А., Тараненко И.А. Фенотипические проявления мутации протромбина, генотип F2(21210)GA, у женщин репродуктивного возраста. Флебология. 2019; 13, 4. - С. 285-292. <https://doi.org/10.17116/flebo201913041285>.
 9. Сошитова Н.П., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Использование Глобальных методов оценки состояния гемостаза при сепсисе. Проблемы клинической медицины. 2012; 1. - С. 27-35.
 10. Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. – Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016; - 170 с.
 11. Andersson T., Magnuson A, Bryngelsson I.L., Frobert O., Henriksson K.M., Edvardsson N., Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study. Eur Heart J. 2013; 34. P. 1061-1067.
 12. Ashrani A.A., Heit J.A. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. J Thromb Thrombolysis. 2009; 28. - P. 465-476.
 13. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Gracheva M.A., Koltsova E.M., Vardanyan D.M., Taranenko I.A., Krylov A.Yu., Urnova E.S., Lobastov K.V., Chernyakov A.V., Shulutko E.M., Ataulkhanov F.I., Mомot A.P., Shulutko A.M. Thrombodynamics – a new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. Plos ONE. 2018; 13, 6. - P. e0199900. doi:10.1371/journal.pone.0199900 J.
 14. Barsoum M.K., Heit J.A., Ashrani A.A., Leibson C.L., Petterson T.M., Bailey K.R. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. Thromb Res. 2010; 126. - P.373-378, 2010.
 15. Beckman M.G., Hooper W.C., Critchley S.E., Ortel T.L. Venous thromboembolism: a public health concern. Am J Prev Med. 2010; 38, 4. - P. 495-501.
 16. Clinical practice guideline for the prevention of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to Australian hospitals. N.H.a.M.R. Melbourne, Commonwealth of Australia. Electronic documents. 2009.
 17. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F., Goldhaber S.Z., Kakkar A.K., Deslandes B., Huang W., Zayaruzny M., Emery L., Anderson F.A. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study); a multinational cross-sectional study. Lancet. 2008; 371. - P. 387-394.
 18. Colucci G., Tsakiris D.A. Thrombophilia screening: universal, selected, or neither? Clin Appl Thromb Hemost. 2017; 23, 8. - P. 893-899. <https://doi.org/10.1177/1076029616683803>.
 19. Colucci G., Tsakiris D.A. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis. 2020; 49, 4. - P. 618-629. doi:10.1007/s11239-020-02090-y. PMID: 32248336.
 20. Crous-Bou M., Harrington L.B., Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost. 2016; 42, 8. - P. 808-820. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592333>.
 21. Deitelzweig S.B., Becker R., Lin J., Benner J. Comparison of the two-year outcomes and costs of prophylaxis in medical patients at risk of venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2008; 100. - P. 810-820.

22. Devreese K.M., Pierangeli S.S., de Laat B., Tripodi A., Atsumi T., Ortel T.L. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014; 12. - P. 792-795.
23. Dobesh P.P. Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients. *Pharmacotherapy.* 2009; 29. - P.943-952.
24. Duarte RCF, Ferreira C.N., Rios DRA., Reis HJD., Carvalho MDG. Thrombin generation assays for global evaluation of the hemostatic system: perspectives and limitations. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017; 39, 3. - P. 259-265. doi:10.1016/j.bjhh.2017.03.009.
25. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965; 13. - P. 516-530.
26. European Society of Cardiology. Diagnosis and management of acute pulmonary embolism. ESC guidelines 2014; Herz. 2015. 40, 8. - P.1048-1054. doi:10.1007/s00059-015-4378-0.
27. Griffin J.H., Evatt B., Zimmerman T.S., Kleiss A.J., Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981; 68, 5. - P.1370-1373.
28. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A., van Herpen G., Stricker B.H., Stijnen T., Lip G.Y., Witteman J.C. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006; 27. - P. 949-953.
29. Heit J.A., Melton L.J. III, Lohse C.M., Petterson T.M., Silverstein M.D., Mohr D.N., O'Fallon W.M. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc.* 2001; 26. - P.1102-1110.
30. Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2000; 160. - P. 761-768.
31. Heit J.A. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. In *Consultative Hemostasis and Thrombosis: Third Edition.* 2013; - P.205-239. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2296-9.00014-2>.
32. Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost.* 2005; 3. - P.1611-1617.
33. Hemker H.C., Giesen P., Al Dieri R., Regnault V., de Smedt E., Wagenvoort R., Lecompte T., Béguin S. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003; 33. 1. - P. 4-15.
34. Hemker H.C., Dieri R.A., Smedt E.D., Béguin S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb Haemost.* 2006; 96, 5. - P. 553-561.
35. Hobbs M., Ridout S., Stewart L., Knuiman M.W. The incidence and risk factors for venous thromboembolism in hospitals in Western Australia 1999-2001. Melbourne: The School of Population Health, University of Western Australia, 2005.
36. Khalafallah A.A., Kirkby B.E., Wong S., Foong Y.C., Ranjan N., Luttrell J., Mathew R., Chilvers C.M., Mauldon E., Sharp C., Hannan T. Venous thromboembolism in medical patients during hospitalisation and 3 months after hospitalisation: a prospective observational study. *BMJ Open.* 2016; 6, 8: e012346. doi:10.1136/bmjopen-2016-012346.
37. Lippi G., Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost.* 2008; 34, 8. - P. 747-761. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1145257>.
38. Martinelli I., Bucciarelli P., Mannucci P.M. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med.* 2010; 38, 2. - P.3-9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c9cbd9>.
39. Martinelli I., Mannucci P., De Stefano V., Taioli E., Rossi V., Crosti F., Paciaroni K., Leone G., Faioni E.M. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood.* 1998; 92. - P.2353-2358.
40. Momot A.P., Nikolaeva M.G., Yasafova N.N., Zainulina M.S., Momot K.A., Taranenko I.A. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age. *Journal of Blood Medicine.* 2019; 10. - P. 255-263 <https://doi.org/10.2147/JBM.S212759>.
41. Morange P.E., Suchon P., Tregouet D.A. Genetics of venous thrombosis: update in 2015. *J Thromb Haemost.* 2015; 114, 5. - P. 910-919. <https://doi.org/10.1160/TH15-05-0410>.
42. Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol.* 2009; 104. - P.1534-1539.
43. National Health and Medical Research Council. Preventing venous thromboembolism in hospitalised patients: summary of NHMRC activity 2003-2010. Melbourne: National Health and Medical Research Council, 2011.
44. Steffel J., Collins R., Antz M., Cornu P., Desteghe L., Haeusler K.G., Oldgren J., Reinecke H., Roldan-Schilling V., Rowell N., Sinnaeve P., Vanassche T., Potpara T., Camm A. J., Heidbuchel H. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021; euab065. doi:10.1093/europace/euab065.
45. Stricker H., Colucci G., Alberio L., Mombelli G. Variation in coagulation inhibitors during prolonged sitting: possible pathogenetic mechanisms for travel-associated thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2006; 4, 4. - P. 900-902. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01855.x>.

ОЖИРЕНИЕ И КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

С.В. Недогода

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Аннотация

Ожирение – одна из наиболее важных медико-социальных проблем в мире в связи с его высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий. Ожирение предопределяет развитие до 57% всех случаев сахарного диабета 2-го типа (СД 2), 23% случаев ишемической болезни сердца, 17% – артериальной гипертензии, 14% – остеоартрита, 11% – злокачественных новообразований, влияет на развитие нарушений репродуктивной функции. При этом основная медицинская помощь пациенту с ожирением оказывается во время посещения врача в первичном звене здравоохранения, что делает понимание особенностей терапии коморбидных пациентов ключевым аспектом деятельности врача-терапевта.

Введение

Для эффективного ведения пациента с ожирением необходим мультидисциплинарный подход. Это означает участие разных работников системы здравоохранения: терапевта и врача общей практики, которые должны вести большинство больных ожирением, специалистов разных областей, в зависимости от особенностей пациента с ожирением и проблем с его лечением, специально обученных медицинских сестер для тщательного динамического наблюдения за больным на фоне пожизненной терапии. При этом не вызывает возражений тот факт, что основная медицинская помощь пациенту с ожирением оказывается именно во время посещения врача в первичном звене здравоохранения, что делает понимание особенностей терапии коморбидных пациентов ключевым аспектом деятельности врача-терапевта.

Особенности диагностики и лечения нарушений углеводного обмена при ожирении

Нарушения углеводного обмена имеют место не менее чем у половины пациентов с ожирением, при этом ежегодная конверсия нарушенной толерантности к глюкозе в СД 2 наблюдается у 5-10% пациентов и у 20-34% за 5 лет, а при сочетании нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе – у 38-65%. [КР290. Сахарный диабет 2 типа у взрослых, Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», 2019 г.] Вероятность перехода нарушенной толерантности к глюкозе в сахарный диабет 2 типа существенно выше у лиц с избыточной массой тела. Вероятность развития СД 2 типа определяется также длительностью ожирения и особенностями отложения жировой ткани в организме. [Basile JNJ. Diabetes Complications 2013; 27(3)280-286.] Поэтому у пациентов с ожирением обязательно обследование на выявление нарушений углеводного обмена и СД 2. Регулярный скрининг проводится с частотой не реже 1 раз в 3 года – при отрицательном результате, или чаще – по решению врача (в зависимости от результатов предыдущего обследования и количества факторов риска). [КР290. Сахарный диабет 2 типа у взрослых, Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», 2019 г.]

Выбор индивидуальных целей лечения и уровня гликемического контроля у пациентов с ожирением и СД 2 зависит от следующих факторов: возраста или ожидаемой продолжительности жизни, тяжести осложнений и сопутствующей патологии (особенно сердечно-сосудистой), риска развития тяжелой гипогликемии, исходного уровня HbA_{1c}. [КР290. Сахарный диабет 2 типа у взрослых, Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», 2019 г.]

В настоящее время в России применяются 8 классов препаратов для лечения СД 2. По своему механизму действия они подразделяются на 5 групп:

1) препараты, влияющие на инсулинорезистентность (бигуаниды и тиазолидинионы);

- 2) средства, стимулирующие секрецию инсулина – секретагоги (препараты сульфонилмочевины и глиниды);
- 3) препараты, блокирующие всасывание глюкозы (акарбоза);
- 4) новые классы препаратов, действие которых основано на инкретиновом эффекте – агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины) (иНГЛТ-2);
- 5) инсулины.

Сравнительные характеристики, влияющие на выбор сахароснижающих препаратов при ожирении, представлены в *табл. 1*.

Поскольку у лиц с ожирением СД 2 часто протекает с более выраженным поражением почек, необходимо тщательно оценивать риск сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов и выбирать препараты, обладающие низким риском гипогликемий и требующие минимальной коррекции при снижении почечной функции (*табл. 2*).

Таблица 1. Сравнительные характеристики, влияющие на выбор сахароснижающих препаратов при ожирении [KP290. Сахарный диабет 2 типа у взрослых, Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», 2019 г.; Basile JNJ. Diabetes Complications 2013; 27(3)280-286; Bilo H. et al. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min) //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2015. – Т. 30. – №. suppl 2. – С. ii1-ii142.]

Класс препаратов	ИМТ	АД	Дислипидемия	Риск гипогликемий	Снижение HbA _{1c}	Снижение СС смертности	Снижение общей смертности
Ингибиторы α-гликозидаз	Нейтрально	Снижение	Нейтрально/улучшение	Низкий			
Ингибиторы ДПП 4 типа	Снижение/нейтральное	Нейтрально	Улучшение	Низкий			
Агонисты ГПП-1	Снижение	Снижение	Улучшение	Низкий		Лираглутид	Лираглутид
Инсулин	Прибавка	Нейтрально	Улучшение	Высокий			
Меглитиниды	Прибавка	Нейтрально	Нейтрально	Средний			
Метформин	Снижение/Нейтральное	Нейтрально	Улучшение	Низкий			
Ингибиторы SGLT2	Снижение	Улучшение	?	Низкий			
PCM	Прибавка	Нейтрально	Нейтрально	Средний		Глибурид	Глибурид
ТЗД	Прибавка	Улучшение	Улучшение	Низкий			

Таблица 2. Комбинированный риск прогрессирования хронической болезни почек и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии [Моисеев В. С. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции //Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23. – №. 3. – С. 4-27.]

				Альбуминурия**		
				A1	A2	A3
				Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	C1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60-89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45-59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3b	Существенно снижена	30-44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15-29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	

Примечание: * - низкий риск – как в общей популяции, в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП; ** - альбуминурия – определяется как отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ – рассчитывается по формуле СКД-EPI.

Особенности диагностики и лечения артериальной гипертензии при ожирении

При ожирении частота артериальной гипертензии (АГ) прямо коррелирует с увеличением индекса массы тела (ИМТ). АГ, высокое нормальное АД и «гипертония белого халата» с высокой частотой встречаются при ожирении и часто ассоциированы с увеличением окружности талии и инсулинорезистентностью. По данным Framingham study, прибавка в весе на 1 кг способствует повышению АД на 1 мм рт.ст. [Hubert H.B. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study //Circulation. — 1983. — Т. 67. — №. 5. — С. 968-977.]

Особенностями АГ при ожирении являются активация ренин-ангиотензин — альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой (САС) систем, наличие воспаления, обусловленного продукцией адипоцитами провоспалительных адипокинов, склонность к задержке натрия на фоне увеличения его потребления, связанная с гиперсимпатикотонией и лептинорезистентностью, раннее и выраженное поражение органов-мишеней (сердце, почки, сосуды). [Leggio M. et al. The relationship between obesity and hypertension: an updated comprehensive overview on vicious twins //Hypertension Research. — 2017. — Т. 40. — №. 12. — С. 947-963.] В связи с тем, что активация РААС и воспаление тесно связаны с количеством и размером адипоцитов, предпочтение отдается антигипертензивным препаратам с высокой липофильностью, которые могут уменьшить продукцию атерогенных факторов.

При выборе антигипертензивных препаратов у пациентов с ожирением необходимо учитывать их влияние на вес пациентов при длительном лечении. С этих позиций блокаторы РААС являются наиболее предпочтительными. Бета-блокаторы (за исключением небиволола) обладают антилипазным эффектом и уменьшают термогенез, что приводит к увеличению веса.

Сочетание АГ с метаболическими нарушениями увеличивает общий риск, поэтому рекомендацию назначать антигипертензивные препараты всем пациентам с АД >140/90 мм рт. ст. Так как при ожирении существенно повышен риск «преддиабета», предпочтительными являются блокаторы РААС и антагонисты кальция, поскольку они не ухудшают и даже могут улучшать чувствительность к инсулину. [Carnagarin R. et al. Pharmacotherapeutic strategies for treating hypertension in patients with obesity //Expert opinion on pharmacotherapy. — 2018. — Т. 19. — №. 7. — С. 643-651.] Бета-блокаторы (кроме небиволола и карведилола) и гидрохлортиазид (ГХТЗ) следует считать лишь дополнительными препаратами и назначать их преимущественно в малых дозах. При использовании диуретиков необходимо исключить появление гипокалиемии, поскольку она ухудшает толерантность к глюкозе.

Для уменьшения инсулинорезистентности, снижения веса и лучшего контроля АД в составе комбинированной терапии может использоваться моксонидин. [Waters J. et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension—results of the TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) Study //Journal of Clinical and Basic Cardiology. — 1999. — Т. 2. — №. 2. — С. 219-224.]

Алгоритм антигипертензивной терапии при ожирении представлен на *рис. 1*, принцип выбора препаратов комбинации — на *рис. 2*.

Особенности диагностики и лечения нарушений липидного обмена при ожирении

Эпидемиологические данные о распространенности дислипидемии у больных с ожирением ограничены и могут быть косвенно получены из наблюдательных и кросс-секционных исследований (WHO MONICA и HAPIEE), согласно которым абдоминальное ожирение имело место у 59% мужчин и 79% женщин с дислипидемией. При ожирении значительно чаще встречаются гипертриглицеридемия и снижение ЛПВП. [Hubacek J.A. et al. FTO variant, energy intake, physical activity and basal metabolic rate in Caucasians. The HAPIEE study //Physiological research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca. — 2011. — Т. 60. — №. 1. — С. 175; Kuulasmaa K. et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations //The lancet. — 2000. — Т. 355. — №. 9205. — С. 675-687.]

Рис. 1. Алгоритм антигипертензивной терапии при ожирении

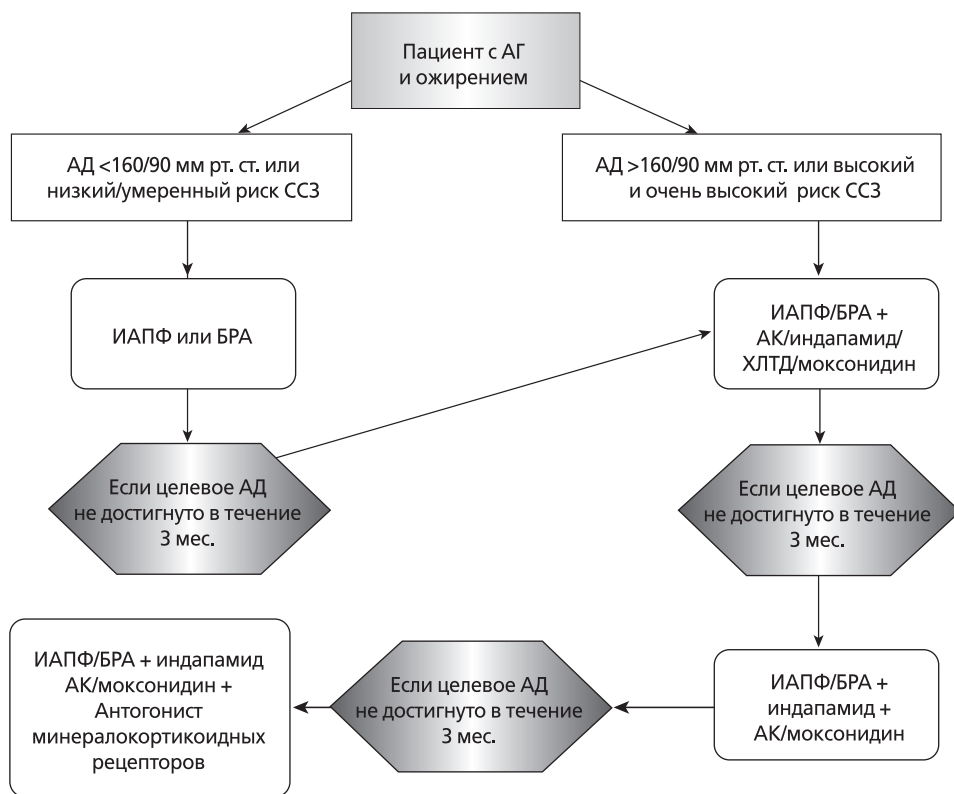
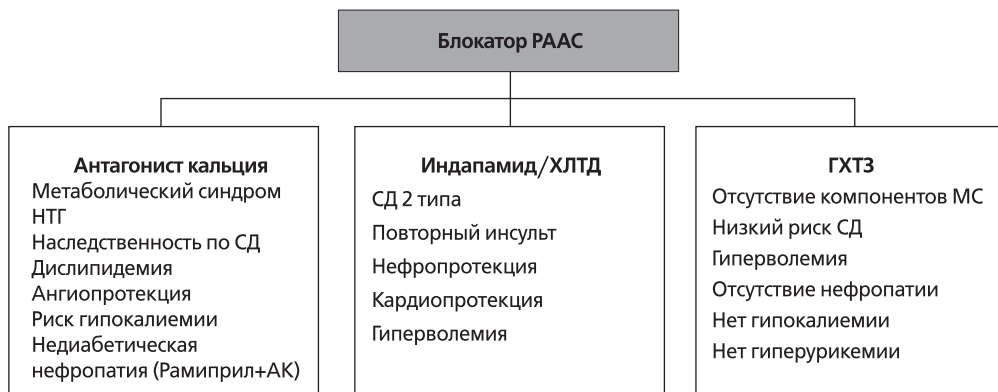


Рис. 2. Выбор пациента на блокаду РААС в сочетании с антагонистом кальция, индапамидом и ГХТЗ



Мета-анализы применения статинов выявили наличие у них дозозависимого от степени снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) уменьшения сердечно-сосудистой смертности – снижение уровня ЛПНП на каждые 1.0 ммоль/л ассоциируется с 20-25% снижением сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта миокарда (ИМ). [Mihaylova B. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials //Lancet. – 2012. – Т. 380. – №. 9841. – С. 581-590.]

Мета-анализы продемонстрировали, что достижение целевого уровня триглицеридов может снизить сердечно-сосудистую смертность у пациентов с высоким уровнем триглицеридов и низким ЛПВП. Установлено, что уровень триглицеридов >1,7 ммоль/л является фактором повышенного сердечно-сосудистого риска, но положительный эффект от снижения триглицеридов ниже 1,7 ммоль/л не подтвержден данными доказательной медицины. Безусловно, гипертриглицеридемия является самостоятельным независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности, но ее влияние все же меньше, чем у гиперхолестеринемии. [Hussain A. et al. Triglycerides and ASCVD risk reduction: recent insights and future directions//Current Atherosclerosis Reports. – 2020. – Т. 22. – С. 1-10.] При этом наиболее значимое повышение сердечно-сосудистого риска имеет место при умеренной, а не тяжелой гипертриглицеридемии (>10 ммоль/л), которая является важным фактором риска развития панкреатита.

Низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) является независимым фактором риска повышения сердечно-сосудистой смертности. [Chapman M.J. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management //European heart journal. – 2011. – С. ehr112.] Особенно неблагоприятно сочетание низкого уровня ЛПВП и гиперхолестеринемии, при котором значительно повышен риск ИБС. [Fruchart J.C. et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients//Diabetes and Vascular Disease Research. – 2008. – Т. 5. – №. 4. – С. 319-335.]

Сочетание повышения триглицеридов и снижения ЛПВП наиболее часто встречается при абдоминальном ожирении, инсулинорезистентности, СД 2 и гиподинамии. Уровень ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин может расцениваться как как фактор риска, однако роль снижения ЛПВП в повышении риска сердечно-сосудистой смертности требует дополнительных доказательств. [Voight B.F. et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study//The Lancet. – 2012. – Т. 380. – №. 9841. – С. 572-580.] Роль модификации образа жизни (отказ от курения, увеличение физической активности) играет не меньшую роль, чем лекарственное лечение, в нормализации уровня ЛПВП.

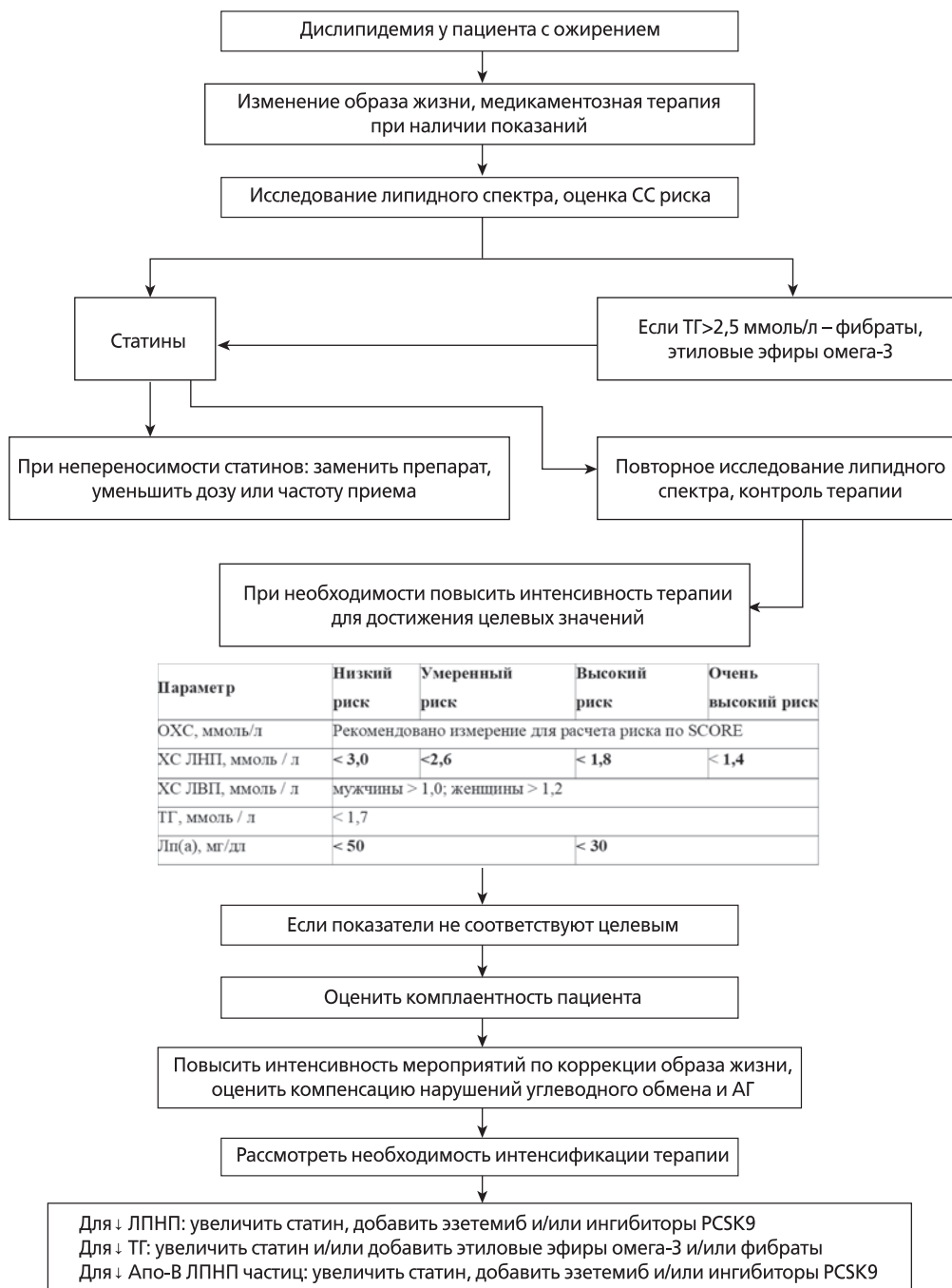
Снижение ЛПНП до уровня <1,8 ммоль/л является наиболее распространенной целью гиполипидемической терапии при первичной профилактике у пациентов с ожирением, когда тактика лечения зависит от степени сердечно-сосудистого риска. При вторичной профилактике, особенно у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, может быть оправданным снижение ЛПНП до уровня <1,4 ммоль/л или на 50% от исходного уровня, так как это сопровождается дополнительным уменьшением повторных сердечно-сосудистых событий. Эффект от гиполипидемической терапии зависит от исходного уровня сердечно-сосудистого риска: чем он исходно выше, тем больше выражен эффект его абсолютного снижения.

Алгоритм гиполипидемической терапии при ожирении представлен на *рис. 3*.

Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца при ожирении

Ожирение является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе и таких форм ее проявления, как стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная сердечная смерть. [Plourde B., Sarrazin J.F., Nault I., Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. Expert Rev

Рис. 3. Алгоритм гиполипидемической терапии при ожирении



Cardiovasc Ther 2014;12:1099-110; Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M., Castelli W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77; Rabkin S.W., Mathewson F.A., Hsu P.H. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol* 1977;39:452-8.] Установлено, что наличие ожирения в молодом возрасте ускоряет развитие атеросклероза коронарных артерий, а высокие значения отношения талия-бедро тесно коррелирует с уровнем кальция в коронарных артериях. [McGill HC Jr., McMahan C.A., Herderick E.E., et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105:2712-8; See R., Abdullah S.M., McGuire D.K. et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:752-9.] Ожирение часто встречается у пациентов с ИБС, а взаимосвязь между ИМТ и смертностью больных может носить U-образный характер: наиболее высокая летальность наблюдается при значениях ИМТ, равных $<20 \text{ кг/м}^2$ и $\geq 30 \text{ кг/м}^2$. [Benderly M., Boyko V., Goldbourt U. Relation of body mass index to mortality among men with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2010;106:297-304.]

Диагностика и стратификация риска, а также ведение пациентов ИБС, страдающих ожирением, имеет свои особенности. Смещение сердца в силу поднятия диафрагмы в положении лежа у больных с ожирением, увеличение расстояния между сердцем и электродами из-за подкожного и эпикардиального жира могут оказывать влияние на параметры ЭКГ. У пациентов с ожирением возрастает частота сердечных сокращений (ЧСС), увеличивается отклонение электрической оси сердца влево и чаще встречаются ложноположительные признаки нижнего ИМ, депрессия сегмента ST и дисперсия комплекса QRS. [Starr J.W., Wagner G.S., Behar V.S., Walston A., Greenfield J.C. Vector cardiographic criteria for the diagnosis of inferior myocardial infarction. *Circulation* 1974;49:829-36; Alpert M.A., Terry B.E., Cohen M.V. et al. The electrocardiogram in morbid obesity. *Am J Cardiol* 2000;85:908-10.] Считается, что при ожирении модифицированный Корнелльский критерий со значениями зубца R в отведении aVL и зубца S в отведении V3 $\geq 35 \text{ мм}$ у мужчины $\geq 25 \text{ мм}$ у женщин может рассматриваться как более специфический по сравнению с критерием Соколова-Лайона. [Aberge I.E., Tase M., Menard J., Chatellier G. Influence of obesity on the diagnostic value of electrocardiographic criteria for detecting left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996;77:739-44; Casale P.N., Devereux R.B., Kligfield P. et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:572-80.]

Низкое качество эхокардиографических изображений нередко встречается у пациентов с ожирением. Эхокардиографическое исследование при ожирении выявляет гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) в 56% случаев, при этом чаще фиксируется эксцентрический тип ГЛЖ. [Cuspidi C., Rescaldani M., Sala C., Grassi G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens* 2014;32:16-25.] У пациентов с ожирением часто наблюдается нарушение диастолической функции [Wong C.Y., O'Moore-Sullivan T., Leano R., et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004;110:3081-7.], а наличие эпикардиального жира может создавать трудности при его дифференциации с перикардиальным выпотом. [Ansari A., Rholl A.O. Pseudopericardial effusion: echocardiographic and computed tomographic correlations. *Clin Cardiol* 1986;9:551-5.]

Выполнение стандартного стресс-теста у пациентов с ожирением и ИБС может быть ограничено изменениями ЭКГ, создающими трудности для интерпретации, дисфункцией легких, диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), а также ортопедическими факторами. Многие больные с ожирением не могут достичь субмаксимальной ЧСС на нагрузке. Стандартные протоколы Брюса и Рампа позволяют получить достоверные результаты у большинства больных, прекративших выполнение теста из-за усталости, боли в ногах или одышки. [Bires A.M., Lawson D., Wasser T.E., Raber-

Baer D. Comparison of Bruce treadmill exercise test protocols: is ramped Bruce equal or superior to standard Bruce in producing clinically valid studies for patients presenting for evaluation of cardiac ischemia or arrhythmia with body mass index equal to or greater than 30? *JNuclMedTechnol* 2013;41:274-8.] Для выявления ишемии миокарда может быть полезна стресс-эхокардиография, которая рассматривается как валидная методика для пациентов с ожирением, несмотря на более высокую потребность в контрасте и иногда необходимость получения чрезпищеводного изображения. [Legault S., Senechal M., Bergeron S., et al. Usefulness of an accelerated transoesophageal stress echocardiography in the preoperative evaluation of high risk severely obese subjects awaiting bariatric surgery. *CardiovascUltrasound* 2010;8:30.] Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭКТ) обладает высокой чувствительностью и специфичностью в определении ишемии и жизнеспособности миокарда. Основными ограничениями метода являются его недостаточная доступность, радиационная нагрузка и высокая стоимость. Нормальные изображения перфузии миокарда по данным ПЭКТ ассоциируются с очень низкой частотой смерти по сердечной причине у всех категорий больных с ожирением. [Chow B.J., Dorbala S., DiCarli M.F., et al. Prognostic value of PET myocardial perfusion imaging in obese patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:278-87.]

Долгосрочное наблюдение за больными ИБС и ожирением, которым было выполнено ЧКВ, подтвердило значение «парадокса ожирения» для этой категории пациентов. Достоверно более низкий риск смерти после процедур ЧКВ был отмечен у больных ИБС с ИМТ 25-30 кг/м² и ≥30 кг/м² по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ, равный 18,5-25 кг/м². [Li Y.H., Lin G.M., Lin C.L., Wang J.H., Han C.L. Relation of body mass index to mortality among patients with percutaneous coronary intervention longer than 5 years follow-up: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;168:4315-8.] Следует подчеркнуть, что более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий после выполнения ЧКВ чаще наблюдается у больных с низким ИМТ. [Lancefield T., Clark D.J., Andrianopoulos N. et al. Is there an obesity paradox after percutaneous coronary intervention in the contemporary era? An analysis from a multicenter Australian registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:660-8.]

При назначении двойной антитромбоцитарной терапии необходимо учитывать, что у больных с ожирением повышена активность тромбоцитов, а также снижена чувствительность к физиологическим и фармакологическим антиагрегационным агентам. [Badimon L., Hernandez V.R., Padro T., Vilahur G. Antithrombotic therapy in obesity. *Thromb Haemost* 2013; 110:681-8.] По данным M. Pankert и соавт. [Pankert M., Quilici J., Loundou A.D. et al. Impact of obesity and the metabolic syndrome on response to clopidogrel or prasugrel and bleeding risk in patients treated after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2014;113:54-9.] у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и ИМТ ≥30 кг/м², находящихся на терапии клопидогрелом или прасугрелом, через 1 месяц после ЧКВ и стентирования, активность тромбоцитов была достоверно выше, чем у больных с нормальной массой тела. Вместе с тем, повышенная активность тромбоцитов не оказывала влияния на частоту развития тромбозов стентов. В свою очередь, подавление активности тромбоцитов тикагрелором не зависело от массы тела, а снижение риска смерти по сердечно-сосудистой причине, ИМ или инсультов было одинаковым у пациентов с ИМТ ≥30 кг/м² и ≤30 кг/м². [Storey R.F., Becker R.C., Harrington R.A. et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:2945-53; Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.]

Особенности диагностики и лечения сердечной недостаточности при ожирении

Ожирение является независимым фактором риска сердечной недостаточности (СН). [Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13; Alpert M.A., Terry B.E., Mulekar M. et al. Cardiac morphology and left ventricular function in morbidly obese

patients with and without congestive heart failure and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1997;80:736-740; Levitan E.B., Yang A.Z., Wolk A., Mittleman M.A. Adiposity and incidence of heart failure hospitalization and mortality: a population-based prospective study. *Circ Heart Fail* 2009;2:202-8.] Показано, что по мере роста ИМТ на каждый 1 кг/м² риск развития СН повышается на 7% у женщин и на 5% у мужчин. [Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.] При этом не только тяжесть, но и длительность ожирения повышают вероятность возникновения СН. [Alpert M.A., Terry B.E., Mulekar M. et al. Cardiac morphology and left ventricular function in morbidly obese patients with and without congestive heart failure and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1997;80:736-740.] Установлено, что помимо ИМТ, другие параметры, отражающие тяжесть ожирения, такие как окружность талии, отношения талия-бедро и талия-рост, тесно коррелируют с риском госпитализаций и смерти по поводу СН. [Levitan E.B., Yang A.Z., Wolk A., Mittleman M.A. Adiposity and incidence of heart failure hospitalization and mortality: a population-based prospective study. *Circ Heart Fail* 2009;2:202-8.] Повышение риска развития СН у больных с ожирением, по-видимому, определяется совокупностью механизмов, в том числе более высокой вероятностью развития АГ, сахарного диабета, которые являются самостоятельными факторами риска СН, повышением риска ИМ, ремоделированием ЛЖ, нейрогуморальной активацией и повышенным оксидативным стрессом. [Lauer M.S., Anderson K.M., Kannel W.B., Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1991;266:231-6; Alpert M.A., Omran J., Mehra A., Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Disc* 2014;56:391-400.] Ожирение вызывает значительные изменения структурных и функциональных характеристик сердца, которые могут рассматриваться в качестве предшественников дисфункции ЛЖ и СН. К ним следует отнести ГЛЖ, расширение левого предсердия и правого желудочка, а также нарушение диастолической функции ЛЖ. [Alpert M.A., Omran J., Mehra A., Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Disc* 2014;56:391-400; Lavie C.J., Alpert M.A., Arena R., Mehra M.R., Milani R.V., Ventura H.O. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2013;1:93-102; Clark A.L., Fonarow G.C., Horwich T.B. Obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:409-414.] У большинства пациентов с ожирением сохранена систолическая функция ЛЖ, причем при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний фракция выброса ЛЖ продолжает оставаться нормальной даже при тяжелом ожирении. С другой стороны, распространенность диастолической дисфункции прогрессирует по мере роста тяжести ожирения. [Pascual M., Pascual D.A., Soria F. et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic ventricular function. *Heart* 2003;89:1152-1156.] В ряде исследований было показано, что при ожирении снижается уровень натрийуретического пептида [Vinnakota, Shrivaya and Horng H. Chen The importance of natriuretic peptides in cardiometabolic diseases. *Journal of the Endocrine Society* 4.6 (2020): bvaa052.], что может вести к потере определяемой пептидом вазодилатации, меньшему противодействию активации ренин-ангиотензиновой системы и меньшей способности к натрийурезу.

У больных с СН ожирение может встречаться достаточно часто, до 32-49%, при этом большую часть из них составляют пациенты с СН и сохраненной с фракцией выброса ЛЖ. [Savji, Nazir et al. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC: Heart Failure* 6.8 (2018): 701-709.] Примечательно, что наличие ожирения уже при установленном диагнозе СН ассоциируется с более низкой частотой смертельных исходов [Horwich, Tamara B., Gregg C. Fonarow and Adrienne L. Clark Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Progress in cardiovascular diseases* 61.2 (2018): 151-156.], став одним из ярких проявления «парадокса ожирения», наблюдаемого и при других хронических заболеваниях. Дальнейшая детализация роли «парадокса ожирения» в различных популяциях больных с СН подтвердила его значение для пожилых пациентов с острой декомпенсацией СН

(без сахарного диабета, с фракцией выброса ЛЖ <50% и недавним началом СН) и больных с неинфекционной этиологией СН. Возможно, более высокая выживаемость, наблюдаемая у больных с СН и ожирением, связана с тем, что дополнительная жировая ткань обеспечивает большую защиту против катаболических изменений, приводящих к сердечной кахексии, которая ассоциируется с плохим прогнозом у данной категории пациентов. [Carbone, Salvatore, Carl J. Lavie and Ross Arena Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. Mayo Clinic Proceedings. Vol. 92. No. 2. Elsevier, 2017.]

Несмотря на очевидные преимущества снижения массы тела в профилактике СН, отсутствуют доказательства того, что снижение веса будет целесообразным для больных с СН и ожирением. Хотя этот вопрос может быть рассмотрен у больных с выраженным ожирением (ИМТ 35-45 кг/м²) для контроля симптомов и повышения толерантности к физическим нагрузкам. Следует подчеркнуть, что пока отсутствуют клинические исследования по изучению эффективности и безопасности снижения массы тела у пациентов с СН и ожирением с помощью диеты, физических нагрузок или бариатрической хирургии.

Особенности диагностики и лечения обструктивных заболеваний легких при ожирении

Низкое соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (<70%), являющееся спирометрическим признаком обструкции, не характерно для респираторных заболеваний, связанных с ожирением, хотя есть доказательства влияния ожирения на течение и возникновение обструктивных заболеваний легких. [Dixon, Anne E. and Ubong Peters. The effect of obesity on lung function. Expert review of respiratory medicine 12.9 (2018):755-767.]

Существует четкая связь между одышкой и ожирением. [Ovsyannikov, Evgeniy S. et al. The Comparison of Inspiratory Muscle Training Effectiveness in COPD Patients with Obesity and Normal Weight. International Journal of Biomedicine 9.4(2019):304-307.] Ожирение увеличивает работу дыхательных мышц из-за снижения податливости грудной клетки и одновременно снижения мышечной силы. Это создает дисбаланс между нагрузкой на дыхательные мышцы и их способностью генерировать напряжение, что приводит к ощущению затрудненного дыхания. Кроме того, одышка у пациентов с ожирением может быть признаком других легочных и сердечных заболеваний. Среди них бронхиальная астма заслуживает особого внимания. Пациенты с ожирением часто предъявляют жалобы на одышку и хрипы, и поэтому им часто назначается терапия для лечения бронхиальной астмы, без объективного подтверждения диагноза. [Sin D.D., Jones R.L., Man S.F. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. Arch Intern Med 2002;162:1477-81.]

Избыточный вес или ожирение, как правило, чаще сочетается с ХОБЛ, а не с эмфиземой, хотя не всегда. Доказано, что пациенты с ХОБЛ ведут более сидячий образ жизни, что способствует развитию ожирения. [Pitta F., Troosters T., Spruit M.A. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:972-7.]

Однако, основываясь на том наблюдении, что ИМТ более 24 кг/м² связано с лучшей выживаемостью, было высказано предположение, что ожирение может улучшать прогноз пациентов с ХОБЛ. [Zewari S. et al. Obesity in COPD: revealed and unrevealed issues. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 14.6(2017):663-673.] В крупном эпидемиологическом исследовании избыточный вес и ожирение у больных с ХОБЛ были связаны с уменьшением риска смерти по сравнению с пациентами, имеющими нормальный вес (отношение рисков 0,9, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,7-1,0). [Vestbo J., Prescott E., Almdal T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen city heart study. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:79-83.] Хотя в общей популяции избыточный вес увеличивает риск смерти, при некоторых хронических заболеваниях, как это ни парадоксально, наличие избыточного веса и ожирения связано с лучшим прогнозом.

Связь между бронхиальной астмой (БА) и ожирением особенно выражена у детей. [Gilliland F.D., Berhane K., Islam T. et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003;158:406-15.] Эпидемия ожирения может привести к увеличению числа молодых людей с тяжелой БА, поскольку ожирение является предиктором развития неконтролируемой БА после полового созревания и худшего контроля заболевания. [Guerra S., Wright A.L., Morgan W.J. et al. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:78-85.] Взаимосвязь между ИМТ и течением бронхиальной астмы сильнее у женщин, что привело к формированию гипотезы о том, что этот факт связан с уровнем половых гормонов у женщин с ожирением, так как эстрогены могут модулировать иммунный ответ и таким образом увеличивать риск развития бронхиальной астмы. [Gomez-Llorente, M^a et al. «Obesity and asthma: a missing link». *International journal of molecular sciences* 18.7(2017):1490.]

Таким образом, наличие ХОБЛ или бронхиальной астмы следует подозревать у любого пациента с хроническим кашлем, выделением мокроты, хрипами или одышкой, особенно если человек имеет факторы риска, например курение или контакт с аллергенами. В этой ситуации спирометрическое тестирование должно быть частью клинической оценки. Пациенты с ХОБЛ, как правило, показывают постоянное уменьшение ОФВ₁ (например, ОФВ₁ <80% от должного) и ФЖЕЛ вместе с отношением ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70%.

У пациентов с бронхиальной астмой потеря веса доказанно улучшает функцию легких и выраженность симптомов, независимо от изменения гиперреактивности дыхательных путей. [Simard B., Turcotte H., Marceau P. et al. Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery. *Obes Surg* 2004;14:1381-8.] В исследовании, эффектов снижения веса у пациентов с бронхиальной астмой показано, что снижение массы тела на 11% было связано с улучшением ОФВ₁ на 7,6% по сравнению с контрольной группой (p=0,02). [Stenius-Aarniala B., Poussa T., Kvarnstrom J. et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827-32.]

Относительно существующей терапии ХОБЛ или БА у пациентов, нет данных, что терапевтические подходы к ведению заболевания должны быть изменены при наличии у пациента ожирения.

Особенности диагностики и лечения поражения почек при ожирении

Ожирение рассматривается как одна из значимых причин развития ХБП. [Tsuboi, Nobuo et al. The renal pathology of obesity. *Kidney international reports* 2.2(2017):251-260.] Патологический процесс, развивающийся в почках при ожирении, называется гломерулопатией, обусловленной ожирением (ГО) (obesity-related glomerulopathy). [Yang, Shuting et al. Obesity-related glomerulopathy: a latent change in obesity requiring more attention. *Kidney and Blood Pressure Research* 45.4(2020):510-522.] Для ГО характерно значимое (>1,34 раза) увеличение объема клубочка, развитие гломерулярного сегментарного склероза, увеличение мезангия, утончение гломерулярной мембраны с последующим снижением числа функционирующих клубочков и развитием интерстициального фиброза и атрофии канальцев. Ведущим патофизиологическим процессом является гиперфилтрация, развивающаяся на ранних этапах и обусловленная снижением числа функционирующих клубочков. Эти изменения приводят к раннему развитию микроальбуминурии (МАУ) у 40% пациентов с ожирением >2 ст. и альбуминурии у 4% с ожирением ≥3 ст. [Serra A. Et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int.* 2008 73, 947-955.] Изолированная протеинурия является самым частым проявлением ГО. Нефротический уровень протеинурии встречается по разным данным от 10 до 48%, а нефротический синдром с частотой 0-6%. Отсутствие массивной протеинурии у пациентов с ГО и относительно медленную скорость ее прогрессии объясняют особенностями повреждения подоцитов. [Salvatore, Steven P. et al. Kidney disease in patients with obesity: It is not always obesity-related

glomerulopathy alone. *Obesity research & clinical practice* 11.5 (2017): 597-606.] Терминальная почечная недостаточность развивается у $\approx 10\%$ пациентов с выраженным ожирением. Развитие и прогрессирование поражения почек при ожирении реализуется через гормоны и факторы роста, продуцируемые адипоцитами, особенно, относящимися к бурой жировой ткани (лептин, ФНО-альфа, РАП1, эндотелин и АП). В частности, лептин индуцирует продукцию коллагена 1-го типа мезангиальными клетками и потенцирует развитие фиброза, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и вызывает гипертрофию клубочков. ФНО-альфа увеличивает синтез эндотелина 1 в мезангиальных клетках и потенцирует процесс фиброобразования почечной ткани; АП стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток, макрофагальную инфильтрацию тубулоинтерстициальной ткани, развитие в ней воспаления и склероза канальцев; ЭТ1 приводит к развитию стойкого спазма как афферентной, так и эфферентной артерий.

Наиболее значимые изменения в почках развиваются у пациентов, рожденных с низкой массой тела и развившимся в последующем ожирением. Для этих пациентов характерна существенная большая скорость развития протеинурии. [Mu M. et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012.105, 99-113.] Оценка функции почек у пациентов с ожирением важна не только для классификации по стадиям ХБП, но и для расчета дозы препаратов, выводимых преимущественно почками. Не существует формул, выведенных специально для пациентов, страдающих ожирением. Использование формулы *Cockcroft-Gold* может привести к существенному завышению расчетного показателя. Формулы *MDRD* и *СКД-EPI* не требуют учета веса пациента, но также несколько завышают показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Принято считать, что формула *СКД-EPI* более точно отражает истинный уровень СКФ в популяции пациентов с $\text{ИМТ} \leq 40 \text{ кг/м}^2$. [Michels W.M., Grootendorst D.C., Verduijn M., Elliott E.G., Dekker F.W., Krediet RT: Performance of the Cockcroft-Gault, *MDRD*, and new *СКД-EPI* formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 5:1003-1009.] Использование цистатина С сопряжено с трудностями, т.к. его уровень повышен у всех пациентов с ожирением и может нивелировать снижение почечной функции. [Naor N., Fellahi E.J. Potential Contribution of Adipose Tissue to Elevated Serum Cystatin C in Human Obesity. *Obesity* 2009; 17. 2121-2126.] Определение СКФ по цистатину С у пациентов с $\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$ не рекомендовано. Расчет СКФ при $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ остается сложной задачей.

Главной целью лечения ГО является снижение уровня протеинурии и основано на снижении веса (контроль диеты или хирургические методы лечения), блокаде РААС системы.

Влияние снижения веса нехирургическим путем на ГО было изучено в 2-х контролируемых исследованиях и нескольких мета-анализах. [Afshinnia F., Wilt, T.J., Duval, S., Esmaili, A. & Ibrahim, H.N. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010 25, 1173-1183.] Во всех исследованиях установлена прямая корреляционная связь выраженности снижения веса на фоне низкокалорийных диет с выраженностью снижения протеинурии. Через 5 месяцев гипокалорийных диет снижение веса на 4% приводило к 30% снижению уровня протеинурии, при 6-10% снижении веса – снижение протеинурии достигало 60-70%. Достоверных изменений СКФ на этом фоне не отмечено. Хирургическое снижение веса изучался у пациентов с $\text{ИМТ} 44\text{-}53 \text{ кг/м}^2$. На фоне хирургического метода лечения отмечено снижение веса на 11-21 кг/м^2 . При этом отмечено увеличение СКФ и снижение протеинурии. [MacLaughlin H.L. et al. Weight loss, adipokines, and quality of life after sleeve gastrectomy in obese patients with stages 3-4 CKD: a randomized controlled pilot study. *Am. J. Kidney Dis.* 2014 64, 660-663.] Снижение веса любым путем приводит к снижению уровня реабсорбции катионов Na в проксимальных канальцах и способствует контролю АД, снижению активности РААС и снижению уровня реабсорбции H₂O.

Уменьшение микроальбуминурии и протеинурии является главной целью терапии, поскольку изменение экскреции белка с мочой является важным предиктором неблагоприятных почечных и

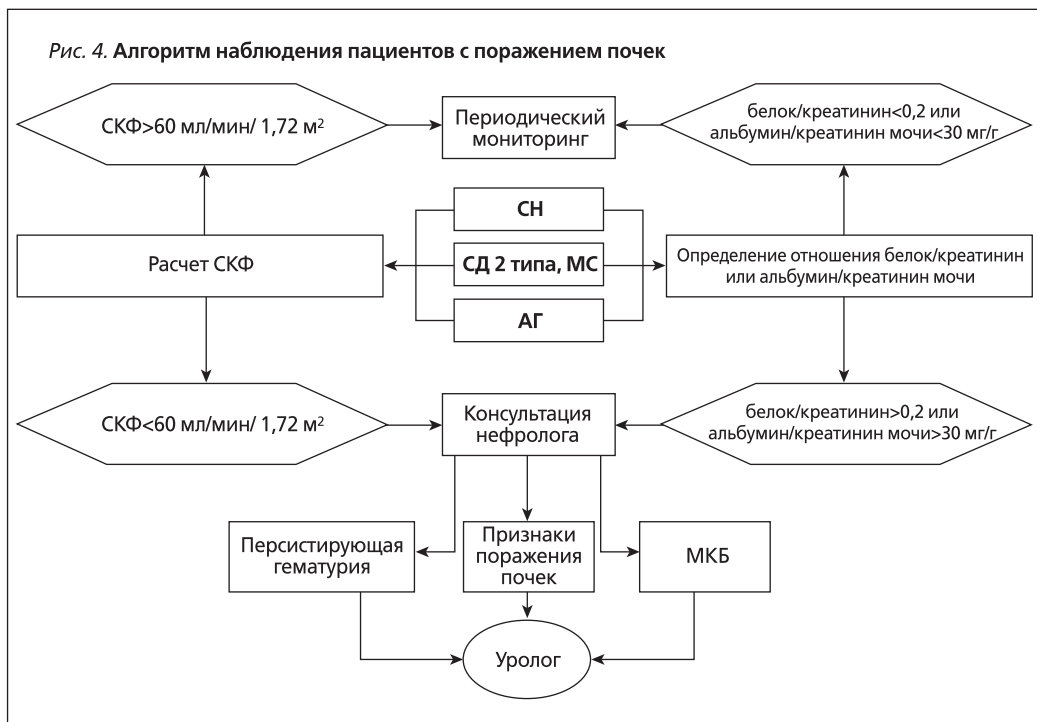
сердечно-сосудистых событий. Установлено, что препараты, снижающие активность РААС, более эффективно уменьшают альбуминурию, чем другие антигипертензивные препараты, вне зависимости от вида нефропатии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *AnnInternMed* 2008;148:30-48.] и эффективно предотвращают первое появление микроальбуминурии.

Для достижения целевого АД при поражении почек у пациентов с ожирением часто требуется комбинированная терапия, и блокаторы РААС непременно должны быть включены в нее. Так, исследование ACCOMPLISH продемонстрировало, что комбинация ингибитора АПФ с антагонистом кальция более эффективно, чем комбинация с тиазидным диуретиком, и предотвращает удвоение уровня креатинина сыворотки и развитие терминальной стадии болезни почек. В исследовании ADVANCE комбинация ингибитора АПФ с диуретиком индапамидом снижала не только риск прогрессирования поражения почек, но и сердечно-сосудистую и общую смертность. При уровне креатинина сыворотки $>1,5$ мг/дл или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² тиазидные диуретики должны быть заменены петлевыми.

Post-hoc анализ исследования REIN показал, что антипротеинурический эффект рамиприла был более выражен у пациентов с ожирением или избыточным весом. Регулярный прием рамиприла приводил к 86% снижению риска развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с ожирением. Всем пациентам, страдающим ожирением, свойственна повышенная активность альдостерона. Снижение активности альдостерона комбинацией иАПФ и блокатора рецепторов минералкортикоидов приводило к большему снижению уровня протеинурии. [Bomback, A.S., Muskala P., Bald E., Chwatko G. & Nowicki, M. Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage. *Clin. Nephrol.* 2009 72, 449-456.] С другой стороны, такая комбинация требует большой осторожности из-за высокого риска развития гиперкалиемии и возможного ухудшения функции почек, что не позволяет рекомендовать такой подход к лечению как рутинный. Эти данные получены в небольших по численности проспективных исследованиях.

Таким образом, контроль уровня АД у пациентов с измененной функцией почек и ожирением требует использования комбинированных препаратов. Препаратами первого выбора являются иАПФ и сартаны, для которых доказана метаболическая нейтральность и нефропротективное действие. Целесообразна комбинация с недигидропиридиновыми антагонистами кальциевых каналов (влияние на эфферентную артерию клубочка) или антагонистами имидазолиновых рецепторов. Комбинация иАПФ и тиазидоподобного диуретика – индапамида приводит к снижению риска прогрессирования патологии почек. Однако тиазидные диуретики могут использоваться только в случаях, когда СКФ >30 мл/мин/1,73 м², а уровень креатинина $<1,5$ мг/дл. При превышении этого уровня необходимо перейти на петлевые диуретики.

- Целевой уровень АД систолического у больных СД 2 типа составляет <140 мм рт. ст.
- Более низкие значения систолического АД (<130 мм рт. ст.) могут рассматриваться у пациентов с явной протеинурией, у которых польза от ренопротективного эффекта превосходит потенциальные риски (фенотип: молодые с высокой протеинурией). Достижение этого уровня АД требует мониторинга уровня СКФ.
- Снижение уровня АД ≤ 120 мм рт.ст. следует рассматривать с учетом исследования SPRINT в индивидуальном порядке на усмотрение лечащего врача при постоянном контроле уровня СКФ.
- При экскреции альбумина ≥ 30 мг/24 часа препаратом выбора является иАПФ или сартаны.
- Комбинация 2-х блокаторов РААС не рекомендована, несмотря на потенциальную эффективность в снижении протеинурии



- При неэффективности ингибиторов РААС антипротеинурический эффект может быть усилен недигидропиридиновыми антагонистами кальция.
- При выявлении МАУ и нормальном уровне АД препаратами выбора являются иАПФ и сартаны. При ХБП с большой осторожностью должны применяться антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокатором РААС, из-за очень высокого риска резкого ухудшения функции почек и развития гиперкалиемии.

Алгоритм наблюдения пациентов с поражением почек представлен на *рис. 4*.

Особенности диагностики и лечения гиперурикемии (ГУ) при ожирении

Распространенность ГУ значительно превосходит частоту суставной формы подагры. Данные о распространенности ГУ среди взрослого населения варьируют от 2% до 20%. В России она составляет 14%-19% среди лиц с повышением АД.

Исследования показали тесную взаимосвязь между увеличением количества жировой ткани и гиперурикемией. [Cigolini M., Targher G., Tonoli M., Manara F., Muggeo M., De Sandre G. Hyperuricaemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:92-6; Takahashi S., Yamamoto T., Tsutsumi Z., Moriwaki Y., Yamakita J., Higashino K. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. *Metabolism.* 1997;46:1162-5; Takahashi S., Yamamoto T., Tsutsumi Z., Moriwaki Y., Hada T. Increased visceral fat accumulation in patients with primary gout. *Adv Exp Med Biol.* 2000;486:131-4; Takahashi S., Moriwaki Y., Tsutsumi Z., Yamakita J., Yamamoto T., Hada T. Increased visceral fat accumulation further aggravates the risks of insulin resistance in gout. *Metabolism.* 2001;50:393-8; Tamba S., Nishizawa H., Funahashi T., Okauchi Y., Ogawa T., Noguchi

M. et al. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese Men. *Int Med.* 2008;47:1175-80.] Кроме того, пациенты с подагрой или ГУ чаще имеют связанные с ожирением сопутствующие заболевания, например АГ, гипертриглицеридемию, нарушения углеводного обмена. [El Din, Usama A.A., Sharaf, Mona M. Salem, and Dina O. Abdulazim «Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review». *Journal of advanced research* 8.5(2017):537-548.]

Поражение почек имеет место у 30–50% пациентов с подагрой и у каждого четвертого из них развивается ХПН. Однозначных данных о частоте поражения почек при изолированной ГУ нет, но известно, что при длительном повышении уровня мочевой кислоты крови >476 мкмоль/л риск развития хронической почечной недостаточности увеличивается в 3–10 раз. Риск развития хронической почечной недостаточности повышен при наличии сопутствующей АГ, протеинурии >1 г/л, ожирении, СД, злоупотреблении алкоголем и в пожилом возрасте. Быстрое прогрессирование азотемии может иметь место при присоединении и частых обострениях хронического пиелонефрита.

Основой ведения пациентов с ГУ является низкопуриновая и низкокалорийная диета в сочетании с обильным щелочным питьем (до 2–3 л/сутки при отсутствии у пациента хронической сердечной и почечной недостаточности). Суточное потребление белков и жиров не должно превышать 1 г/кг соответственно (при наличии хронической почечной недостаточности норма потребления белка составляет 0,6–0,8 г/кг). Пурины пищи составляют примерно 30% выводимого урата. Назначение не содержащей пуринов диеты уменьшает концентрацию урата в плазме только на 10–20% и урикозурию на 200–400 мг/сутки. Однако она способствует коррекции массы тела и уровня фосфатов крови, улучшает показатели липидного обмена и препятствует развитию метаболического ацидоза.

Пациентам надо исключить потребление пищи богатой пуринами – мясо, почки, печень, морепродукты, анчоусы, бобовые, грибы, шпинат, сладости, алкоголь, кофе и чай. Следует избегать посещения бани, голодания. Необходимо помнить о том, что ряд лекарственных препаратов способствует повышению уровня мочевой кислоты (рибоксин, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды, ниацин, циклоспорин, этамбутол).

Аллопуринол снижает продукцию и уровень мочевой кислоты крови, блокируя фермент ксантиноксидазу. Его гипоурикемический эффект сочетается с уменьшением протеинурии, продукции ренина, свободных радикалов. Он также способствует замедлению гломерулосклероза и нефроангиосклероза. Назначение аллопуринола в дозе 300 мг/сутки на протяжении 3 месяцев существенно улучшает показатели пуринового и липидного обмена, а также уменьшает инсулинорезистентность.

В последние годы стало очевидным, что существенный вклад в коррекцию нарушений пуринового обмена могут внести антагонисты рецепторов ангиотензина II (прежде всего лосартан, в меньшей степени валсартан и телмисартан) и статины (аторвастатин, в меньшей степени розувастатин), которые обладает гипоурикемическим эффектом. Среди иАПФ это свойство присуще периндоприлу и рамиприлу. Влияние диуретиков и бета-адренблокаторов, за исключением небиволола, на пуриновый обмен отрицательное.

Алгоритм терапии ГУ и подагры у пациентов с ожирением представлен на *рис. 5* и *рис. 6*.

Какие имеются особенности диагностики и лечения поражений печени при ожирении?

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из ассоциированных с ожирением заболеваний. Наблюдается тревожная тенденция в росте распространенности НАЖБП среди населения России. Так, среди пациентов, обратившихся в первичное звено здравоохранения, у 27,0% была диагностирована НАЖБП, в 2015 г. – у 37%. [Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцен-

Рис. 5. Алгоритм терапии ГУ и подагры у пациентов с ожирением

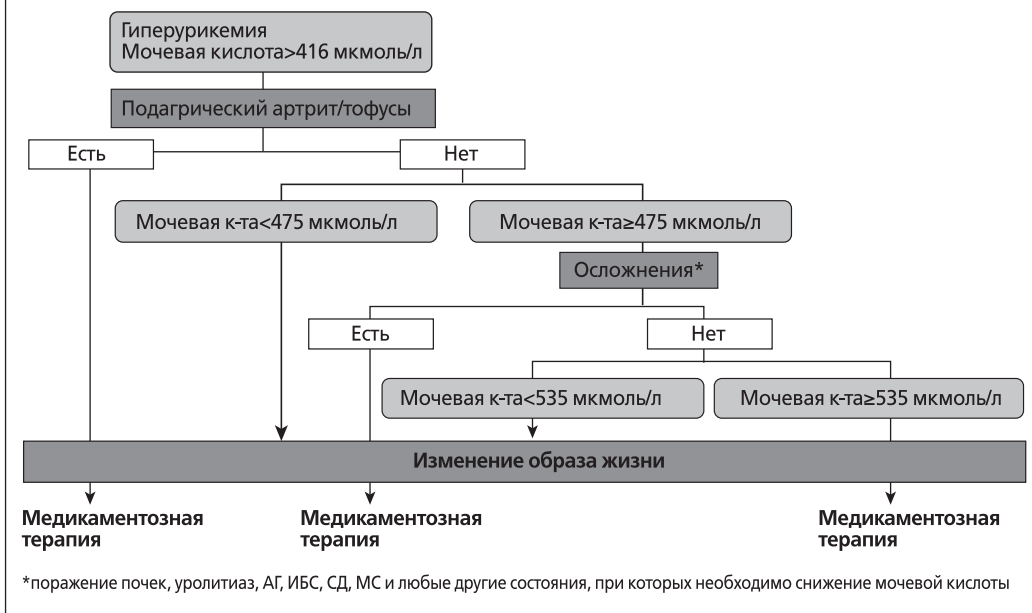
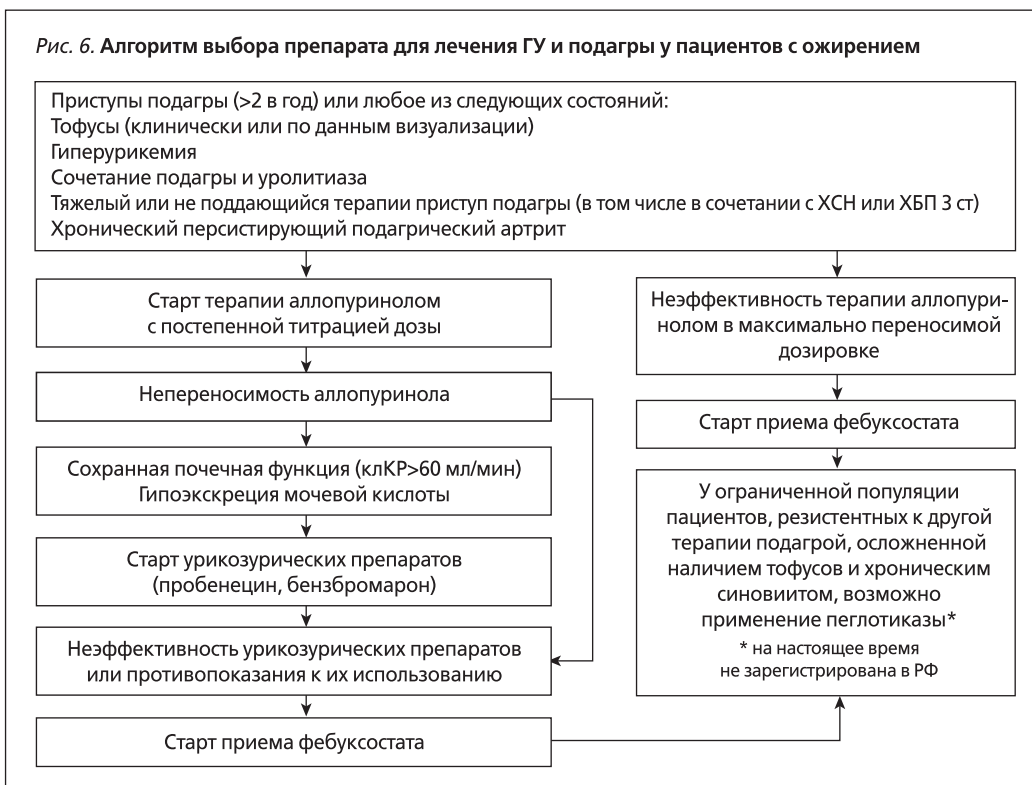


Рис. 6. Алгоритм выбора препарата для лечения ГУ и подагры у пациентов с ожирением



трово́го проспекти́вного исследова́ния-наблюда́ния DIREGL 01903) // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. - 2014. - Т. 24, № 4. - С. 32-8.]

Выделяют три клинко-морфологические формы НАЖБП: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени.

Важным критерием, отличающим НАЖБП от алкогольной болезни печени, служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 граммов – для женщин. [Токтогулова Н.А. Сравнительный анализ и систематический обзор рекомендаций по диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Вестник Авиценны 23.1(2021):107-112.]

НАЖБП – наиболее частая причина хронических заболеваний печени, это главный фактор риска прогрессирования печеночной недостаточности, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы. [Adams L.A., Lymp J.F., Sauver J. St et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2005;129:113-121.] Опасность заболевания в том, что оно развивается бессимптомно в течение длительного периода времени.

В трети случаев (особенно часто у пациентов с ожирением и СД 2 типа) НАЖБП протекает в форме НАСГ. НАЖБП и особенно НАСГ – значительно увеличивают сердечно-сосудистый риск: НАСГ в 5 раз увеличивает смертность от болезней сердца и сосудов и в 6-10 раз увеличивает смертность от болезней печени. [Younossi, Zobair M. «Non-alcoholic fatty liver disease-A global public health perspective». Journal of hepatology 70.3 (2019):531-544.]

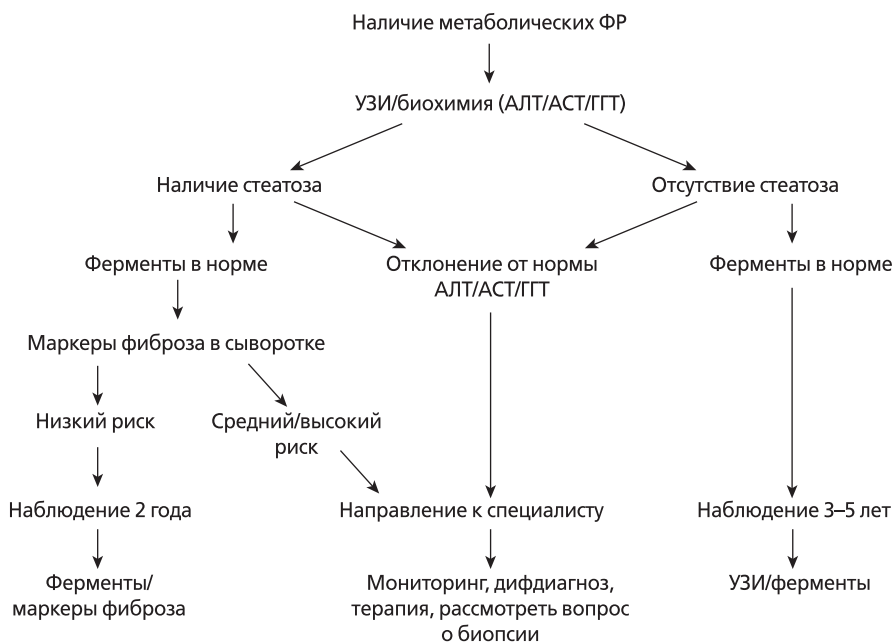
Ведущее звено патогенеза НАЖБП – накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах. Платформой для развития этих процессов служат инсулинорезистентность и изменение активности гормонов, участвующих в жировом обмене (лептина, адипонектина и др.). Кроме этого, большое внимание уделяется жизнедеятельности кишечной микрофлоры, которая опосредованно, через увеличение концентрации липополисахаридов грамотрицательных бактерий в портальной кровотоке, активирует TLR4-рецепторы, следствием чего является запуск воспалительных реакций и фиброгенеза.

Как правило, НАЖБП характеризуется бессимптомным течением и диагностируется случайно при клинко-лабораторном обследовании пациента. В части случаев отмечаются жалобы на чувство тяжести или ноющую боль в правом подреберье, отчетливо не связанные с приемом пищи, повышенную утомляемость. При осмотре определяется увеличение размеров печени, ее тестоватая консистенция. На стадии цирроза печени определяются характерные клинические и лабораторные признаки портальной гипертензии, печеночной недостаточности.

При стеатозе и НАСГ чувствительным методом выявления жировой инфильтрации печени служат УЗИ (определяется гиперэхогенность паренхимы) и компьютерная томография – КТ (снижение плотности паренхимы). На стадии цирроза печени при УЗИ и эндоскопическом исследовании определяются признаки портальной гипертензии.

Для диагностики НАСГ необходимо провести оценку уровня печеночных ферментов. При повышении уровня АСТ, АЛТ, необходимо включить в круг дифференциального диагноза заболевания, которые могут проявляться гиперферментемией. С этой целью целесообразно исследование серологических маркеров вирусных гепатитов (HBsAG, anti-HCV; при выявлении последних – исследование HBV-DNA, HCV-RNA). При подозрении на аутоиммунное повреждение печени следует оценить уровень аутоантител (ANA, ASMA, AMA). Однако нормальные показатели активности трансаминаз не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени. Степень повышения АСТ и АЛТ не является точным показателем тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. У пациентов с ожирением, как правило, уровень АЛТ – более чувствительный маркер развития процесса, чем АСТ и ГГТ. [Farrell G.C., Larter C.Z. Nonalcoholic fatty liver disease:

Рис. 7. Алгоритм обследования пациента с ожирением при подозрении на НАЖБП
 [Blond, Emilie et al. EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: do they lead to over-referral? *Diabetologia* 60.7 (2017): 1218-1222.]



from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112]. Кроме того, у таких пациентов достоверно повышен уровень СРБ по сравнению со здоровыми лицами. [Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-1321.]

С целью неинвазивной оценки стадии фиброза печени используют шкалу NAFLD fibrosis score (онлайн-калькулятор <http://www.naflscore.com>). Значения менее -1,455 позволяют исключить наличие выраженного фиброза; более 0,675 – свидетельствуют в пользу фиброза стадий F3-F4.

Повышение уровня ГГТ в ряде случаев может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Повышение уровня ЩФ наблюдается у трети больных и также обычно не превышает норму более чем в два раза. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное повышение уровня общего билирубина за счет прямой фракции (в 1,5-2 раза).

На сегодняшний день регламентируется обязательный скрининг НАЖБП у лиц с ожирением. Алгоритм обследования пациента с ожирением при подозрении на НАЖБП представлен на *рис. 7*.

Проведение пункционной биопсии печени показано в следующих случаях:

- наличие неинвазивных критериев выраженного фиброза печени по данным NAFLD fibrosis score или эластометрии (плотность ткани печени $>9,3$ кПа с использованием XL-датчика (или $>9,6$ кПа для обычного датчика));
- отсутствие положительной динамики уровня АЛТ, АСТ и ГГТ при адекватном снижении веса и физических нагрузках у пациентов с ожирением;

- болезненность печени при пальпации;
- немотивированная слабость у пациентов с признаками стеатоза печени.

Надо помнить, что диагноз НАЖБП является диагнозом исключения, и помимо инсулинорезистентности к развитию подобных изменений в печени могут приводить другие (т.н. вторичные) причины:

- Алкогольная болезнь печени. Для дифференциального диагноза необходимы тщательный анализ истории заболевания, количества и длительности употребления алкоголя, беседа с родственниками пациента. Могут оказаться полезными тест-анкеты для идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя, исследование содержания углеводно-дефицитного трансферрина в крови, анализ содержания иммуноглобулина А в крови.
- Дефицит α 1-антитрипсина. Необходима оценка фракции α 1-глобулинов в электрофорезе белков сыворотки крови.
- Аутоиммунные болезни печени. Показано исследование аутоантител – ANA, AMA, ASMA в сыворотке крови.
- Лекарственное поражение печени. Необходим тщательный анализ возможной связи появления признаков заболевания печени и предшествующего приема лекарственных средств.
- Наследственный гемохроматоз. Необходим анализ сопутствующих симптомов, исследование содержания сывороточного ферритина и процента насыщения сывороточного трансферрина.
- Острый вирусный гепатит А. При наличии подозрений показано исследование анти-HAV IgM в сыворотке крови.
- Острый и хронический вирусный гепатит В. Показано исследование HBsAg и HBeAg в сыворотке крови.
- Острый и хронический вирусный гепатит С. Показано исследование анти-HCV в сыворотке крови.
- Острый и хронический вирусный гепатит D. При выявлении маркеров инфекции вирусом гепатита В показано исследование анти-HDV и/или HDV-RNA в сыворотке крови.
- Острый вирусный гепатит E. При наличии подозрений показано исследование анти-HEV IgM в сыворотке крови.
- Целиакия (спру). При наличии клинических признаков (нарушений стула и синдрома мальабсорбции) показано исследование антител к эндомиозию и тканевой трансглутаминазе в сыворотке крови.
- Болезнь Вильсона-Коновалова. Пациентам в возрасте до 40 лет с неуточненным заболеванием печени показано исследование уровня сывороточного церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой.

В настоящее время лекарственной терапии НАЖБП/НАСГ, эффективность которой подтверждена в РКИ, не существует: ключом к лечению НАЖБП/НАСГ является модификация образа жизни пациентов. Первоочередными лечебными мерами при НАЖБП является снижение массы тела и обеспечение минимальной аэробной физической нагрузки.

Рекомендуемые диеты должны иметь высокое содержание ненасыщенных жиров и клетчатки, поскольку они уменьшают инсулинорезистентность при НАЖБП. [Musso G., Gambino R., DeMichieli F. et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37(4):909-16.] Снижение веса улучшает чувствительность к инсулину и клиническое течение НАЖБП. [Ma, Jiantao et al. Improved diet quality associates with reduction in liver fat, particularly in individuals with high genetic risk scores for nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 155.1(2018):107-117.] С этой целью при НАЖБП стала чаще использоваться бариатрическая хирургия.

Среди средств медикаментозного воздействия у больных с высокими титрами триглицеридов традиционно применяют препараты полиненасыщенных жирных кислот. Традиционно при НАЖБ широко используют эссенциальные фосфолипиды и урсodeоксихолевую кислоту (УДХК), поскольку фосфатидилхолин играет важнейшую роль в механизме обратного транспорта холестерина, участвуя в формировании липопротеидов, изменяет метаболизм простагландинов и арахидоновой кислоты, ослабляет воспаление в печени, восстанавливает активность S-аденозилметионинсинтетазы, снижает активацию звездчатых клеток и синтез коллагена. Применение высоких доз УДХК (более 28 мг/кг/сут) в течение одного года продемонстрировало отчетливое снижение уровней АЛТ, γ -глутамилтранспептидазы, фибротеста и содержания глюкозы. [Zhang, Wenyue et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 29.4(2020):696-705.] В настоящее время считается, что УДХК необходимо применять в высоких дозах и желателно в составе комбинированной терапии. Препараты УДХК в комплексной терапии НАЖБП в настоящее время показаны исключительно при сопутствующем холестазах, поскольку в многочисленных исследованиях продемонстрировали отсутствие влияния на стеатоз и воспаление.

Терапия метформином не оказывает значимого влияния на гистологию печени при НАЖБП и не рекомендована как метод специфической терапии НАСГ у взрослых. [Leoni, Simona et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World journal of gastroenterology* 24.30(2018):3361.] Однако, по другим данным, применение метформина в у пациентов с НАЖБП ассоциировалось с нормализацией аминотрансфераз и снижением содержания жира в печени. [Jalali, Mohammad et al. The effects of metformin administration on liver enzymes and body composition in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis: An up-to date systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological research* (2020):104799.] Пиоглитазон существенно улучшает показатели стеатоза и воспаления у пациентов с НАЖБП. [Wang, Zeyu et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Response to Pioglitazone in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease with or Without Type 2 Diabetes. Available at SSRN 3728783 (2020).] Мета-анализ отдает предпочтение тиазолидиндионам в лечении НАЖБП по сравнению с метформином. [Said, Adnan, and Ahmed Akhter «Meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis». *Annals of hepatology* 16.4(2017): 538-547.]

Положительный эффект при НАЖБП отмечен при применении орлистата, антагонистов рецепторов ангиотензина II (лосартан, телмисартан) и статинов (аторвастатин: розувастатин), которые замедляют и уменьшают фиброз печени и положительно влияют на биохимические показатели.

Препараты Омега-3, 6, 9 полиненасыщенных жирных кислот показаны только при наличии гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ. Витамин Е в дозе 400 мг/сут улучшает гистологическую картину у пациентов с НАСГ без сопутствующего сахарного диабета и, таким образом, может быть включен в комплексную терапию только данной группы пациентов.

Особенности диагностики и лечения поражения суставов и позвоночника при ожирении

Ожирение является одним из наиболее серьезных факторов риска развития и прогрессирования остеоартрита (ОА). [Malnick S.D., Knobler H. The medical consequences of obesity. *Q J Med* 2006;99:565-579.] В первую очередь это относится к первичному ОА коленных суставов, при котором выявлена четкая зависимость между уровнем ИМТ и риском ОА. Многочисленные исследования (Фреммингемское, Чиндфорское, Балтиморское), а также исследования, проведенные в других странах, продемонстрировали взаимосвязь между ожирением (ИМТ >30) и наличием рентгенографических признаков ОА коленных суставов.

Согласно данным информационного центра Medical Research Council's Epidemiology Resource Centre Southampton University (Англия), риск ОА коленных суставов прогрессивно увеличивается с повышением ИМТ. [Osteoarthritis And Obesity. A report by the Arthritis Research Campaign.] В возрасте 45 лет и старше у людей с ИМТ >30 кг/м² риск развития ОА коленных суставов был в 4 раза выше, а с ИМТ 36 кг/м² и больше в 14 раз выше, чем у людей, имеющих нормальный ИМТ. Ожирение было связано как с симптоматическим ОА, так и с ОА без клинических проявлений, но с рентгенологическими изменениями. Показано, что увеличение массы тела на каждый килограмм увеличивает риск появления рентгенологических признаков ОА коленных и карпометакарпальных суставов. [Courties, Alice, Francis Berenbaum, and Jérémie Sellam. The phenotypic approach to osteoarthritis: a look at metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 86.6(2019):725-730.]

При варусном положении коленного сустава ожирение способствует перенесению оси тяжести тела и выраженному поражению медиальных тибιοфemorальных сочленений. Проспективные исследования [Reijman M., Pols H.A., Bergink A.P. et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip. The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:158-162.] показали, что повышенная масса тела способствует прогрессированию рентгенологических проявлений ОА коленных суставов, при этом влияние высокого ИМТ на заболеваемость ОА выше, чем на прогрессирование ОА. [Berenbaum, Francis et al. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 14.11(2018):674-681.]

Существует ассоциация ожирения не только с риском ОА коленных суставов, но и с поражением суставов кистей, тазобедренных суставов, а также другой патологии скелетно-мышечной системы. Вероятность развития туннельного синдрома кисти у лиц с повышенной массой тела в 2 раза выше, чем у людей со средней массой тела, при этом у женщин туннельный синдром развивался в 3 раза чаще, чем у мужчин. [Becker J., Nora D.B., Gomes I. et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1429-1434.] Также выявлено, что у лиц с ожирением риск развития синдрома сдавливания вращающей манжеты плеча значительно выше, чем в общей популяции. [Wendelboe A.M., Hegmann K.T., Gren L.H. et al. Associations between body-mass index and surgery for rotator cuff tendonitis. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86A:743-747.] В датском исследовании [Leboeuf-Yde C, Kyvik K.O., Bruun N.H. Low back pain and lifestyle. Part II—Obesity. Information from a population-based sample of 29,242 twin subjects. *Spine* 1999;15:779-783.], включившем 29 424 близнецов, установлена взаимосвязь между хронической и рецидивирующей болью в спине и ожирением. Данные литературы, отражающие связь между ожирением и ОА тазобедренных суставов, неоднозначны. Ряд исследователей выявили четкую взаимосвязь между ИМТ и риском ОА тазобедренных суставов, другие — ее не обнаружили. [Francisco, Vera et al. Biomechanics, obesity, and osteoarthritis. The role of adipokines: When the levee breaks. *Journal of Orthopaedic Research*® 36.2(2018):594-604.] Увеличение ИМТ на 5 кг/м² увеличивало риск оперативного вмешательства на крупных суставах на 66% у мужчин и на 35% у женщин.

Жировая ткань не является пассивным накопителем энергии, она представляет собой активный метаболический и эндокринный орган, продуцирующий гормональные и биологически активные вещества. Особого рассмотрения заслуживают лептин и адипонектин, которые воздействуют на хрящевую, костную ткани и на сосудистую стенку. Лептин, резистин и адипонектин обнаружены в синовиальной жидкости пациентов с ОА. Ожирение и ОА связывает порочный круг: ожирение является фактором риска ОА и многих других заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями, а нарушения функции и ограничения нетрудоспособности, как правило, сопровождающие ОА, в свою очередь также приводят к увеличению ИМТ и индуцируют развитие диабета и сердечно-сосудистых болезней. [Oliveira, Marina C., Julia Vullings and Fons AJ van de Loo. Osteoporosis and osteoarthritis are two sides of the same coin paid for obesity. *Nutrition* 70 (2020):110486.]

Согласно рекомендациям, лечение ОА должно проводиться с учетом факторов риска: возраста, коморбидности (ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и т.д.), уровня интенсивности боли и функциональной недостаточности, наличия или отсутствия признаков воспаления, локализации и выраженности структурных изменений. Оптимальное лечение ОА должно включать комбинацию нефармакологических и фармакологических методов лечения. [Bannuru, Raveendhara R. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 27.11(2019):1578-1589.]

Терапия клинических проявлений ОА у больных с ожирением и другими метаболическими заболеваниями (АГ, ИБС и т.д. или их высоким риском) должна быть тщательно продумана врачом. При формировании схемы лечения большое внимание следует уделять немедикаментозным методам лечения – лечебной физкультуре, мероприятиям, направленных на снижение ИМТ, организации режима труда и отдыха. На протяжении всего курса лечения необходим жесткий контроль уровня АД, ЭКГ. В настоящее время все более значимое место в терапии ОА занимают симптоматические препараты с возможным структурно-модифицирующим действием (SYSODOA). К ним относят глюкозамин и хондроитин сульфат, диацериин, препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций и экстракты авокадо и сои. Механизм лечебного действия глюкозамина и хондроитин сульфата при ОА связан с их способностью подавлять катаболические (дегенеративные) и активировать анаболические (восстановительные) процессы в хрящевой ткани, оказывать собственное противовоспалительное и обезболивающее действие. [Bannuru, Raveendhara R. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 27.11(2019):1578-1589.]

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Г.И. Нечаева

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Омск

Аннотация

В настоящее время нарастают отклонения в состоянии здоровья и показатели неудовлетворительного физического развития призывников, лиц молодого возраста. Потребность в углубленном исследовании велика в связи с изменением структуры заболеваемости в сторону увеличения веса наследственной патологии. Требования практики побуждают к всестороннему обследованию лиц, имеющих стигмы патологии соединительной ткани, а также членов их семей.

*Добросовестный врач, прежде чем назначить больному лечение,
должен знать не только болезнь, но и привычки его в здоровом состоянии и свойство тела.*

Цицерон

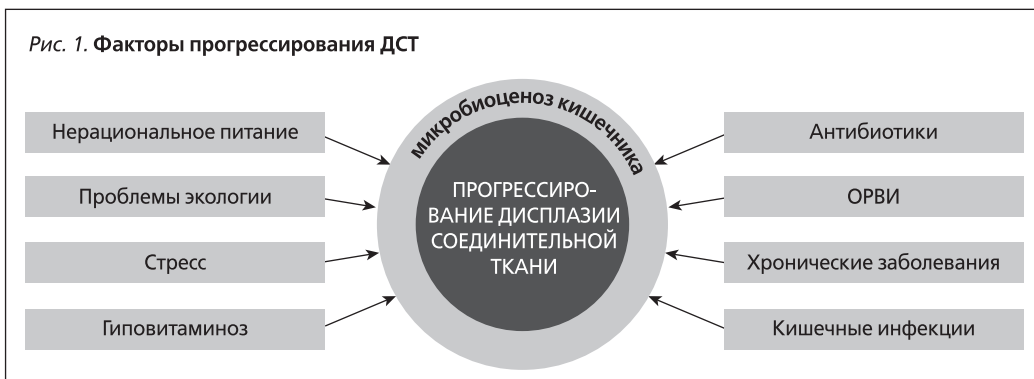
*Человечество погибнет не от ядерной войны, СПИДа или рака,
а от эволюционной соединительно-тканной дезадаптации.*

А.А. Алексеев

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогрессивное течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [1-3].

В основе развития дисплазий соединительной ткани лежат мутации генов, ответственных за синтез/катаболизм структурных белков соединительной ткани или ферментов, участвующих в этих процессах [1-3]. Генетический дефект может проявляться в любом возрасте в соответствии с временными закономерностями генной экспрессии. Реализация генетических детерминант в случае НДСТ (несиндромных форм дисплазии соединительной ткани, неспецифических нарушений соединительной ткани) в наибольшей степени определяется внешними условиями, в отличие от ННСТ [1-4].

Рис. 1. Факторы прогрессирования ДСТ



В медицинской среде достаточно информации по синдромным формам наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) с установленным генным дефектом, известным типом наследования и, как правило, с выраженной и четко очерченной симптоматикой [4]. Встречаемость моногенных генетических заболеваний, как и положено генетическим болезням, редкая (несовершенный остеогенез 1:10000, синдром Элерса-Данлоса 1:100000, синдром Марфана 1:25000-68000 и т.д.).

Недифференцированные формы ДСТ (НДСТ) возникают в результате большого числа генных мутаций в различных сочетаниях и воздействия разнообразных факторов внешней среды. Клинические проявления НДСТ не укладываются ни в одну из известных наследственных болезней, хотя могут их напоминать (марфаноидный, элерсоподобный, МАС-подобный фенотип). Встречаются часто – 1:5 [1-3].

Фундаментом соединительной ткани является магний [1-3]. Магний повышает стабилизацию тРНК, ведет к ускорению синтеза белков соединительной ткани, в том числе эластина и коллагена. Понижает активность лизилоксидазы и активности трансглутаминазы, что ведет к нормализации поперечной сшивки коллагеновых волокон. Понижает секрецию (активность) металлопротеиназ, таким образом замедляя деградацию белков соединительной ткани [1]. У пациентов с НДСТ отмечается понижение содержания магния в сыворотке крови и ротовой жидкости (*табл. 1*) [5]. Более низкое содержание магния не только способствует формированию диспластических изменений в организме, но и ассоциируется с повышенной смертностью населения [6, 7].

Прежде чем выделить пациентов с НДСТ, необходимо вспомнить клинические проявления наследственных нарушений соединительной ткани.

Синдром Марфана. Диагностика синдрома Марфана (СМ) сегодня основана на Гентских критериях (De Paere A. et al., 1996) и пересмотре Гентских критериев в 2010 году (J. Med. Genet. 2010; 476-485). Требования к диагностике синдрома Марфана различаются в зависимости от данных наследственного анамнеза. Если семейный или наследственный анамнез не отягощен, синдром устанавливается в следующих случаях: при наличии подтвержденного расширения корня аорты и эктопии хрусталика; при наличии расширения корня аорты и подтвержденной мутации гена FBN1; при наличии эктопии хрусталика без вовлечения корня аорты с подтверждением мутации в гене FBN1; при сочетании расширения аорты и признаков системного вовлечения соединительной ткани в сумме ≥ 7 баллов (симптом запястья и большого пальца (3), симптом запястья или большого пальца (1), килевидная деформация грудной клетки (2), воронкообразная деформация грудной клетки или асимметрия грудной клетки (1), вальгусная деформация стопы (2), плоскостопие (1), пневмоторакс (2), эктазия твердой мозговой оболочки (2), протрузия тазобедренного сустава (2), уменьшенное соотношение верхнего сегмента к нижнему + увеличенное соотношение размаха рук к росту + нетяжелая степень сколиоза (1), сколиоз или торако-люмбальный кифоз (1), недоразгибание локтевого сустава (1), лицевые признаки (от 3/5), долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей (1), кожные стрии (1), миопия больше 3 диоптрий (1), пролапс митрального клапана (любой вид) (1)).

Синдром Элерса-Данло. Диагностика синдрома Элерса-Данло (СЭД) сегодня основана на принятой клинической классификации синдрома Элерса-Данло 2017 года. Выделяют: 1) классический тип, аутосомно-доминантного типа наследования (гиперрастяжимость кожи, атрофические рубцы, генерализованная гипермобильность суставов); 2) классически-подобный тип, аутосомно-рецессивное наследование (гиперрастяжимость, бархатистость, атрофические рубцы кожи. Генерализованная

Таблица 1. Содержание магния в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с НДСТ

Концентрация (мкмоль/л)	Пациенты с ДСТ (n=700)	Группа контроля (n=300)	p
Сыворотка крови	858,41	911,34	p>0,05
Ротовая жидкость	518,83	789,27	p<0,01

гипермобильность суставов с вывихами или без них (легко травмируемая кожа/спонтанные экхимозы); 3) клапанно-сердечный тип аутосомно-рецессивного наследования (прогрессирующее нарушение аортального, митрального клапанов, повышенная эластичность кожи, истончение, атрофические рубцы, легкость образования синяков, генерализованная или ограниченная гипермобильность суставов); 4) сосудистый тип, аутосомно-доминантное наследование (наследственный анамнез по сосудистому типу, разрыв аорты в молодом возрасте, спонтанная перфорация сигмовидной кишки в отсутствии дивертикулов или другой патологии, спонтанный разрыв матки, промежности, формирование каротидно-кавернозного соустья в отсутствии травмы); 5) гипермобильный тип, аутосомно-доминантное наследование (генерализованная гипермобильность суставов, пять признаков системного вовлечения соединительной ткани, либо один или более признаков в сочетании с отягощенным семейным анамнезом, мышечно-скелетные осложнения [1]); 6) артрохалазийный тип, аутосомно-доминантное наследование (врожденный двусторонний вывих бедра, тяжелая гипермобильность суставов с множественными вывихами и подвывихами, гиперрастяжимость кожи); 7) дерматоспараксисный тип, аутосомно-рецессивное наследование (чрезвычайная хрупкость кожи с врожденными или приобретенными разрывами, избыточно-слабая кожа со складками на запястьях и щиколотках, морщинистые ладони, выраженная синячковость с подкожными гематомами и кровоизлияниями, пупочная грыжа, задержка роста, короткие руки и ноги, перинатальные осложнения из-за хрупкости соединительной ткани); 8) кифо-сколиотический тип, аутосомно-рецессивное наследование (врожденная мышечная гипотония, врожденный или ранний кифосколиоз, гипермобильность суставов с нестабильностью, подвывихами плечевых, тазобедренных, коленных); 9) синдром хрупкой роговицы аутосомно-рецессивное наследование (тонкая роговица с или без разрыва, раннее начало прогрессирующего кератоконуса, ранний дебют прогрессирующего кератоглобула, синие склеры); 10) спондилодиспластический тип, аутосомно-рецессивное наследование (прогрессирующая задержка физического развития, тяжелая врожденная мышечная гипотония, переразгибание конечностей); 11) мышечно-контрактурный тип, аутосомно-рецессивное наследование (врожденные множественные контрактуры, приводяще-сгибательная и/или эквиноварусная деформация стоп, характерные черепно-лицевые особенности, гиперэластичность кожи, легкая травмируемость, хрупкость, атрофические рубцы, морщинистые ладони); 12) миопатический тип, аутосомно-доминантное наследование (врожденная мышечная гипотония и/или атрофия, улучшающаяся с возрастом, проксимальные суставные контрактуры (колено, бедро, локоть), гипермобильность периферических суставов); 13) периодонтальный (зубной) тип, аутосомно-доминантное наследование (тяжелый периодонтит с ранним началом, слабость закрепления зубов в деснах, бляшки на передней поверхности голени, аналогичная клиническая симптоматика у родственника первой степени родства).

Признаки системного вовлечения соединительной ткани для диагностики гипермобильного типа синдрома Элерса-Данло: 1) мягкая или бархатистая кожа; 2) легкая гиперрастяжимость кожи; 3) стрии в паху, на бедрах, груди и/или животе у подростков без предыдущего значительного увеличения или потери массы тела; 4) двусторонние пьезогенные папулы; 5) повторные или множественные абдоминальные грыжа/грыжи (пупочная, паховая, бедренная); 6) атрофические рубцы как минимум в двух регионах без формирования рубцов по типу папиросной бумаги; 7) тазовый, ректальный и/или маточный пролапс у детей; 8) скученность роста зубов и высокое или узкое небо; 9) арахнодактилия, положительный признак запястья (Штейнберга) с обеих сторон; положительный признак большого пальца (Уолкера) с обеих сторон; 10) соотношение размаха рук к длине тела $>1,05$; 11) пролапс митрального клапана, основанный на строгих эхокардиографических критериях; 12) дилатация корня аорты более 2STD по Z-критерию.

Мышечно-скелетные осложнения гипермобильного типа синдрома Элерса-Данло: 1) боль в двух и более конечностях, повторяющаяся ежедневно в течение как минимум 3 месяцев; 2) хроническая распространенная боль в течение 3 месяцев; 3) повторные суставные вывихи и нестабильность, не

связанные с травмой: а) три и более атравматических вывиха в одном суставе или два и более вывиха в двух разных суставах в разное время; б) медицинское подтверждение нестабильности суставов в двух различных областях, не связанных с травмой.

Синдром Стиклера. Наследственная артроофтальмопатия. Это мультисистемное заболевание с поражением глаз, краниофасциальными дефектами и вовлечением по крайней мере еще одной системы органов. Типичными находками могут быть: высокая миопия, дегенерация стекловидного тела и сетчатки, отслойка сетчатки, глухота; артропатия; умеренная (изредка проявляется на первых годах жизни) спондило-эпифизарная дисплазия; гипермобильность суставов; гипоплазия средней части лица; микрогнатия; аркообразное нёбо, пролапс митрального клапана.

Синдром Шпринтзена-Гольберга. Вместе со скелетными аномалиями, напоминающими синдром Марфана, пациенты страдают краниосиностомозом и задержкой умственного развития. Может иметь место дилатация аорты.

Несовершенный остеогенез. Несовершенный остеогенез – группа наследственных патологических состояний, характеризующихся недоразвитием костной ткани, склонностью к патологическим переломам, иногда голубым цветом склер и отосклерозом. Выделяют врожденную форму (дети рождаются мертвыми или погибают в первые недели жизни, имеют укороченные и деформированные конечности с множественными переломами) и позднюю, которая манифестирует в постнатальном периоде (несовершенный остеогенез Лобштейна, синдром Лобштейна, синдром Лобштейна-Экмана, несовершенный замедленный остеогенез). Заболевание наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу, но существует и аутосомно-рецессивная форма. Частота 1:40000-60000. В основе патогенеза лежат мутации генов синтеза коллагена костной ткани – COL1A1 (не менее 50 вариантов), COL1A2 (около 30 вариантов мутаций). Эти изменения приводят к нарушению структуры коллагена – уменьшению поперечных сшивок, увеличению пролина и др.

Клинические проявления НДСТ определяются ведущим клиническим синдромом, затрагивающим ту или иную систему организма. На основании обследования 547 пациентов в возрасте 18-45 лет (мужчин n=331, женщин n=216), имеющих признаки ДСТ, установлена частота (рис. 2) и полисистемность вовлечения систем и органов в диспластический процесс [1-3].



При этом в 87% (n=475) одновременно вовлекается 2-4 системы: 2 системы – 32% (n=176), 3 системы – 36% (n=196), 4 системы – 19% (n=103). Реже вовлекается 6 или 7 систем и органов (0,91% n=5 и 0,18% n=1). Практически во всех случаях имеются изменения костно-мышечной системы (рис. 3). Как правило, у абсолютного большинства пациентов с НДСТ в возрасте старше 35 лет основную проблему составляют осложнения клинических синдромов, определяющие инвалидизацию пациентов и летальные потери в группе [3, 8].

Классификацию болезней определяют как систему рубрик, в которую внесены отдельные патологические состояния. На сегодняшний день в практической работе врача используется Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [9]. Каждый синдром, клиническое проявление шифруется

кодом по причине обращения пациента. НДСТ (М 35.8. Другие уточненные системные поражения соединительной ткани) указывается как фоновое заболевание [3, 10]. ННСТ имеют свой собственный код в МКБ-10. При выявлении макро- и микроэлементов, гиповитаминозов, также необходимо указать коды МКБ 10 (Е61.2 – «Недостаточность магния» и т.п.) [9].

Пример постановки диагноза.

1. Причина обращения: Нозологическая единица, порок или аномалия развития органов или систем, диспластический синдром.
2. ДСТ как фоновое заболевание М 35.8. Сопутствующие диспластические проявления органов и/или систем, ассоциацию аномалии развития.

Диагноз: Пароксизмальная фибрилляция предсердий. Суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия. Миграция водителя ритма по предсердиям. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Синдром укороченного PQ. Фоновое заболевание: Дисплазия соединительной ткани (М 35.8). ПМК без регургитации, ассоциированный с аномальными хордами левого желудочка. Долихостеномелия. Килевидная деформация грудной клетки 2 степени. Кифосколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника 2 степени. Гастроптоз. Нефроптоз. Вегето-сосудистая дистония. Гипервентиляционный синдром. Осложнения: Сердечная недостаточность 1, ФК 2.

Особенностью субъективного статуса пациентов с НДСТ является наличие жалоб астенического характера: повышенная утомляемость, общая слабость, быстрая истощаемость, снижение работоспособности, нарушение сна. Пациенты с НДСТ часто характеризуются тревожностью, мнительностью, сниженной стрессоустойчивостью и социальной адаптацией.

Подробный респрос с посистемным уточнением рекомендован всем пациентам с НДСТ, поскольку позволяет своевременно выявить диспластикозависимую и ассоциированную, коморбидную патологию [1-3].

При наличии частых вегетативных расстройств (91%) у пациентов с ДСТ в 56% определяется симпатикотония. При этом определяются невротические расстройства (большая выраженность расстройств по шкале тревоги, шкале вегетативных нарушений, большой уровень невротизаций по шкале невротической депрессии). За последнее время установлены тесные корреляционные связи между вегетативной нервной системой, наличием депрессивных расстройств и различными нарушениями ритма, а также смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную смерть. С возрастом отмечается увеличение субъективной симптоматики [1-3, 11].

При сборе анамнеза у всех пациентов с целью подтверждения диагноза НДСТ рекомендуется учитывать: возраст появления того или иного клинического проявления НДСТ, наследственную отягощенность – наличие клинических проявлений НДСТ у родственников первой линии родства, а также наследственную отягощенность по наследственным нарушениям соединительной ткани, наследственную отягощенность по случаям ранней или внезапной смерти, наличие ассоциированных аномалий и пороков развития, выраженные проявления клапанного, аритмического, сосудистого синдромов, реанимационные мероприятия или интенсивную терапию в анамнезе, хронические воспалительные заболевания, курение, нерациональное питание, низкую физическую активность. На сегодняшний день выделено 28 клинических синдромов при НДСТ (табл. 2) [3, 12, 13].

Рис. 3. Внешние фенотипические проявления у пациентов с ДСТ



Таблица 2. Календарь формирования клинических синдромов при НДСТ

Синдром при НДСТ	Время проявления
Расстройства вегетативной нервной системы	Начинает формироваться одним из самых первых, в раннем детском возрасте
Бронхолегочный синдром	От рождения с максимальным проявлением в подростковом и молодом возрасте
Синдром иммунологических нарушений	С раннего детского возраста с максимальным проявлением в подростковый период
Косметический синдром	С рождения до окончания роста
Тромбгеморрагический синдром	С раннего детского возраста – чаще кровоточивость, однако, воздействие стрессорных факторов (операция, беременность, авиаперелет и др.) повышает вероятность возникновения тромбогенных событий
Синдром метаболических нарушений в миокарде	Формируется в широком возрастном диапазоне с 3-х лет
Клапанный синдром	Начинает формироваться в детском возрасте (4-5 лет), наиболее часто проявляется в 12-25 лет с последующим снижением по частоте выявления
Аритмический синдром	Проявляется с 5-6-летнего возраста, максимально прогрессируя в подростковый период, нарастая по частоте параллельно формированию клапанного синдрома, метаболической кардиомиопатии и повышению давления по МКК
Синдром синкопальных состояний	Начиная с раннего детского возраста
Торako-диафрагмальный синдром	Начало формирования – 5-6 лет, отчетливые проявления – возраст 10-12 лет, максимальная выраженность – 14-35 лет
Вертеброгенный синдром	Развивается параллельно с торako-диафрагмальным синдромом и синдромом гипермобильности суставов
Синдром патологии стопы	Начинает формироваться одним из самых первых, в раннем детском возрасте
Синдром патологии органа зрения	У большинства обследованных появляется в 5-6-летнем возрасте, прогрессируя в школьные годы (7-15 лет)
Астенический синдром	Выявляется в дошкольном и особенно ярко – в школьном, подростковом и молодом возрасте
Синдром торako-диафрагмального сердца	Формирование торako-диафрагмального сердца происходит вслед за манифестацией и прогрессированием деформации грудной клетки и позвоночника, на фоне клапанного, сосудистого и легочного синдромов
Синдром хронической артериальной гипотонии	Чаще всего выявляется в подростковом возрасте, нередко ассоциирован с астеническим синдромом и расстройствами вегетативной нервной системы
Синдром артериальной гипертонии	Чаще всего ассоциирован с вертеброгенным, сосудистым синдромами, синдромом патологии мочевого выделительной системы
Сосудистый синдром	Манифестирует в 8-9 лет, подростковом и молодом возрасте, прогрессируя в дальнейшем. Достоверное влияние возраста больных – в диапазонах 14-20 лет, 21-30 лет, 31-35 лет
Синдром патологии пищеварительной системы	Детский возраст
Синдром патологии мочевого выделительной системы	Детский возраст
Синдром репродуктивных нарушений	Подростковый, молодой, репродуктивный возраст
Синдром анемии	Чаще всего в период полового созревания, чаще у лиц женского пола
Психические расстройства и расстройства поведения	Наиболее часто – подростковый и молодой возраст
Синдром внезапной смерти	Подростковый и молодой возраст
Синдром гипермобильности суставов	В возрасте 13-14 лет, к 25-30 годам распространенность снижается в 3-5 раз
Синдром остеопатии	В молодом возрасте, параллельно формированию гипотрофии, гипермобильного синдрома
Синдром диспластической полиневропатии	Молодой возраст
Синдром протрузии и релаксации тазового дна	Развитие пролапса гениталий в ближайшие 3-5 лет после неосложненных родов, прогрессивное течение

Критическим периодом проявлений НДСТ является подростковый возраст, когда объем соединительной ткани увеличивается пропорционально росту и развитию организма. Средний прирост признаков НДСТ от дошкольного возраста к подростковому (максимальное накопление соединительной ткани в организме) составляет 319,91%, от подросткового к молодому – 20,81%. Возраст обнаружения симптомов НДСТ и их выраженность тесно связаны между собой: чем раньше регистрируются признаки НДСТ, тем более выраженными с возрастом становятся ее проявления, приводя в некоторых случаях к ранней инвалидности [3, 8]. Постоянное наблюдение за пациентами позволяет зафиксировать вновь появившиеся симптомы/синдромы и при полном наборе признаков для конкретного наследственного заболевания перевести в группу ННСТ.

В зависимости от вовлечения в диспластический процесс органов и систем фенотипические проявления НДСТ делятся на группы (табл. 3).

Таблица 3. Основные группы фенотипических проявлений НДСТ

<p>1. Костно-суставные диспластикозависимые изменения</p> <p>Долихостеномелия: отношение верхнего сегмента туловища (до симфеза) к нижнему <0,86, размах рук/рост $\geq 1,05$, отношение длина стопы/рост > 15%, отношение длина кисти/рост > 11%</p> <p>Арахнодактилия (паучьи пальцы)</p> <p>Симптомы запястья и большого пальца</p> <p>Килевидная деформация грудной клетки</p> <p>Воронкообразная деформация грудной клетки</p> <p>Сколиотическая деформация позвоночника. Кифоз</p> <p>Кифосколиоз</p> <p>Синдром «прямой спины»</p> <p>Протрузия вертлужной впадины</p> <p>Ограничение выпрямления локтя до 170 градусов и менее</p> <p>Деформации черепа (долихоцефалия, энтофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия)</p> <p>«Арковидное» нёбо</p> <p>Искривление носовой перегородки</p> <p>Нарушение роста и скученность зубов</p> <p>Гипермобильность суставов</p> <p>Подвывихи и вывихи, повторяющиеся в одном или более чем в одном суставе</p> <p>Медиальное смещение медиальной лодыжки</p> <p>Плоскостопие. Hallus valgus</p> <p>Спондилолистез</p> <p>Спондилез</p> <p>Остеопатии. Ранний остеопороз</p>
<p>2. Диспластикозависимые изменения кожи и мышц</p> <p>Тонкая, легкоранимая, вялая, сухая, растяжимая (более 3 см) кожа</p> <p>Атрофические стрии</p> <p>Заживление в виде широких атрофических рубцов по типу «папиросной бумаги»</p> <p>Келлоидные рубцы</p> <p>Маллюскоидные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтей и колен</p> <p>При проведении проб щипка, жгута и манжетки появление кровоподтеков, экхимозов, петехий</p> <p>Ломкость костей</p> <p>Мышечная гипотония</p> <p>Гипотрофия мышц</p> <p>Грыжи и пролапсы органов малого таза и/или послеоперационные грыжи. Диафрагмальная грыжа</p>

3. Диспластикозависимые изменения сердечно-сосудистой системы

Пролапсы клапанов

Миксоматозная дегенерация клапанных структур

Дилатация фиброзных колец

Пролабирование межжелудочковой перегородки

Аневризма межпредсердной перегородки

Расширение корня аорты

Расширение ствола легочной артерии в возрасте до 40 лет при отсутствии периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины

Расширение или расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет

Аневризмы, снижение диаметра и повышенная извитость артериальных сосудов

Диссекция или разрыв сосуда с кровоизлиянием во внутренние органы в молодом возрасте

Структурные изменения абдоминальной сосудистой системы

Хроническая гипотензия

Артериальная гипертензия

Варикозная болезнь вен нижних конечностей, вульвы, малого таза в молодом возрасте

Варикоцеле

4. Диспластикозависимые изменения органа зрения

Миопия

Плоская роговица

Увеличение длины оси глазного яблока

Подвывих (вывих) хрусталика

Гипопластическая радужная оболочка или гипопластическая мерцательная мышца, вызывающая миоз «Голубые склеры»

5. Диспластикозависимые изменения бронхолегочной системы

Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов)

Апикальные буллы

Спонтанный пневмоторакс

6. Диспластикозависимые изменения мочевых путей

Нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы, рефлюксы мочевого пузыря

7. Диспластикозависимые изменения ЖКТ

Несостоятельность жомов ЖКТ (кардии желудка, баугиниевой заслонки), моторно-тонические нарушения (рефлюксы)

Нарушения фиксации органов (гастроптоз, колоноптоз, птоз желчного пузыря)

Изменения размеров и длины полых органов (удлинненный желчный пузырь, перегибы желчного пузыря, мегаколон, долихосигма и др.)

Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника

8. Диспластикозависимые изменения системы крови

Тромбоцитопатии, коагулопатии, гемоглобинопатии

9. Диспластикозависимые изменения нервной системы

Расстройства вегетативной нервной системы. Диспластическая полиневропатия

10. Психические расстройства и расстройства поведения при ДСТ

Невротические расстройства, депрессии, тревожность, ипохондрия, обсессивно-фобические расстройства, нервная анорексия. Соматоформные расстройства. Неврастения

Важно помнить, что любой из перечисленных признаков может быть, как изолированным дефектом развития соединительной ткани, который диагностирован на сегодняшний день (*locus minoris resistencia*), так и выступать проявлением системной патологии [1-3].

Профессором В.М. Яковлевым и его учениками для верификации диагноза ДСТ и определения «диагностического вклада» каждого выявленного признака (табл. 4, 5) [1-3, 13] было предложено трактовать клинические проявления пациентов с использованием процедуры последовательного распознавания Вальда.

При суммировании диагностических коэффициентов и достижении диагностического порога +17, следует сделать заключение о наличии у пациента НДСТ. При достижении диагностического порога +21-23 – можно прогнозировать благоприятное течение НДСТ. Достижение порога более

Таблица 4. Диагностический коэффициент и коэффициент информативности признаков НДСТ

№ п/п	Признак НДСТ	Диагностический коэффициент	Коэффициент информативности
1	Долихостеномелия	4,98	0,298
2	Арахнодактилия, МИ=8, 1-8,5	4,42	0,220
3	Астеническая грудная клетка	3,99	0,467
4	Килевидная деформация грудной клетки II-III степени	15,17	2,685
5	Воронкообразная деформация грудной клетки I степени	7,08	0,484
6	Воронкообразная деформация грудной клетки II-III степени	9,28	1,960
7	Сколиоз позвоночника II-III	8,97	0,685
8	Синдром «прямой спины»	10,15	1,080
9	Гиперкифоз грудного отдела позвоночника	8,97	0,685
10	Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника	7,14	0,331
11	Поперечное плоскостопие	6,42	1,933
12	Продольное плоскостопие	5,16	0,458
13	Полая стопа	5,56	0,322
14	Гипотрофия мышц	6,42	0,967
15	Гипотония мышц	3,75	0,315
16	Нарушения рефракции	2,89	0,333
17	Расширение пупочного кольца	5,70	0,344
18	Вентральные грыжи	9,55	0,424
19	Диастаз прямых мышц живота	3,51	0,340
20	Гипермобильность суставов	10,15	1,080
21	Вывихи в суставах	5,75	0,263
22	Индекс Варги меньше 1,5	4,74	0,678
23	Индекс Варги в диапазоне 1,5-1,7	3,29	0,475
24	X-образное искривление конечностей	5,56	0,083
25	O-образное искривление конечностей	2,55	0,026
26	Неправильный прикус	3,42	0,205
27	Готическое нёбо	4,30	0,122
28	«Мятые» ушные раковины	6,53	0,127
29	Голубые склеры	5,56	0,083
30	Тонкая, просвечивающая кожа	4,57	0,520
31	Дряблая, вялая кожа	5,91	0,287
32	Гиперрастяжимая кожа	10,33	0,563
33	Атрофические стрии на коже	4,31	0,245
34	Заживление кожи в виде папиросной бумаги	6,68	0,406
35	Варикозное расширение вен нижних конечностей	5,83	0,680

Таблица 5. Информативность органных признаков ов НДСТ

№ п/п	Признак НДСТ	Диагностический коэффициент	Коэффициент информативности
1	Пролапс митрального клапана	9,18	1,860
2	Миопия	6,48	1,120
3	Отслойка сетчатки	9,86	0,952
4	Трахеобронхиальная дискинезия	6,76	1,093
5	Расширение корня аорты	9,53	0,913
6	Спонтанный пневмоторакс	5,63	0,906
7	Астигматизм	7,04	0,638
8	Нефроптоз, птозы органов	7,67	0,207
9	Пролапс трикуспидального клапана	3,53	0,025
10	Расширение легочной артерии	1,31	0,003

+23 – свидетельствует о возможных осложнениях диспластических изменений, неблагоприятном прогнозе по инвалидизации пациентов и продолжительности их жизни [2].

Всем пациентам обязательно проведение лабораторного исследования (общий анализ крови и общий анализ мочи; биохимический анализ крови (в том числе показатели белкового, жирового, углеводного обменов; содержание микро- и макроэлементов)), исследование предсердного натрий-уретического пептида, коагулограммы для выявления коморбидной патологии и оценки выраженности диспластического процесса [1-3, 14, 15].

Рекомендуется определение диагностических маркеров НДСТ, в частности – гидроксипролина (ГОП), с целью определения прогноза течения диспластического процесса, как самостоятельно-го состояния, так и влияния нарушения обмена веществ на течение ассоциированной патологии [3, 16]. Наиболее важными показателями/маркерами при распаде коллагена в тканях являются гидроксипролины, содержание которых исследуют в биологических жидкостях (кровь, моча и др.). Снижение концентрации ГОП в крови в 2 раза и более следует рассматривать как показатель угнетения процесса распада коллагена в соединительной ткани. Увеличение отношения концентрации ГОП к свободному ОП свидетельствует о нарушении фибриллогенеза в поврежденных тканях. Наиболее перспективно исследовать ГОП крови и мочи в качестве скрининг-диагностики, контроля терапии [16].

Для уточнения диспластикозависимой и ассоциированной патологии сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта рекомендуется проведение следующих инструментальных методов исследования: ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), холтер-ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма, пульсоксиметрия, офтальмоскопия и скиаскопия, ультразвуковое исследование брюшной полости [1-3, 17]. При выявлении клинического синдрома НДСТ, с целью уточнения патологии вовлеченных органов и систем, рекомендовано проведение дополнительных методов исследования: магнитно-резонансная томография, ультразвуковая доплерография сосудов: нижних конечностей, крупных сосудов висцеральных органов, экстра- и интракраниальных сегментов церебральных артерий, суточное мониторирование АД, велоэргометрия, стресс-ЭхоКГ, коронарография, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, спирометрия и проба с бронхолитиком, фибробронхоскопия, фиброгастроудоденоскопия, фиброколоноскопия [1-3, 12, 14].

Всем пациентам с признаками НДСТ рекомендуется исключить расширение корня аорты с помощью недавно опубликованного отечественного способа, разработанного на условно здоровой популяции, не включавшей лиц с любой формой НДСТ и их родственников [3, 17]. Расчет должного диаметра корня аорты проводится согласно следующей формуле:

$ДДКА = 1,925 + 0,009 \times \text{возраст} + 0,574 \times \text{ППТ} - 0,193 \times \text{пол}$ (1 или 2),

где ДДКА – должный диаметр корня аорты (см);
возраст – возраст пациента (годы);

ППТ – площадь поверхности тела (м²), рассчитанная по формуле Дюбуа и Дюбуа;

пол – пол пациента: 1 для мужчин, 2 для женщин;

при этом за нормальный диаметр корня аорты принимают любое цифровое значение, находящееся в пределах $\pm 0,44$ см от рассчитанного ДДКА [17].

Морфологическая диагностика применима, в первую очередь, в педиатрии с целью раннего выявления диспластикозависимых изменений органов и систем у детей, что позволяет своевременно профилактировать патологию сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем. С этой целью используется микроскопическое исследование выпавших молочных зубов, реже – экстрагированных зубов у взрослых [3, 18, 19].

Кроме того, возможно морфологическое исследование биоптатов плоских и трубчатых костей, полученных в результате оперативных вмешательств по поводу травм, переломов, коррекции деформаций грудной клетки, позвоночника, что позволяет подтвердить наличие у пациента синдрома остеопатии и скорректировать тактику лечения [19] (рис. 4, 5).

Всем пациентам, у родителей и близких родственников которых уже установлен диагноз того или иного синдрома НДСТ с целью прогнозирования возникновения диспластикозависимой патологии у потомства, показано проведение генеалогического исследования. При обследовании родственников 1 линии родства (родители, братья, сестры, дети) и 2 степени родства (бабушки, дедушки, тети, дяди, племянники) признаки ДСТ отмечаются у 32%. Количество признаков у одного родственника колеблется от одного до пяти, в среднем – $2,8 \pm 0,2$ [1-3]. Прогнозирование в семье признаков ДСТ на основании генеалогического анамнеза представлено на рис. 6.

Молекулярно-генетическая диагностика НДСТ рекомендована пациентам с высоким риском развития осложнений [1-3, 20].

Из изложенного выше материала становится понятным, что ведущими клиническими системами, вовлеченными в диспластический процесс, являются вегето-сосудистая, опорно-двигательная, сер-

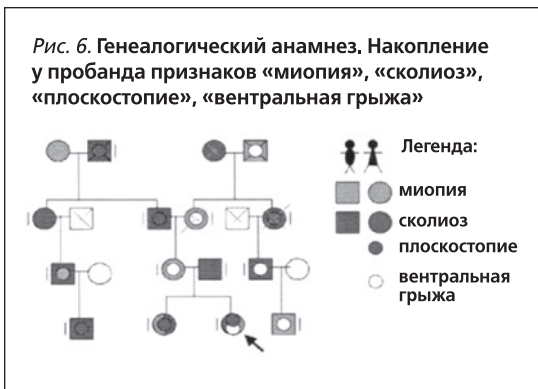
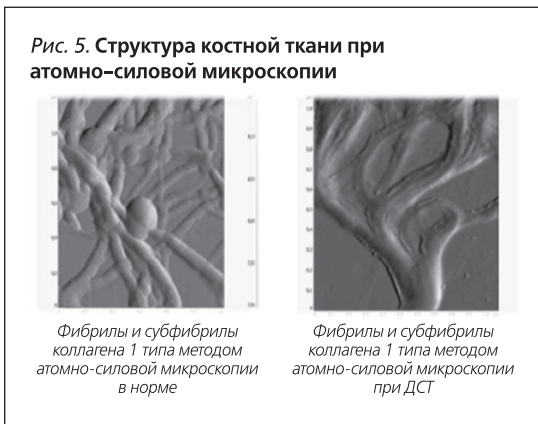
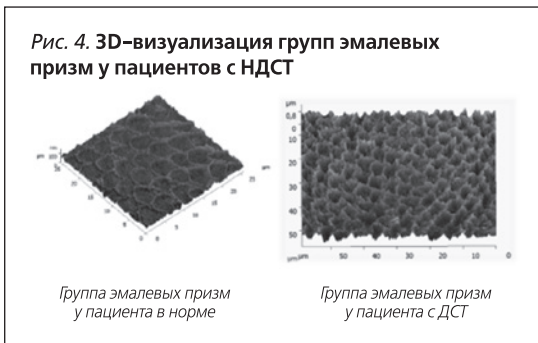
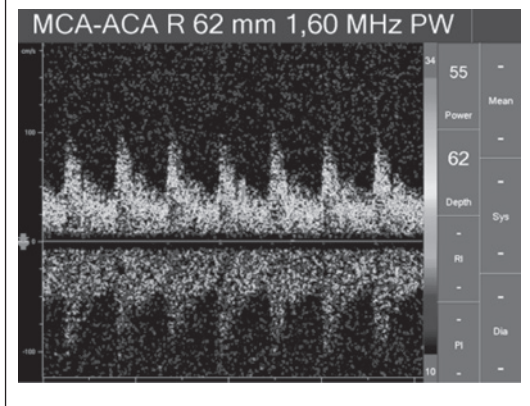


Рис. 7. Результаты ТКДГ-мониторинга у пациентов с пролапсом митрального клапана



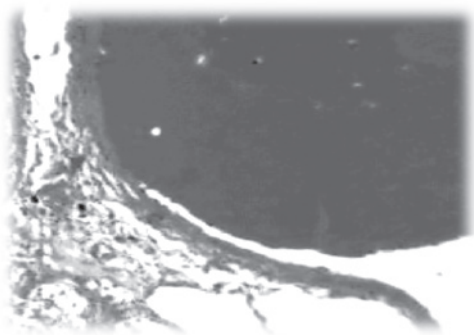
ские сигналы (МЭС) сосудов головного мозга. Установлена связь между миксоматозной дегенерацией клапанов, степенью ПМК и количеством МЭС ($r=0,89$) (рис. 7).

С 5-6 лет появляются деформации грудной клетки и позвоночного столба, формируется торако-диафрагмальный синдром с уменьшением объемов плевральных полостей, легких, сердца, смещение и ротация крупных кардиальных сосудов, трахеи и бронхов. При этом отмечается нарушение функции дыхательной мускулатуры с редукцией движения диафрагмы. Трахеобронхиальная дискинезия, обусловленная диспластикозависимыми изменениями структуры бронхиального дерева, формирование буллезной эмфиземы, рецидивирующие пневмотораксы уменьшают сосудистое ложе легких. Повышается давление в легочной артерии до 24-29 мм рт. ст. [21]. Размеры полостей сердца имеют меньшие объемы сердец сверстников нормостенической конституции. Сократительный процесс в миокарде протекает с большей затратой энергии (миокардиальный стресс), повышением миокардиальной жесткости, но более низким объемом ударного выброса. Со временем формируется и усугубляется пространственно-функциональная асимметрия сократительной функции миокарда, особенно правых отделов сердца с повышением активности предсердий (увеличение объема активного наполнения). Несмотря на это, у 62% пациентов на фоне тахикардии формируется гипокинетический тип гемодинамики, и только при присоединении регургитации с клапанных структур и/или сосудов сердца, прогрессировании кардиомиопатии происходит постепенное достижение референсных значений полостей сердца, с возможным прогрессированием процесса [1]. Для пациентов с НДСТ, особенно с деформациями грудной клетки и позвоночного столба, характерно формирование пяти вариантов торако-диафрагмального сердца: астенический, псевдо-констриктивный (максимальное сжатие между грудиной и позвоночным столбом), псевдо-стенотический (при смещении и ротации сердца и сосудов), дилатационный и легочное торако-диафрагмальное сердце. С возрастом, в зависимости от прогрессирования торако-диафрагмального синдрома и других клинических проявлений НДСТ, может наблюдаться динамическое изменение типа сердца [13].

С возрастом присоединяется сосудистый синдром, отмечается аневризмо- и петлеобразование с возможным формированием тромбов (рис. 8), повышение тонуса артерий, снижение тонуса вен, увеличение диаметра резистивных и емкостных сосудов, с избыточным депонированием крови, снижением кровенаполнения ткани и усугублением диастолического наполнения желудочков [10]. Брюшная аорта у пациентов с долихостеномелией уже на 19% (ГН 12 и 21% (L3)). Уменьшение

дечно-сосудистая, которые более чем в 95% вовлечены в комбинацию с другими системами организма. С рождения у пациентов с ДСТ отмечается большая частота сердечных сокращений, с 3-летнего возраста фиксируются изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ. С 4,5-5 лет присоединяется клапанный синдром в виде пролапса митрального клапана (70%) и/или пролапса трикуспидального клапана (25%). В 10% случаев клапанный синдром ассоциируется с аномальными хордами левого желудочка (ЛЖ). Врачи достаточно информированы о возможных осложнениях ПМК, особенно при присоединении миксоматозной дегенерации. Однако исследования последних лет выявили у 13% с ПМК асимптомные микроэмболиче-

Рис. 8. Истончение стенки сосуда эластического типа с формированием пристеночного тромба



Окраска гематоксилин – эозином. х 250. Конев В.П.

радиуса сосуда только на 10% обуславливает снижение кровотока на 35%. На этом фоне периферический кровоток в брюшной полости обеспечивается по пути наименьшего сопротивления за счет шунтирующих сосудов. Нарушается соотношение кровотока между нутритивными (обменными) и шунтирующими сосудами. Органный кровоток минует значительную часть нутритивных капилляров. Отмечается снижение объемного кровотока в постпрандиальном периоде (рис. 9). Создаются условия для развития и прогрессирования капилляротрофической недостаточности. Перечисленные условия являются причиной формирования гипотрофии. Низкая масса тела повышает риск развития хронических болезней в 5,3 раза и является фактором неблагоприятного прогноза относительно жизни [22, 23].

Общая летальность пациентов с НДСТ составляет 5,83 на 1000 человек/год. По статистическим данным смертность от болезней системы кровообращения составляет 6,91-7,25 на 1000 человек/год. Внезапная смерть среди лиц молодого возраста с НДСТ по данным бюро судмедэкспертизы Омской области достигает от 18% до 30% (2004–2016 гг.) от умерших внезапной смертью. Структура внезапной смерти у 164 умерших составила: нарушение ритма (51,6%), разрывы аневризм сосудов разных локализаций (20,3%), структурная патология легких (спонтанный пневмоторакс) (18,8%), кровотечения из язв ЖКТ (4,7%), нагноительные заболевания, туберкулез легких (3,1%), венная болезнь нижних конечностей с тромбоэмболией легочной артерии (1,6%). На аутопсии внезапно погибших лиц обнаружены однонаправленные изменения при различных клинических проявлениях [5]. При астениче-

Рис. 9. Объемный кровоток в постпрандиальном периоде

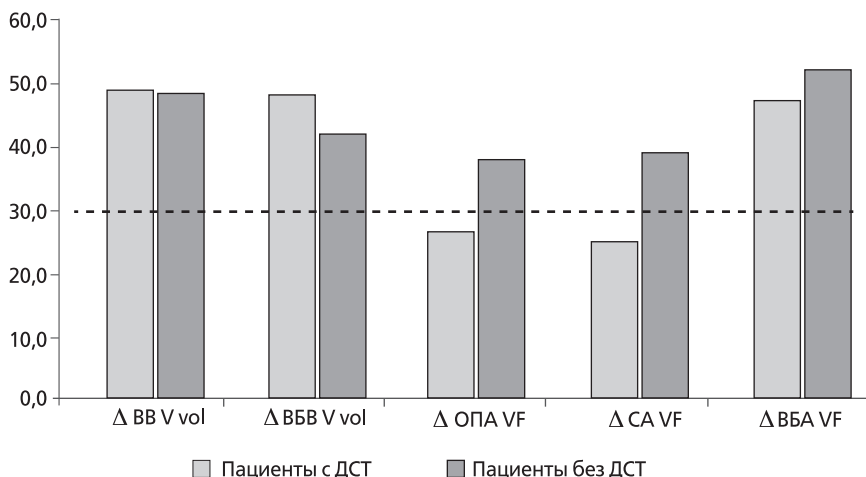


Рис. 10. Атрофия кардиомиоцитов с формированием мышечных почек в отдельных участках миокарда. Окраска гематоксилин-эозином x 220

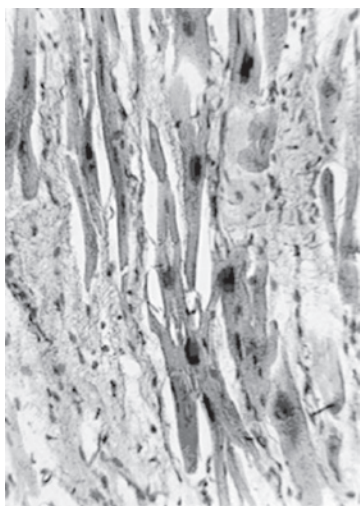
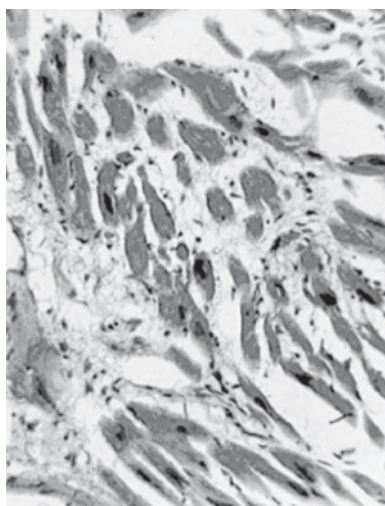


Рис. 11. Формирование рыхлой соединительной ткани вокруг псевдогипертрофированных кардиомиоцитов. Окраска гематоксилин-эозином x 220



ской конституции – атрофия кардиомиоцитов с формированием мышечных почек в отдельных участках миокарда (рис. 10). У погибших с воронкообразными и килевидными деформациями грудной клетки выявлено формирование рыхлой соединительной ткани вокруг псевдогипертрофированных кардиомиоцитов, псевдогипертрофия и атрофия кардиомиоцитов в предсердиях (проекция синоатриального узла) (рис. 11, 12). Белковая и жировая дистрофия и атрофия кардиомиоцитов с дистрофическим обызвествлением миокарда, псевдогипертрофия миокарда, гипоксические изменения миокарда: набухание и вздыбливание эндотелия капилляров, неправильная форма гипертрофированных ядер кардиомиоцитов и их фрагментация у погибших с синдромом Марфана при разрыве аневризм на фоне гиповолемического шока (рис. 13) [1-3].

Учитывая, что основные потери в группе были связаны с нарушениями ритма, методом математического анализа были выделены факторы и условия, способствующие возникновению аритмий сердца (рис. 14).

Рис. 12. Псевдогипертрофия миокарда. Белковая и жировая дистрофия кардиомиоцитов. Окраска гематоксилин – эозином x 220

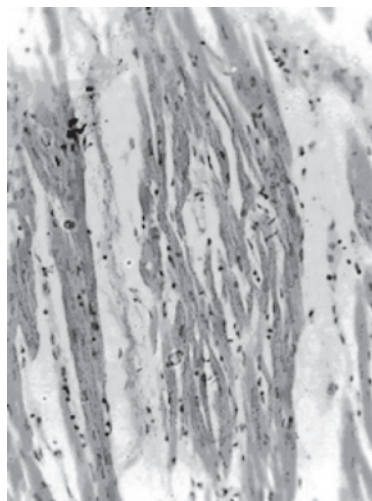


Рис. 13. Гипоксические изменения миокарда: набухание и вздыбливание эндотелия капилляров. Неправильная форма гипертрофированных ядер кардиомиоцитов, их фрагментация. Окраска гематоксилин – эозинум x 220



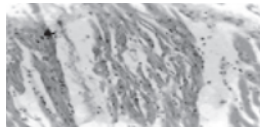
В целом факторами риска формирования клинически значимых нарушений ритма при ДСТ являются: мужской пол, миксоматозная дегенерация клапанов сердца, сочетанные клапанные поражения, выраженность регургитации с клапанных структур, врожденные аномалии развития сердца, ремоделирование сердца или его отдельных камер, повышение АД в легочной артерии, повышение автоматизма, триггерная активность (поздняя постдеполяризация, ранняя постдеполяризация), низкая вариабельность сердечного ритма, отклонение циркадного индекса ($d \geq 50$ мс), сенситизация миокарда катехоламинами [1-3, 14, 24, 25].

С целью оценки прогноза прогрессирующего кардиоваскулярных синдромов с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений ДСТ рекомендуется проводить молекулярно-генетическое обследование пациентов с определением генотипов и аллелей полиморфных генов. Молекулярно-генетическая диагностика ДСТ в настоящий момент времени находится в стадии накопления и осмысления полученных факторов.

Рис. 14. Факторы, влияющие на нарушение ритма сердца

ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ

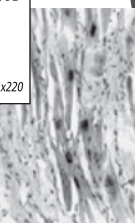
- ↓ ОБЪЕМА И РЕГИДНОСТЬ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ
- НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ
- ↓ ДИАФРАГИАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ДЫХАНИЯ
- РОТАЦИЯ, СМЕЩЕНИЕ, СДАВЛЕНИЕ СЕРДЦА
- СМЕЩЕНИЕ И ПЕРЕКРУТ КРУПНЫХ СОСУДОВ
- ВЕНОЗНОЕ ПОЛНОКРОВИЕ, ШУНТИРОВАНИЕ КРОВИ
- ДЕФИЦИТ МАГНИЯ
- ГИПЕРСИМПАТИКОТОНИЯ
- ДЕФИЦИТ МАССЫ ТЕЛА



Псевдогипертрофия и атрофия кардиомиоцитов в предсердиях (проекция синоатриального узла)
Окраска гематоксилин-эозинум
Конеев В.П.

НАРУШЕНИЕ РИТМА

Атрофия кардиомиоцитов с формированием мышечных почек в отдельных участках миокарда
Окраска гематоксилин-эозинум x220



Аутопсия внезапно погибших лиц с астенической конституцией

КАРДИАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ

- ↓ ОБЪЕМА КАМЕР СЕРДЦА
- ИЗМЕНЕНИЯ ФАЗОВОЙ СТРУКТУРЫ СИСТОЛЫ
- ДАВЛЕНИЯ В МАЛОМ КРУГЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ
- ПАРАДОКС ВЕНОЗНОГО ДАВЛЕНИЯ
- ТАХИКАРДИЯ
- ПРОЛАПСЫ КЛАПАНОВ
- АНОМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННЫЕ ХОРДЫ
- ТРАВМАТИЗАЦИЯ МИОКАРДА
- ПОВЫШЕННАЯ ИЗВИТОСТЬ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

Мы исследовали полиморфизм генов ММП 9 (8202A/G, rs11697325; некодирующий регион (5' нетранскрибируемый регион); ранее описаны ассоциации с развитием расширения и диссекции аорты), инсерционно-делеционный полиморфизм гена ММП 3 (-1171 5A/6A, rs35068180; ранее установлена ассоциация генотипов 5A/5A и 5A/6A с повышением деградации протеинов экстрацеллюлярного матрикса), инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE, ID, rs4646994, для гомозигот по инсерционному аллелю ранее описаны ассоциации с формированием мешотчатых интракраниальных артериальных аневризм, а также с развитием идиопатической фибрилляции предсердий), полиморфизма Ser49Gly гена β -1 адренорецептора (ADRB1, A145G, Ser49Gly (замена нуклеотида аденина на гуанин, приводящая к замене аминокислоты серина на глицин в белке), rs1801252; ранее описаны ассоциации Ser49Gly и Gly49Gly вариантов генотипа и фибрилляции предсердий; носительство аллеля А у пациентов с аномалиями проводящей системы сердца (в частности, синдромом WPW) рассматривается как независимый фактор жизнеугрожающих аритмий, транскрипционного фактора SP4 (A80807T, некодирующий регион, rs1011168; ранее установлена ассоциация мутантного Т-аллеля с формированием синдрома слабости синусового узла в популяции населения Сибири). В результате длительного наблюдения за пациентами с НДСТ разработана прогностическая таблица оценки общего риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для пациентов с ДСТ [2, 14] (табл. 6).

Возможны 3 прогностических варианта: при достижении суммарного ПК +13 и выше пациент может быть отнесен к группе высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений с вероятностью 95%; при достижении суммарного ПК -13 и ниже пациент с той же вероятностью может быть отнесен к группе низкого риска; если в результате суммирования ПК ни один из указанных порогов не достигается – ответ в отношении прогноза неопределенный (имеющейся информации недостаточно для дифференцированной диагностики с заданной вероятностью ошибки не выше 5%). В 181 случае из 206 наблюдений (87,86%; 95% ДИ 82, 42-91, 84) – совпадение клинически наблюдаемого и прогнозируемого течения.

Определение суммарного риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого проявления по разработанной прогностической таблице рекомендуется проводить у лиц молодого возраста (до 45 лет) после завершения процесса дифференциальной диагностики, формирования заключения о клиническом проявлении НДСТ [1-3, 14].

Лечение. В настоящее время отсутствует возможность проведения этиотропной генной терапии НДСТ, и никакие методы лечения не способны «выключить» мутантный ген или произвести обратную мутацию патологического аллеля. Однако вклад наследственности в развитие мультифактори-

Таблица 6. Прогностическая таблица оценки общего риска неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений событий

Показатель	I	ПК*	Показатель	I	ПК
Возраст ≤30 лет	1,863	+6	Полностью разомкнутый виллизиев круг	0,706	+7
Возраст >30 лет	0,860	-3	Вовлеченность <3 систем	0,554	-4
Патология кожи	1,284	+6	Вовлечение ≥3 систем	0,508	+2
Отсутствие кожных проявлений	0,690	-3	Генотип ТТ гена SP4 (A80807T)	1,37	+12
Хроническое заболевание вен	0,706	+6	Аллель G гена MMP 9 (-8202 A/G)	3,16	+9
Отсутствие хронического заболевания вен	0,508	-2	Генотип 5A/6A гена MMP 3 (5A/6A)	3,22	+11
Двустворчатый аортальный клапан	0,826	+16	Генотип AA гена ADRB1 (Ser49Gly)	3,13	+11
QTcD<50мс	0,810	-4	Диагностический коэффициент ≥36	1,07	+6
QTcD≥50мс	1,517	+6	22≤Диагностический коэффициент <36	0,508	+2
Патология позвоночных артерий	0,531	+2	Диагностический коэффициент <22	0,953	-6

*ПК – прогностический коэффициент.

ального заболевания, к которым относится и НДСТ, составляет не более 30%. На долю экологических воздействий и возможностей клинической медицины в улучшении здоровья приходится около 20%, основное значение (50%) при развитии патологии имеет образ жизни пациента [1-3, 8, 26].

Основные принципы лечения. Преимущество ведения пациента: акушер-гинеколог – педиатр – подростковый врач – терапевт, или акушер-гинеколог – педиатр – врач общей врачебной практики – терапевт, или акушер-гинеколог – семейный врач, координирующая роль лечащего врача, сотрудничество пациента и врача, активное участие пациента в процессе лечения, непрерывность и регулярность выполнения рекомендаций, индивидуальный подход в зависимости от выявленных клинических синдромов, ориентированность на семью. Для повышения эффективности лечения пациентов целесообразно проводить разделение их на группы наблюдения, исходя из клинической характеристики, прогнозируемой динамики состояния и содержания лечебно-профилактической работы [1-3, 8].

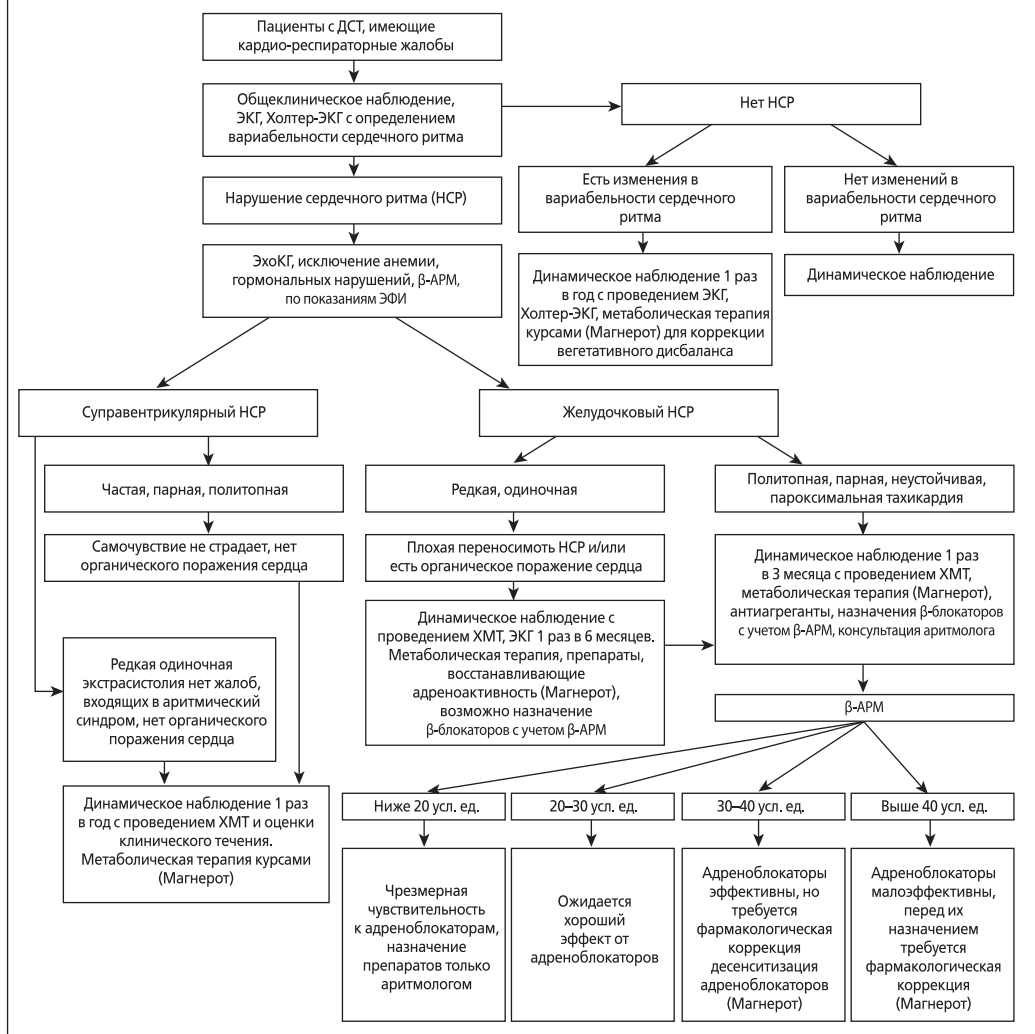
Всем пациентам с НДСТ рекомендовано консультирование и обучение с целью формирования мотивации к отказу от нездоровых привычек и поддержания стремления пациента к выполнению рекомендаций и назначений врача. Консультирование и обучение пациентов может проходить как в режиме индивидуального собеседования, так и в рамках «Школы пациентов». Каждому пациенту необходимо дать рекомендации по обогащению рациона питания витаминами и микроэлементами, а также характеру двигательной активности [1-3, 26-29].

Пациентам с НДСТ показаны общий режим, утренняя гимнастика, чередование умственной нагрузки с физическими упражнениями, прогулками на свежем воздухе, полноценный ночной сон, короткий отдых днем. Необходимо правильно выбрать вид физической активности, адекватную нагрузку и темп тренировки. Помимо утренней гимнастики необходимо выполнять физические упражнения аэробного типа 3 раза в неделю по 40-60 минут (плавание, ходьба или умеренный бег на беговой дорожке, езда на велосипеде/велотренажере, ходьба на лыжах в зимнее время, бадминтон, боулинг, настольный теннис). Нецелесообразны: занятия балетом, групповые игровые виды спорта, связанные с большой вероятностью травм, игра на фортепиано и большинстве других музыкальных инструментов (длительное статическое напряжение). Противопоказаны: тяжелая атлетика и деятельность с резким изменением атмосферного давления (дайвинг), а также бесконтрольные растяжки, висы и вытяжения позвоночника. Вопрос о возможности и безопасности занятиями спорта на профессиональном уровне всегда решается индивидуально. Подход к пациенту должен быть максимально персонализирован: рекомендованные, нецелесообразные и противопоказанные физические нагрузки могут существенно различаться в зависимости от доминирующего синдрома НДСТ, общего клинического статуса [1-3].

Диетотерапия. Всем пациентам с НДСТ рекомендуется употребление продуктов, обогащенных веществами, участвующими в метаболизме соединительной ткани – витаминами С, Е, В6, D, Р и микроэлементами: магнием, медью, марганцем, цинком, кальцием, селеном, серой [1-3, 27, 28]. Рекомендуется пища, обогащенная белком, содержащая значительное количество хондроитинсульфатов. Среди микроэлементов магний, медь и марганец особенно важны для поддержания физиологического метаболизма соединительной ткани [3]. Для структуры соединительной ткани крайне важна роль магния, который является одним из основных биоэлементов, обеспечивающих физиологический метаболизм соединительной ткани. Важность магниевой дотации (диетической и фармакологической) особенно актуальна на фоне распространенного в России качественного голода по микронутриентам [1-3, 27, 28].

Медикаментозная метаболическая («базовая») терапия показана всем пациентам с НДСТ. Медикаментозное воздействие на систему соединительной ткани носит заместительный характер и проводится по следующим направлениям: коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов (хондроитинсульфаты, гликозаминогликаны), влияние на метаболизм соединительной ткани

Рис. 15. Алгоритм ведения пациентов с нарушениями сердечного ритма у пациентов с НДСТ



и биоэнергетическое состояние организма (витамины и микроэлементы, этилметилгидроксипиридина сукцинат, левокарнитин, инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота), стабилизация минерального обмена (витамин Д3, препараты кальция), коррекция уровня свободных аминокислот (глутаминовая кислота, глицин, метионин), улучшение микроциркуляции (дипиридамол и др.) [1-3, 30].

Регургитация при ПМК, а также симптомы гиперкатехоламинемии, сердечные аритмии предполагают назначение бета-блокаторов. Считается, что бета-блокаторы предотвращают риск внезапной смерти. Доза бета-блокаторов титруется до нормализации ЧСС или ритма сердца, учитывая нормальное или пониженное АД у большинства пациентов с ДСТ. На практике, достаточно часто у пациентов с ДСТ и аритмиями сердца выявляется десенситизация адренорецепторов миокарда. Данный показатель связан с концентрацией магния в организме и требует уточнения. Дальнейшая тактика врача определяется алгоритмом действий (рис. 15) [1, 13, 25].

β -блокаторы не потеряли своего значения, так как по-прежнему рассматриваются как превентивная терапия, снижающая темпы дилатации аорты и прогрессирования диссекции аорты при синдроме Марфана, что основано на теории гемодинамических факторов повреждения и их известных отрицательных ино- и хронотропных эффектах. Кроме того, некоторые исследования демонстрируют способность β -блокаторов повышать стабильность аорты при синдроме Марфана опосредованно через влияния на эластин и коллаген. В то же время различные исследования последних лет демонстрируют гетерогенность ответа на β -блокаторы либо отсутствие желаемого гемодинамического эффекта, а недавний мета-анализ не выявил значимого позитивного эффекта. Результаты исследований позволяют предполагать, что полиморфизм генов β -адренорецепторов может быть ассоциирован с особенностями клинической эффективности β -блокаторов.

Однако медикаментозная метаболическая терапия не решает проблемы комплексного многоуровневого воздействия на систему соединительной ткани и поэтому не может быть признана ведущей.

Поскольку клинические синдромы при НДСТ характеризуются истинной коморбидностью, они могут требовать дополнительной к «базовому» лечению НДСТ терапии, согласно действующим клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи, а также мнению экспертов [1-3].

Медицинская реабилитация показана всем пациентам с НДСТ [1-3, 31, 32]. В программу реабилитации пациентов с НДСТ включаются лечебная физкультура, лечебное питание, массаж, физиотерапия, психологическая коррекция, санаторно-курортное лечение, медикаментозная терапия. В целом, программа реабилитации рассчитана на 12-недельный курс, проводится 2 раза в год и носит максимально индивидуализированный характер [1-3].

Профилактика НДСТ. В рамках реализации популяционной стратегии рекомендовано повышение уровня информированности граждан по вопросам здоровья, формирование ответственного отношения граждан к своему здоровью, повышение их мотивации к ведению здорового образа жизни, регулярному прохождению профилактических медицинских обследований и вакцинации. В рамках реализации стратегии высокого риска рекомендовано раннее выявление среди населения пациентов с НДСТ, особенно с высоким суммарным сердечно-сосудистым риском. Первичная профилактика – комплекс мероприятий, которые должны предупредить зачатие больного ребенка. Периконцепционная профилактика, помимо назначения фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/сут, включает применение препаратов магния (курсом 6 нед.) за 3 мес. до планируемой беременности. Перинатальная профилактика. При наступлении беременности следует продолжить прием фолиевой кислоты вплоть до 20 нед. гестации; прием комбинации магния и пиридоксина гидрохлорида курсами на 8-14 и 24-30 нед. беременности; план обследования — на 11-14, 18-21 и 30-34 нед. беременности рекомендуется ультразвуковое обследование с целью выявления врожденных пороков развития и маркеров хромосомной патологии; на 11-14 нед. (оптимально с 12 до 13 нед. и 6 дней) исследуются сывороточные белки с целью выявления группы риска по врожденным порокам развития и хромосомным заболеваниям [33, 34]. Постнатальная профилактика предполагает максимально раннюю диагностику, своевременное начало профилактического лечения, а также в исключение из среды факторов, способствующих развитию патологического фенотипа.

В рамках реализации стратегии вторичной профилактики рекомендуется проведение комплекса мер по предупреждению осложнений НДСТ, включая наиболее полную коррекцию факторов риска и лечение пациентов, уже имеющих НДСТ. Рекомендовано формирование уверенности в собственной социальной пригодности, трудовая (возможность восстановления трудовых навыков), психологическая (восстановление поведенческой активности) и медицинская (восстановление функций органов и систем организма) реабилитация пациентов [1-3].

Экспертиза профессиональной пригодности подростков (*табл. 7*) является важной составляющей профессионального врачебного консультирования, должна проходить несколько этапов, на каждом

Таблица 7. Перечень факторов, учеба и работа, контакт с которыми не рекомендуется подросткам с различными проявлениями НДСТ

Синдромы	Клиническая характеристика	Факторы
Расстройства вегетативной нервной системы	Симпатикотония, ваготония, панические атаки	Неблагоприятный микроклимат (нагревающий и охлаждающий), токсические вещества, значительное эмоциональное напряжение, работа на высоте, повышенная опасность травматизма, электромагнитные поля, вибрация общая и локальная
Бронхолегочный синдром	Трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия, вентиляционные нарушения (обструктивные, рестриктивные, смешанные нарушения), спонтанный пневмоторакс	Неблагоприятный микроклимат (нагревающий и охлаждающий), значительное физическое перенапряжение, в том числе подъем и перенос тяжестей, токсические и раздражающие вещества, пыль, общая вибрация
Синдром иммунологических нарушений	Синдром иммунодефицита, аутоиммунный синдром, аллергический синдром	Неблагоприятный микроклимат (нагревающий и охлаждающий), токсические и раздражающие вещества, пыль, аллергены, инфекционные агенты
Тромбгеморрагический синдром	Симптомы кровоточивости или тромбогенные события (флеботромбоз, ТЭЛА, инфаркт миокарда, инсульт, мигрень с аурой, транзиторные ишемические атаки), тромбозы на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов и др.	Неблагоприятный микроклимат (нагревающий и охлаждающий), токсические вещества, повышенная опасность общего и местного травматизма (высота, режущие инструменты и т.д.), вибрация общая и локальная
Кардиомиопатия	Кардиалгии, аритмии сердца, нарушения процессов реполяризации	Неблагоприятный микроклимат (нагревающий и охлаждающий), токсические вещества, работа на высоте, значительное физическое перенапряжение, длительное вынужденное положение тела
Клапанный синдром	По данным ЭхоКГ (выбухание одной и/или обеих створок митрального клапана в полость левого предсердия на 2 мм и более над уровнем митрального кольца по горизонтальной оси в парастернальной позиции с миксоматозной дегенерацией створок или без нее, с митральной регургитацией или без нее)	Неблагоприятный микроклимат, токсические вещества, значительное физическое перенапряжение (подъем и перенос тяжести, длительная ходьба), длительное вынужденное положение тела, значительное эмоциональное напряжение
Аритмический синдром	Желудочковая экстрасистолия различных градаций; многофокусная, мономорфная, реже полиморфная; монофокусная предсердная экстрасистолия; пароксизмальные тахикардии; миграция водителя ритма; атриоventрикулярные и внутривентрикулярные блокады; аномалии проведения импульса по дополнительным путям; синдром предвозбуждения желудочков; синдром удлинения интервала Q-T	Неблагоприятный микроклимат (нагревающий и охлаждающий), токсические вещества, работа на высоте, значительное физическое и нервно-эмоциональное перенапряжение, длительное вынужденное положение тела, повышенная опасность травматизма
Торакодиафрагмальный синдром	Астеническая форма грудной клетки, деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная), деформации позвоночника (сколиозы, кифосколиозы, гиперкифозы, гиперлордозы и др.), изменения стояния и экскурсии диафрагмы	Значительное физическое перенапряжение, подъем и перенос тяжести, длительное вынужденное фиксированное положение тела, неудобная рабочая поза
Вертеброгенный синдром	Ювенильный остеохондроз позвоночника, нестабильность, межпозвоноковые грыжи, вертебробазиллярная недостаточность; спондилолистез	Значительное физическое перенапряжение, подъем и перенос тяжести, длительное вынужденное положение тела (длительное пребывание на ногах, статические нагрузки), общая вибрация

Синдром патологии стопы	Косолапость, плоскостопие (продольное, поперечное), полая стопа	В случае выраженного плоскостопия – длительное пребывание на ногах, подъем и перенос тяжестей, статическая нагрузка (жим на педаль и т.д.), длительная ходьба
Синдром патологии органа зрения	Миопия, астигматизм, гиперметропия, косоглазие, нистагм, отслойка сетчатки, вывих и подвывих хрусталика	Напряжение органа зрения (мелкая, особо точная работа, работа с видеодисплейными терминалами более 50% смены) при близорукости высокой и средней степени; работы, препятствующие использованию корректирующих очков (на высоте, в условиях повышенной влажности и температуры, больших перепадов температуры, резко вынужденном положении тела во время работы), значительное физическое перенапряжение с подъемом и переносом тяжестей, электромагнитные поля, ультрафиолетовое излучение
Астенический синдром	Снижение работоспособности, ухудшение переносимости физических и психоэмоциональных нагрузок, повышенная утомляемость	Неблагоприятный микроклимат (нагревающий и охлаждающий), токсические вещества, значительное эмоциональное и физическое напряжение
Синдром торако-диафрагмального сердца	Астенический, констриктивный, ложностенолитический, псевдодилатационный варианты, торако-диафрагмальное легочное сердце	Неблагоприятный микроклимат (нагревающий и охлаждающий) токсические вещества, работа на высоте, значительное физическое перенапряжение, длительное вынужденное положение тела, при наличии признаков недостаточности кровообращения, вопрос решается индивидуально
Сосудистый синдром	Повышение тонуса в системе крупных, мелких артерий и артериол, уменьшение объема и скорости наполнения артериального русла, снижение венозного тонуса и избыточное депонирование крови в периферических венах	Неблагоприятный микроклимат (нагревающий и охлаждающий), длительное пребывание на ногах, статические нагрузки, токсические вещества работа на высоте, общая и локальная вибрация
Синдром патологии пищеварительной системы	Птозы органов желудочно-кишечного тракта, органов малого таза, дискинезии органов желудочно-кишечного тракта, дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы, несостоятельность сфинктеров, дивертикулы пищевода, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	Значительное физическое перенапряжение, в том числе подъем и перенос тяжестей, длительное вынужденное положение тела (длительное пребывание на ногах, в согнутом положении), общая вибрация, нервно-эмоциональное напряжение
Синдром патологии мочевыделительной системы	Нефроптоз, ортостатическая протеинурия	Значительное физическое перенапряжение, в том числе подъем и перенос тяжестей, длительное вынужденное положение тела (длительное пребывание на ногах, в согнутом положении), общая вибрация, нервно-эмоциональное напряжение
Психические расстройства и расстройства поведения	Невротические расстройства, депрессии, тревожность, ипохондрия, обсессивно-фобические расстройства и т.д.	Значительное нервно-эмоциональное напряжение, работа на конвейере, токсические вещества, повышенная опасность общего и местного травматизма (высота, режущие инструменты и т. д.), электромагнитные поля
Синдром гипермобильности суставов	Способность пассивно отогнуть назад V палец в пястно-фаланговом суставе более чем на 90°, пассивно привести I палец к ладонной поверхности руки, пассивно разогнуть локтевой сустав >10°, пассивно разогнуть коленный сустав >10°, интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей	Неблагоприятный микроклимат (охлаждающий), работа, требующая повышенной нагрузки на конечности, большого объема движений в суставах, значительное физическое перенапряжение подъем и перенос тяжести, длительное вынужденное положение тела (длительное пребывание на ногах, статические нагрузки)

из которых врач решает задачи в соответствии с возрастом подростка, уровнем его общеобразовательной подготовки и состоянием здоровья [2, 35, 36].

Медико-социальная и военная-медицинская экспертиза. Вопросы медико-социальной экспертизы (МСЭ) у пациентов с НДСТ решаются индивидуально в зависимости от изменений, выявленных при клинико-инструментальном обследовании. Необходимо помнить, что основаниями для признания гражданина инвалидом являются: нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами; ограничение жизнедеятельности (полная или частичная утрата лицом способности или возможности осуществлять самообслуживание, самостоятельно передвигаться, ориентироваться, общаться, контролировать свое поведение, обучаться или заниматься трудовой деятельностью); необходимость осуществления мер социальной защиты гражданина.

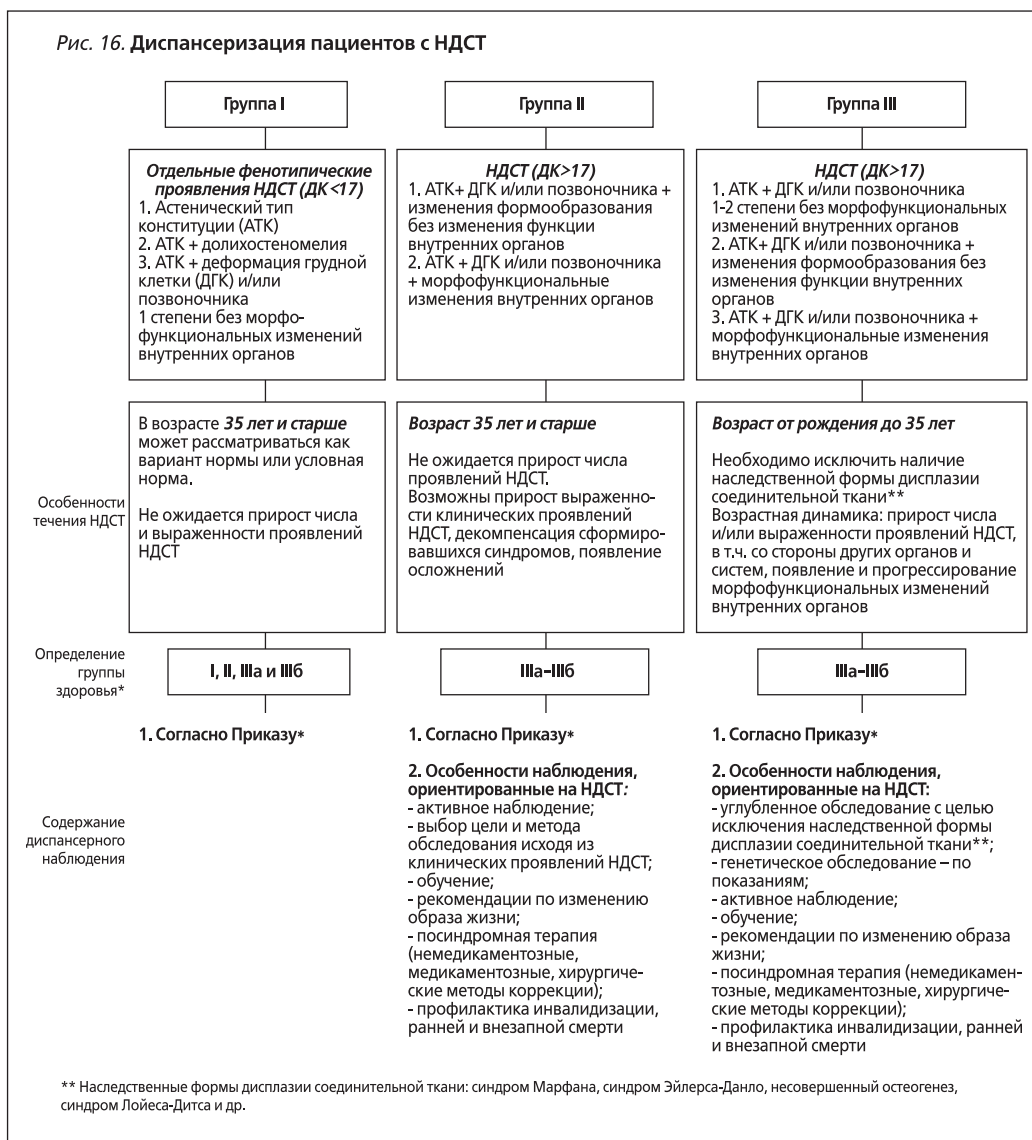
При направлении на МСЭ в качестве основного диагноза целесообразно указывать ведущее заболевание или синдром, послуживший непосредственной причиной утраты трудоспособности (варикозная болезнь вен нижних конечностей, пролапс митрального клапана, буллезная эмфизема, сколиотическая деформация позвоночника и т.д.). При этом необходимо подчеркнуть полиорганный характер патологии и перечислить все остальные диспластикозависимые проявления в графе «сопутствующие заболевания». Для того чтобы предоставить в бюро МСЭ максимально полную информацию о состоянии больного, перечень необходимых обследований целесообразно расширить в соответствии с алгоритмом диагностики. В медицинских документах больных, направленных на МСЭ, важно охарактеризовать течение заболевания и оказание медицинской помощи при нем, сроки диагностики, длительность заболевания, частоту обращений за медицинской помощью, объем и качество медицинской помощи, диспансеризации, госпитализации, а также результаты проведенных реабилитационных мероприятий.

Пригодность к военной службе определяется в соответствии с расписанием болезней и таблицей дополнительных требований к состоянию здоровья граждан. В расписании болезней предусматриваются требования к состоянию здоровья граждан при первоначальной постановке на воинский учет и призыве на военную службу (I графа), военнослужащих, проходящих военную службу по призыву (II графа); военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, и офицеров запаса (III графа); граждан, предназначенных для прохождения военной службы на подводных лодках (IV графа).

Многие диспластикозависимые изменения ограничивают годность к военной службе. Например, наличие пролапса митрального клапана с признаками сердечной недостаточности I ФК обуславливает принятие решения о годности освидетельствуемых лиц к военной службе и к поступлению в училища и военно-учебные заведения. Сердечная недостаточность 1-2 ФК должна быть подтверждена кардиогемодинамическими показателями, выявляемыми при эхокардиографии, а также результатами велоэргометрии для оценки индивидуальной переносимости физической нагрузки в сочетании с анализом клинических проявлений заболевания. Наличие стойких нарушений ритма сердца и проводимости, пароксизмальных тахикардий, а также синдрома WPW при освидетельствовании по I и II графам определяет негодность к военной службе; по III графе – ограниченную годность к военной службе. В нормативных документах содержатся сведения об экспертизе при деформациях грудной клетки, позвоночника, плоскостопии, дефиците массы тела, миопии, вегетативной дисфункции, астеническом синдроме и т.п. В задачи врача первичного звена входит знание нормативных документов, детальная диагностика диспластикозависимых изменений, обследование призывника в соответствии с выявленным синдромом и тщательное оформление медицинской документации с учетом системного характера патологии.

Учитывая прогрессивное течение НДСТ, рекомендуется ежегодный осмотр терапевта или врача общей практики (семейного врача) и, по показаниям, врачей узких специальностей, а также про-

Рис. 16. Диспансеризация пациентов с НДСТ



ведение лабораторно-инструментальных методов исследования в зависимости от набора клинических проявлений. Кроме того, диспансерное наблюдение пациентов должно проводиться согласно клиническим рекомендациям и стандартам лечения того или иного клинического синдрома с целью раннего выявления прогрессирования нозологических форм, обусловленных НДСТ [2, 37]. Медицинская помощь пациентам с НДСТ осуществляется в рамках оказания первичной медико-санитарной и специализированной помощи в зависимости от ведущего клинического синдрома [1-3].

Прогноз при НДСТ определяется характером и выраженностью диспластических проявлений, сформировавшихся клинических синдромов, особенностью воздействия факторов внешней среды

Рис. 17. Динамика качества жизни пациентов. Фото пациента Н. на фоне 7-летнего наблюдения.



и образа жизни пациента [1-3, 14]. При этом сердечно-сосудистые проявления НДСТ могут нести непосредственную угрозу жизни и здоровью пациентов вследствие прогрессирующего течения и развития осложнений: формирование расширения и/или диссекции и/или разрыва крупных сосудов артериального русла любой локализации (включая аорту, церебральные артерии), субарахноидальные кровоизлияния вследствие разрыва сосудистых мальформаций, тромбоэмболия легочной артерии, транзиторные ишемические атаки и/или нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу эмболического генеза, прогрессирующая клапанная недостаточность на фоне пролапса клапанов сердца, отрыв хорд клапана сердца, инфекционный эндокардит на фоне диспластикозависимой патологии клапана, выраженные нарушения процессов реполяризации миокарда (2-3 степени) неатеросклеротического генеза, клинически значимые нарушения ритма, требующие медикаментозной и/или немедикаментозной коррекции (желудочковая экстрасистолия высоких градаций, пароксизмальная желудочковая тахикардия, первичная фибрилляция предсердий, клинически манифестирующий синдром предвозбуждения желудочков, синдром удлиненного QT), внезапная смерть [1-3, 14].

Диспансеризация пациентов с НДСТ (рис. 16) должна проводиться в установленном порядке согласно нормативно-правовому документу, регламентирующему организацию диспансерного наблюдения за состоянием здоровья граждан часть 5 статьи 46 Федерального закона (ФЗ) от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (РФ)» (Собрание законодательства РФ, 2011, № 48, ст.6724; 2013, № 48, ст.6165; 2016, № 27, ст.4219).

В результате действий врача первичного звена здравоохранения отмечается улучшение качества жизни пациентов (рис. 17).

Внедрение медицинских технологий по профилактике, ведению и реабилитации пациентов с ДСТ [29, 30, 32] ведет к гармонизации физического развития, морфофункционального состояния органов и систем, качества жизни, определяя прирост народонаселения страны и укрепление ее обороноспособности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2017; 400.
2. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;1,2(13):137-210.
3. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). Терапия. 2019;7:9-42.
4. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1-й пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013;1:32.
5. Тихонова О.В., Дрокина О.В., Моисеева Н.Е., Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Оценка информативности методов определения содержания магния в организме на примере пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани. Архив внутренней медицины. 2014;1(15):19-24.
6. Шилов А.М., Осия А.О. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: патофизиология и лечение в условиях первичного звена здравоохранения. ПМЖ. 2014;2:156-158.
7. Reffelmann T., Ittermann T., Dörr M., Völzke H., Reinthaler M., Petersmann A., Felix SB. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. Atherosclerosis. 2011 Nov; 219(1):280-4.
8. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Киселева Д.С., Калинина И.Ю. Дисплазия соединительной ткани: особенности амбулаторного ведения пациентов в различных возрастных периодах. Лечащий врач. 2014;9:76-81.
9. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Режим доступа: <http://mkb-10.com/> (дата обращения: 25.05.2021).
10. Конев В.П., Голошубина В.В., Московский С.Н. Особенности формулирования судебно-медицинского диагноза при синдроме дисплазии соединительной ткани. Вестник судебной медицины. 2017;6(2):22-26.
11. Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Колменкова И.В. Эффективность терапии препаратом мексикор у пациентов при вегетативно-сосудистой дисфункции с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани. Архив внутренней медицины. 2012;6(8):26-32.
12. Друк И.В., Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Дрокина О.В. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования. Лечащий врач. 2014;6:72-74
13. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск. 1994; 217.
14. Друк И.В., Нечаева Г.И., Осеева О.В. и др. Персонализированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. Кардиология. 2015;3:75-84.
15. Яворская М.В., Кравцов Ю.А., Кильдиярова Р.Р., Кучеров В.А., Матвеев С.В. Критерии диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани методами денситометрии и атомно-силовой микроскопии в раннем постнатальном периоде онтогенеза. Стоматология. 2017;8:111-117.
16. Кильдиярова Р.Р., Углова Д.Ф. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей. Архив внутренней медицины. 2015;(4):38-42.
17. Семёнова Е.В., Семенкин А.А., Чиндарева О.И., Махрова Н.В., Нечаева Г.И., Потапов В.В., Живилова Л.А., Логинова Е.Н. Оптимизация подхода к определению расширения корня аорты при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017;1(12):35-39.
18. Вагнер В.Д., Конев В.П., Коршунов А.С. и др. Исследование структуры минерального компонента эмали зубов при дисплазии соединительной ткани методами денситометрии и атомно-силовой микроскопии в раннем постнатальном периоде онтогенеза. Стоматология. 2020;99(6):7-12.
19. Протокол исследования костной ткани и других плотных тканей организма при остеопорозе, остеопении и других диспластических состояниях. [Электронный ресурс] [сост. В.П. Конев и др.] - Электрон. текстовые дан. - М. : Университетская книга, 2020. - 1 электрон. опт. Диск. (CD-ROM); 12см. ISBN 978-5-98699-380-5.
20. Хусаинова Р.И., Тюрин А.В., Шаповалова Д.А., Хуснутдинова Э.К. Генетические маркеры остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Генетика. 2017;53(7):816-826.
21. Нечаева Г.И., Логинова Е.Н., Вершинина М.В. Ведущие причины повышения давления в малом круге кровообращения у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Лечащий врач. 2016; 3.

22. Лялюкова Е.А., Нечаева Г.И., Ливзан М.А. и др. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль постпрандиальных гемодинамических нарушений, подходы к терапии. *Лечащий врач*. 2015;3:67-70.
23. Лялюкова Е.А., Ливзан М.А., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н. Симпатический гипертонус и постпрандиальная абдоминальная гемодинамика у пациентов молодого возраста с трофологической недостаточностью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;1:11-15.
24. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В., Тихонова О.В. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2008;6:43-47.
25. Нечаева Г.И., Москвина Ю.В. Адренореактивность у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани на фоне приема препарата Магнерот. *Кардиология*. 2011;3:58-61.
26. Нечаева Г.И., Конев В.П., Викторова И.А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти. *Российские медицинские вести*. 2004;3(IX):25-32.
27. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;6(259):115-129.
28. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. и др. Роль обеспеченности микронутриентами в поддержании здоровья детей и подростков: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия*. 2015;9(6):68-78.
29. Новая медицинская технология группового профилактического консультирования «Школа здоровья для пациентов с ДСТ». Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития МЗ и социального развития РФ № 2010/161 от 13.05.2010.
30. Компьютерная программа «Методика диагностики и алгоритмированного выбора терапии дисплазии соединительной ткани». Нечаева Г.И., Друк И.В., Ушаков М.С. *Навигатор в мире науки и образования*. 2012. № 4-7 (20-23). С. 576.
31. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Хоменя А.А., Дрокина О.В. Эффективность медицинской реабилитации при бронхолегочном синдроме у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(1):50-55.
32. Друк И.В., Викторова И.А., Вершинина М.В., Лялюкова Е.А. Новая медицинская технология «Оказание лечебно-профилактической помощи пациентам с дисплазией соединительной ткани в условиях специализированного центра». Разрешение на применение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС № 2010/240 от 24.06.2010.
33. Кудинова Е.Г. Канцерогенез и нарушение коллагенообразования. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;2:330-334.
34. Кудинова Е.Г. Особенности беременности у пациенток с аномальным коллагенообразованием и нарушениями системы гемостаза. *РМЖ*. 2016;15:1026-1032.
35. Плотникова О.В., Готов А.В. Экспертиза профессиональной пригодности у подростков с дисплазией соединительной ткани. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015,(9):114.
36. Готов А.В., Добрых С.В., Иванова Е.А., Плотникова О.В. Дисплазия соединительной ткани у лиц подросткового возраста: экспертиза профпригодности, профилактика и восстановительная коррекция. Омск. 2014; 209.
37. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

ПАЦИЕНТ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: ФОКУС НА РЕАЛЬНУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

В.П. Терентьев, Н.Д. Кобзева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону

Аннотация

Лекция посвящена алгоритмам и тактике ведения пациентов с заболеванием периферических артерий. В частности, представлены основные положения в отношении диагностики и терапевтической тактики больных с поражением определенных сосудистых бассейнов. Изложены результаты собственного оригинального исследования, направленные на оптимизирование прогнозирования отдаленных сердечно-сосудистых исходов.

Введение. Концепция сосудистой коморбидности

В большинстве стран мира заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место по смертности населения. По данным Росстата, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения России (рис. 1). В структуре смертности трудоспособного населения 35% составляют болезни системы кровообращения, в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни [1].

Несмотря на то что борьба с ССЗ является одним из наиболее приоритетных направлений отечественной медицины, в стране сохраняется высокий уровень заболеваемости, обусловленный, в том числе, особенностями образа жизни населения. Реализация имеющихся в популяции факторов риска ведет к прогрессирующему росту частоты острого инфаркта миокарда (ОИМ), ИБС, острой и хронической цереброваскулярной патологии, заболеваний периферических артерий [2].

Имея общую структуру факторов риска, что подтверждают данные многочисленных эпидемиологических исследований, ССЗ обуславливают не только 75% всех летальных исходов, но и высокий процент инвалидизации в популяции [3].

Рис. 1. Структура смертности по основным классам причин смерти (данные Росстата)

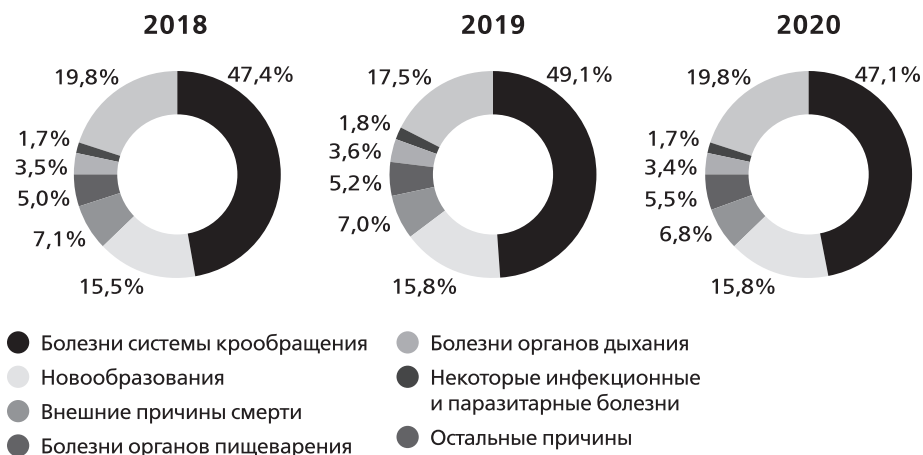
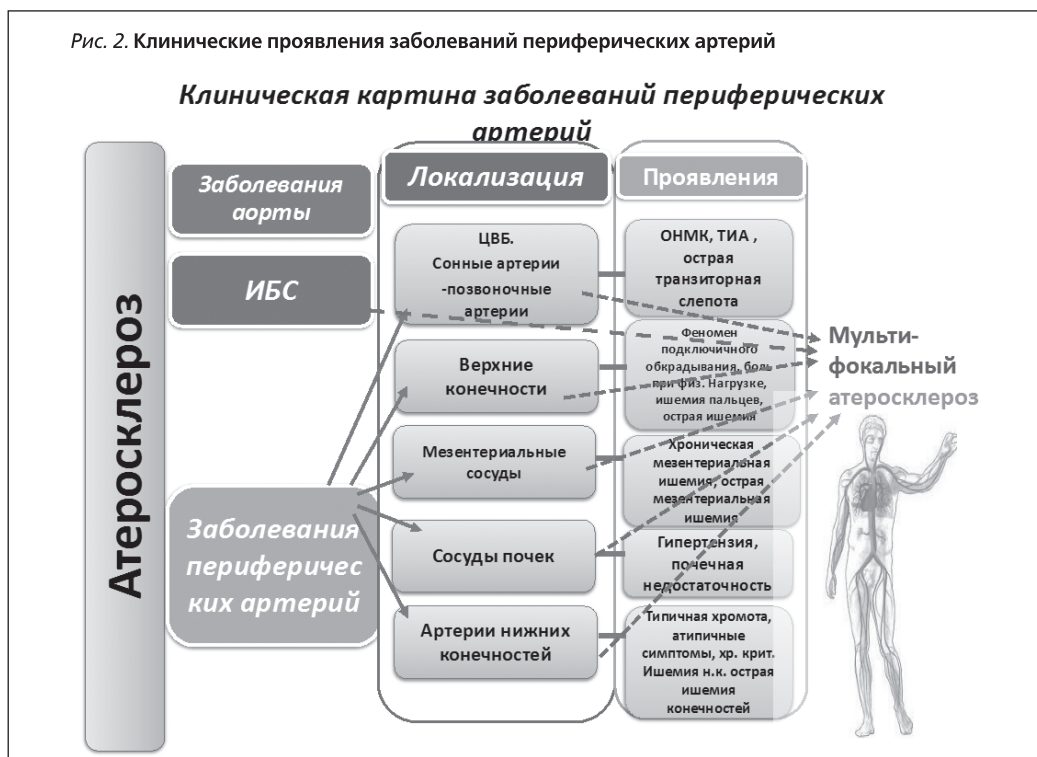


Рис. 2. Клинические проявления заболеваний периферических артерий



Коморбидность в реальной клинической практике рассматривается как важное условие реализации неблагоприятного течения любого острого и хронического заболевания. Эта позиция особенно справедлива для сердечно-сосудистой патологии, в связи с чем активно обсуждается в течение последних десятилетий в контексте изменения «портрета» пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего, с ИБС [4].

Все большее число исследователей сходятся во мнении, что коморбидность необходимо рассматривать не просто как совокупность нескольких заболеваний, но как определенное патогенетическое взаимоотношение, приводящее к формированию новой «надзаологии» с иными качественными и количественными проявлениями [5]. У пациентов с многочисленными клиническими синдромами поражения сосудистой системы наблюдается причинная коморбидность – параллельное поражение различных органов и систем, обусловленное единым патологическим процессом [6].

Такой подход в клинической практике важен, прежде всего, с позиции эффективного управления сердечно-сосудистым риском и формирования персонализированных алгоритмов ведения пациента. Примером коморбидности при ИБС, требующей активных диагностических и лечебных вмешательств, является любое проявление мультифокальности атеросклероза [7].

Атеросклероз, лежащий в основе патофизиологических механизмов большинства ССЗ, характеризуется нарушением функции эндотелия, вяло текущим воспалением, накоплением липидов и образованием бляшек в интиме артериальной сосудистой стенки [8].

Эрозия или разрыв бляшки может провоцировать возникновение тромбов и последующую окклюзию сосудов, приводящих к развитию сердечно-сосудистых осложнений, включая ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, ишемию конечностей и сердечно-сосудистую смерть.

Атеросклероз – системное заболевание с одновременным поражением сразу нескольких сосудистых бассейнов. Поражение более чем одного сосудистого бассейна является отражением распространенного диффузного атеросклероза [9].

Еще в конце прошлого века во Фремингемском исследовании было показано, что основные сердечно-сосудистые факторы риска негативно влияют на все сосудистые территории, увеличивая уязвимость сосудов к множественным проявлениям атеросклероза.

Наиболее часто у пациента с клиническими проявлениями коронарного атеросклероза при активной диагностической тактике выявляются поражения брахиоцефальных, почечных артерий (ПА) и артерий нижних конечностей [10].

При этом далеко не у всех пациентов имеют место клинические проявления ишемии в этих бассейнах. Вместе с тем, выявление мультифокального атеросклероза (МФА), определяемое как наличие гемодинамически значимых атеросклеротических поражений в двух и более сосудистых бассейнах, подчеркивает тяжесть патологического процесса и является маркером неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза (рис. 2).

Распространенность мультифокального атеросклероза – диагностическая дилемма

В настоящее время сложно судить об истинной распространенности мультифокального атеросклероза (МФА). Его частота широко варьирует и колеблется от 6% до 94% как в разных популяциях, так и в разных возрастных группах пациентов.

Такие большие различия объясняются, во-первых, тем, что для выявления МФА использовались разнообразные учетные критерии поражения сосудистых бассейнов, а именно, одни авторы придерживались метода оценки клиники ишемии артериальных бассейнов, другие – опирались на оценку протоколов распространенности МФА в скрининговом порядке, третьи – пользовались способом оценки значения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) [11]. Во-вторых, в данных исследованиях оценивались пациенты с нестандартизированным сердечно-сосудистым риском: группы больных были различны по гендерным особенностям, возрастным критериям и формам ИБС. Вполне объяснимо, что амбулаторные пациенты с низким или средним скорректированным сердечно-сосудистым риском были отличны по распространенности МФА от пациентов с острыми формами ИБС [12].

Кроме того, клинической иллюстрацией, в частности, поздней диагностики сосудистой патологии может служить сравнительная эпидемиология одно- или многососудистого поражения: по данным ВОЗ, поражение одного сосуда выявлялось при первом обращении к специалисту в 65% случаев, в то время как в РФ – всего в 35%. А мультисосудистое поражение в нашей стране выявляется, наоборот, в 54,2% случаев, а в мире – всего в 37%, причем самым частым становится одновременное поражение коронарных, церебральных и периферических артерий нижних конечностей.

Сегодня сосудистая коморбидность не является патофизиологическим мифом или просто модным термином, так как за этим медицинским понятием стоит конкретное содержание. Многочисленные рандомизированные исследования говорят о высокой частоте сосудистой коморбидности в популяции [13].

Сочетание коронарного и экстракоронарного атеросклероза, т.е. МФА, является одним из важнейших факторов, определяющих нередко неблагоприятный прогноз у пациентов с ИБС, тем не менее частота его диагностики остается неудовлетворительной. В настоящее время предложены различные методы скринингового выявления МФА: определение ЛПИ для атеросклероза артерий нижних конечностей; аускультативное и последующее за ним ультразвуковое исследование для выявления атеросклероза брахиоцефальных артерий [14].

Кажущаяся простота обсуждаемых диагностических алгоритмов не приводит в реальной клинической практике к их неукоснительному соблюдению практикующими врачами, а выявляемость

МФА, прежде всего, на амбулаторном этапе продолжает оставаться низкой, даже при наличии явных клинических симптомов болезни. Необходимо отметить, что при целенаправленном выявлении мультифокального поражения распространенность атеросклероза закономерно выше [15].

Известно, что около 50% больных ИБС имеют окклюзионно-стенотические поражения коронарных артерий в сочетании с другими периферическими артериальными бассейнами. Так, в исследовании Agel R. A. у лиц с ИБС была выполнена тотальная ангиография магистральных артериальных бассейнов. Была отмечена высокая распространенность МФА: поражение магистральных артерий нижних конечностей регистрировалось в 56% случаев, поражение брахиоцефальных артерий – у 16% больных [16]. В работе Гараевой Л.А. и Маянской С.Д. с аналогичным дизайном исследования среди 100 больных ИБС с разнообразными клиническими проявлениями атеросклероза при помощи ангиографии обнаружено гемодинамически значимое поражение двух и более бассейнов в 69% случаев [17]. В ходе регистрового исследования Барбараш О.Л. и соавт. показали, что у больных инфарктом миокарда МФА выявлялся с частотой 95%, если учитывать как латентные, так и гемодинамически значимые его формы. При этом у 29% пациентов определялись значимые стенозы брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей [18].

Согласно данным проведенного собственного исследования у 24,8% больных острым коронарным синдромом (ОКС) было отмечено наличие атеросклеротического стеноза почечных артерий (ПА), при этом одностороннее поражение выявлено у 58,8% лиц, двустороннее – у 41,2%. У пациентов с односторонним стенозом поражение левой ПА наблюдалось в 57,5% случаев, правой ПА – в 42,5%. При одностороннем атеросклеротическом поражении выраженность стеноза составила в среднем 56,1% [23,6], тогда как при двустороннем атеросклеротическом стенозе поражение было более выраженным – 76,7% [21,4] ($p < 0,05$) (рис. 3).

Анализ полученного фактического материала показал, что гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение у лиц с односторонним стенозом ПА встречалось в 31,9% случаев, у пациентов же с двусторонним атеросклеротическим поражением этот показатель был существенно выше и составил 63,6% (рис. 4).

Неблагоприятная прогностическая роль любых форм МФА была показана во многих исследованиях. В регистрах ОКС CRUSADE, GRACE, MASCARA оценивались клинические проявления атеросклероза нижних конечностей и брахиоцефальных артерий. Доказано, что выявление мультифо-

Рис. 3. Встречаемость и особенности поражения стеноза почечных артерий

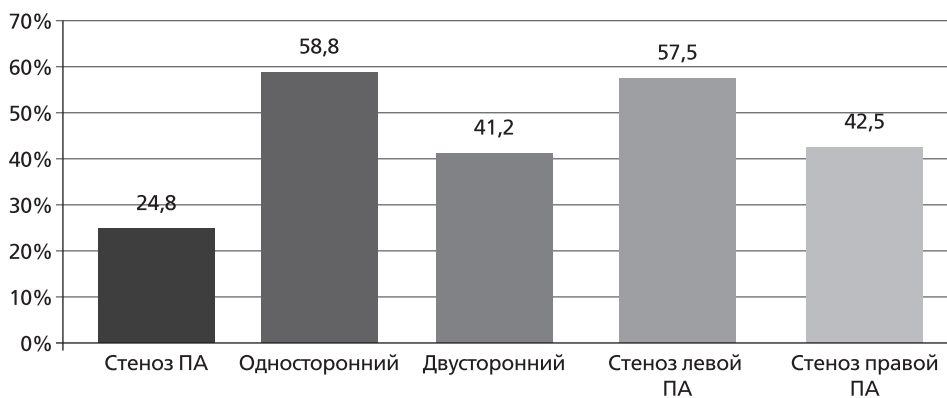
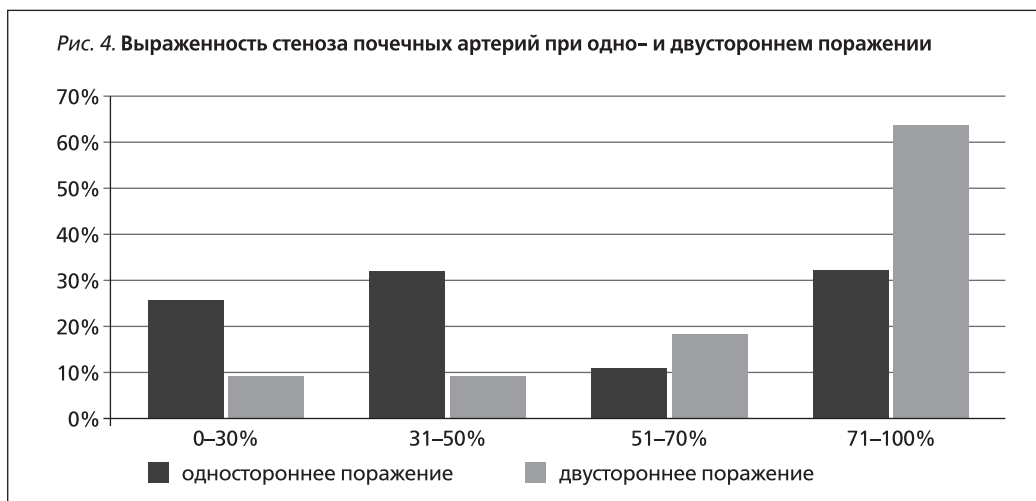


Рис. 4. Выраженность стеноза почечных артерий при одно- и двустороннем поражении



кального атеросклероза имеет неблагоприятную прогностическую значимость как на госпитальном этапе заболевания, так и в отдаленном периоде наблюдения.

При этом количество пораженных артериальных бассейнов имело прямую связь с частотой развития неблагоприятных исходов [19].

В регистрах REACH и AGATHA, включавших пациентов со стабильными формами атеросклеротических заболеваний, факторами риска развития МФА, либо с симптомным поражением артерий было обнаружено, что поражение более одного сосудистого бассейна приводит к существенному росту частоты последующих сердечно-сосудистых катастроф [20].

Таким образом, чрезвычайно актуальной задачей является верификация у пациентов с ИБС сосудистой коморбидности, способной ухудшить прогноз заболевания и повлиять на выбор лечебно-диагностической тактики.

Учитывая все вышеизложенное, попробуем кратко осветить современные представления о ведении пациентов с заболеванием периферических артерий (ЗПА) на основе современных отечественных и зарубежных рекомендаций с позиции доказательной медицины.

Следует отметить, что риск возникновения ЗПА различных локализаций резко увеличивается с возрастом как следствие проявления основных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), включая курение, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию и диабет [21].

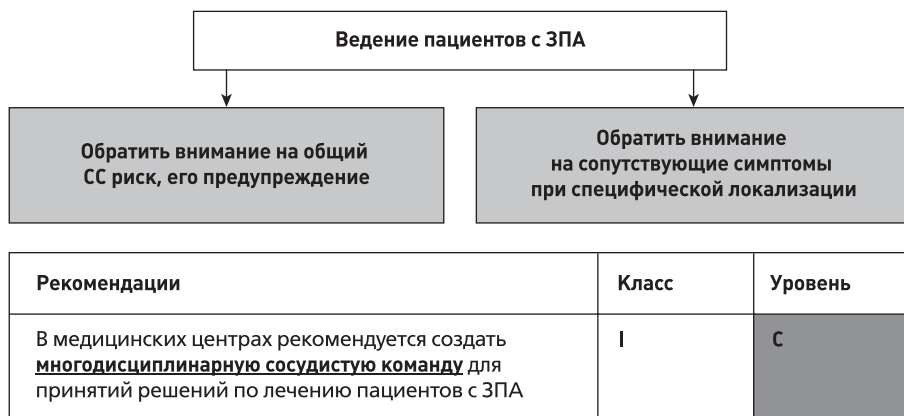
Когда определенный сосудистый бассейн поражен атеросклерозом, то под угрозой находится не только соответствующая область кровоснабжения, но появляется и общий риск со стороны сердечно-сосудистой системы. Каждая затронутая атеросклерозом сосудистая территория считается маркером ССР.

Пациенты, имеющие МФА, в значительной степени подвержены риску фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Именно поэтому особое внимание уделяется вопросам вторичной профилактики ССЗ и рациональному ведению пациентов с различной локализацией атеросклероза [22].

Терапевтические стратегии у пациентов с МФА

Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) пациентов с заболеванием периферических артерий подразумевает под собой коррекцию факторов риска, включая персонализированный подбор фармакологических препаратов, а также нефармакологические меры, такие как прекраще-

Рис. 5. Особенности ведения пациентов с заболеванием периферических артерий



ние курения, рациональное питание, снижение повышенной массы тела и регулярные физические упражнения.

Общие патогенетические механизмы атеросклероза и атеротромботических осложнений вне зависимости от их локализации предполагают наличие общих подходов к вторичной профилактике с применением антигипертензивной, антитромботической и гиполипидемической терапии у пациентов с мультифокальным артериальным поражением [23].

Стандартная вторичная профилактика обеспечивает, с учетом более высокого исходного риска, отчетливое снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений при поливазкулярном поражении, однако не всегда позволяет снизить суммарный ССР до уровня, который достигается у пациентов с меньшей распространенностью атеросклероза [24].

Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование должны рассматриваться как ключевые моменты ведения пациентов с ЗПА.

Рис. 6. Вторичная профилактика атеросклероз-ассоциированных ССЗ

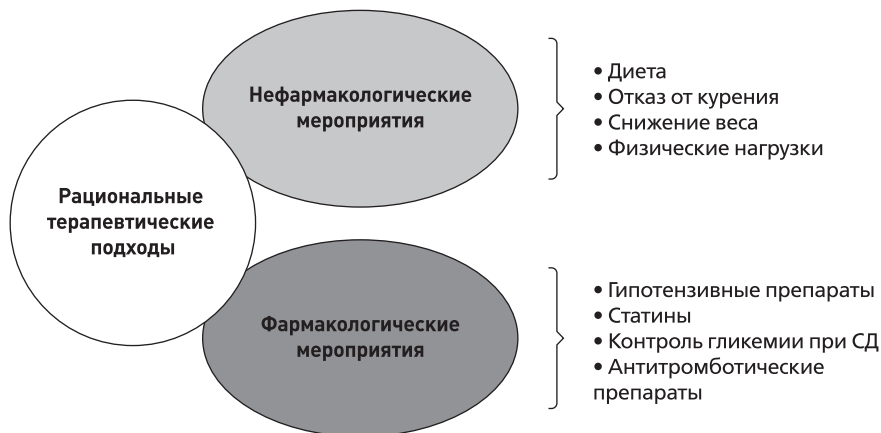


Таблица 1. Рекомендации по ведению пациентов с ЗПА: оптимальная медикаментозная терапия

Рекомендации	Класс a	Уровень b
Отказ от курения рекомендован для всех пациентов с ЗПА [25]	I	B
Правильное питание и физическая активность рекомендована всем пациентам с ЗПА	I	C
Прием статинов рекомендован всем пациентам с ЗПА [26]	I	A
Пациентам с ЗПА рекомендовано снижение уровня ХС ЛПНП до <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или уменьшение его на ≥50%, если исходный уровень 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл) [27]	I	C
Пациентам с сопутствующим диабетом предписан строгий контроль уровня сахара в крови	I	C
Антитромбоцитарная терапия рекомендована пациентам с симптомной формой ЗПА [28]	I	C ^d
Пациентам с ЗПА и АГ рекомендовано поддерживать уровень АД <140/90 мм рт. ст. [29]	I	A
иАПФ и БРА должны использоваться в качестве препаратов первого ряда у пациентов с ЗПА и сопутствующей АГ [30]	Ila	B

Примечание: a – класс рекомендаций, b – уровень доказательности, c – блокаторы кальциевых каналов могут быть использованы у представителей негроидной расы, d – доказательность рекомендаций очевидна не для всех сосудистых локализаций, рекомендации, специфические для данной локализации, представлены в соответствующих разделах. Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЗПА – заболевание периферических артерий, ОМТ – оптимальная

Особый интерес представляет возможность рационального применения у пациентов с сосудистой коморбидностью появившихся новых методов и режимов медикаментозной терапии, эффективно влияющей на механизмы прогрессирования атеросклероза и предупреждающей развитие его грозных осложнений.

Действующие в настоящее время европейские и российские клинические рекомендации не предусматривают наличие особых целевых уровней АД при лечении АГ у пациентов с МФА. С учетом противоречий имеющихся данных клинические руководства рекомендуют избегать снижение САД ниже 110-120 мм рт. ст. и быстрого снижения АД у пациентов с ЗАНК, особенно при наличии критической ишемии нижних конечностей. Осторожный подход к снижению АД рекомендуется также при наличии выраженных каротидных стенозов [31].

Интенсивная терапия статинами со снижением уровней ХС ЛПНП менее 1,5-1,4 ммоль/л является стандартным подходом у пациентов с атеросклеротическими ССЗ. Возможности оптимизации гиполипидемической терапии у больных с МФА в реальной клинической практике связаны с дополнительным назначением эзетимиба и, в большей степени – ингибиторов PCSK9. При этом целесообразно у больных с поражением нескольких сосудистых бассейнов стремиться к более раннему подключению к стандартной статинотерапии и других препаратов, особенно ингибиторов PCSK9, для достижения более жестких целей гиполипидемической терапии [32].

Группу с очень высоким ССР, как известно, составляют пациенты с сахарным диабетом и поливакулярным поражением. Появление в последние годы глюкозоснижающих препаратов с доказанным профилактическим эффектом в отношении сердечно-сосудистых осложнений позволяет использовать эту возможность с целью снижения риска смерти, прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и, прежде всего, улучшения прогноза у пациентов с МФА поражением и сахарным диабетом 2-го типа [33].

Антитромботическая терапия представляется одним из наиболее перспективных направлений вторичной профилактики у пациентов с атеросклеротическими ССЗ. Особенности профиля ССР у больных с МФА позволяют предполагать оптимальное соотношение эффективности и безопасно-

сти при применении различных режимов антитромботической терапии в обсуждаемой клинической группе. Выявление многососудистого характера коронарного поражения и/или наличия ЗПА является важным аргументом назначения комбинированной антитромботической терапии, в частности ривароксабаном и АСК, при условии подтверждения оптимального соотношения пользы и риска [34].

После получения результатов исследования ISCHEMIA, не выявившего преимуществ инвазивной стратегии лечения в сравнении с консервативной стратегией у больных с обструктивным коронарным поражением и умеренной или тяжелой ишемией, скрининг ЗПА у пациентов с хронической ИБС для оценки показаний к применению новых эффективных методов медикаментозной терапии в рамках вторичной профилактики представляется чрезвычайно актуальным [35].

Заболевание экстракраниальных отделов сонных и позвоночных артерий

- Стенозы сонной артерии составляют $\geq 50\%$ от всех случаев поражения экстракраниального сегмента ВСА.
- Оценка степени стеноза осуществляется по методу NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) [36].
- Каротидный стеноз определяется как «симптомный», если симптомы проявлялись в течение предыдущих 6 месяцев и «бессимптомный» — при отсутствии анамнестических данных, либо когда последние симптомы проявлялись >6 мес. назад.

Диагностика

- При осмотре необходимо оценить неврологический статус (гемипарезы, нарушение речи и т.д.) при наличии в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторной ишемической атаки (ТИА).
- Рекомендовано проведение аускультации области каротидной бифуркации с целью выявления систолического шума в проекции бифуркации сонной артерии.
- Особое внимание уделяется визуализации экстракраниальных сегментов сонных артерий (табл. 2).

Тактика ведения и терапевтические подходы

1. Общие принципы ведения пациентов с заболеванием сонных артерий отражены в табл. 1.
2. АТТ показана всем пациентам со стенозом сонной артерии, независимо от клинических симптомов и реваскуляризации. Двойная антитромбоцитарная терапия должна проводиться, по крайней мере, в течение 1 мес. после стентирования сонной артерии.
3. Проведение оперативного вмешательства по показаниям.

Таблица 2. Рекомендации по визуализации экстракраниальных сегментов сонных артерий

Рекомендации	Класс а	Уровень b
УЗДС (методика визуализации первого ряда), КТА и/или МРА рекомендуются для оценки протяженности поражения и степени тяжести экстракраниального каротидного стеноза [37]	I	B
В случае планирования ССА, после каждого УЗДС рекомендуется проведение либо МРА, либо КТА для визуализации как дуги аорты, так и экстра- и интракраниального кровообращения [37]	I	B
В случае планирования КЭ рекомендуется, чтобы оценка стеноза проводилась методом УЗДС и подтверждалась либо с помощью МРА, либо КТА (либо повторным УЗДС, проведенным в экспертной сосудистой лаборатории) [37]	I	B

Примечание: а – класс рекомендаций, b – уровень доказательности. Сокращения: КТА – компьютерная томографическая ангиография, КЭ – каротидная эндартерэктомия, МРА – магнитно-резонансная ангиография, ССА – стентирование сонной артерии, УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование.

Таблица 3. Рекомендации по ведению пациентов со стенозом позвоночной артерии

Рекомендации	Класс а	Уровень b
У пациентов с симптомными стенозами экстракраниальных сегментов позвоночной артерии реваскуляризация может рассматриваться при поражениях $\geq 50\%$ у пациентов с рецидивирующими ишемическими проявлениями, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [42]	IIb	B
Вне зависимости от степени тяжести заболевания, при бессимптомном стенозе позвоночной артерии реваскуляризация не показана	III	C

Примечание: а – класс рекомендаций, b – уровень доказательности.

Заболевание позвоночных артерий

До 20% ишемических цереброваскулярных событий, связанных с кровообращением в затылочной области, относятся к заболеваниям позвоночной артерии [38].

Диагностика

КТА/МРА имеют более высокую чувствительность (94%) и специфичность (95%), чем УЗДС (чувствительность 70%) [39].

МРА дает гипердиагностику стенозов устья позвоночной артерии [40], КТА, напротив, недооценивает степень и распространенность стенозов устья позвоночной артерии. Несмотря на эти ограничения, ЦСА редко применяется для диагностических целей. Однако она может потребоваться пациентам с симптомным заболеванием позвоночной артерии, которые потенциально являются кандидатами на реваскуляризацию. Таким пациентам с уже установленным диагнозом стеноза позвоночной артерии разумно использовать ЦСА для оценки прогрессирования стеноза и наблюдения после проведения им реваскуляризации.

Тактика ведения и терапевтические подходы

1. Прием аспирина (или клопидогреля в случае непереносимости аспирина) и статинов рекомендуется независимо от симптомов.
2. Большинству пациентов с бессимптомным заболеванием позвоночной артерии не требуется реваскуляризации. Вопрос о реваскуляризации может быть рассмотрен для пациентов с резистентными ишемическими проявлениями, несмотря на проводимую им АТТ.
3. Хирургические операции на экстракраниальных сегментах позвоночной артерии (с транспозицией к ССА, трансподключичной позвоночной эндартерэктомии, дистального венозного шунтирования) могут иметь низкий риск развития инсульта/смерти в случае их выполнения опытными и квалифицированными специалистами [41].

Заболевания артерий верхних конечностей

- Атеросклеротическое поражение артерий верхней конечности проявляется в основном на уровне брахиоцефального ствола, подключичной и подмышечной артерий.
- При наличии клинических признаков, диагностическая визуализация осуществляется с помощью УЗДС, КТА или МРА.
- Для большинства пациентов с бессимптомной формой течения заболевания возможны альтернативные виды лечения.

Диагностика

Ультразвуковое дуплексное сканирование

Доплеровское исследование подключичных артерий позволяет обнаруживать высокоскоростные потоки, указывающие на стеноз $> 50\%$. Из-за проксимальной локализации подключичных пораже-

ний иногда сложно отличить выраженный стеноз устья артерии от полной окклюзии. Монофазный постстенотический поток и альтернирующий поток в ипсилатеральной позвоночной артерии определяются в случае стеноза >70% проксимального сегмента подключичной артерии. В случае подозрения на синдром подключичного обкрадывания («стилсиндром»), проведение пробы с гиперемией выявляет реверсивный поток с двух сторон в экстракраниальном сегменте позвоночной артерии. Выраженный стеноз или окклюзия брахиоцефального ствола определяют уменьшение скорости потока в ипсилатеральной подключичной артерии и общей сонной артерии (ОСА). Патологические или сомнительные результаты проведенного дуплексного ультразвукового исследования должны быть верифицированы методами анатомической визуализации (КТА или МРА) [43].

Компьютерная томографическая ангиография

КТА является превосходным инструментом для визуализации супра-аортальных поражений. Она также дает возможность получения дополнительной информации, не относящейся к сосудистому руслу, например, в случае дифференциального диагноза с синдромом верхней апертуры грудной клетки.

Магнитно-резонансная ангиография

МРА дает как функциональную, так и морфологическую оценку, позволяющую различать антеградную от ретроградной перфузии и определять степень тяжести стеноза.

Цифровая субтракционная ангиография

Несмотря на то что ЦСА считается «золотым стандартом», она все чаще заменяется другими методами визуализации. Область применения — в сочетании с эндоваскулярной терапией.

Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография полезна для диагностики артериитов (болезнь Такаясу, гигантоклеточный артериит).

Тактика ведения и терапевтические подходы

- Контроль факторов риска и ОМТ рекомендуются всем пациентам с симптомным заболеванием артерий верхних конечностей в целях снижения риска ССО [44].
- Реваскуляризация показана пациентам с симптомами ТИА/инсульта, синдромом подключично-коронарного обкрадывания, дисфункцией ипсилатерального доступа для проведения гемодиализа или ухудшением качества жизни.
- Реваскуляризацию следует рассматривать у пациентов с бессимптомной формой течения заболевания в случае, если они готовятся на плановое АКШ с использованием внутренней грудной арте-

Таблица 4. Рекомендации по ведению пациентов со стенозом подключичной артерии

Рекомендации	Класс a	Уровень b
Проведение реваскуляризации должно рассматриваться при наличии симптомов стеноза/ окклюзии подключичной артерии	IIa	C
При наличии симптомов стеноза/окклюзии подключичной артерии в качестве методов лечения рассматриваются оба вида реваскуляризации (стентирование либо хирургическое вмешательство). Выбор зависит от характера поражения и уровня риска для данного пациента	IIa	C
При бессимптомном течении стеноза подключичной артерии проведение реваскуляризации:		
• следует рассмотреть в случае проксимального стеноза у пациентов с маммакоронарным шунтированием (с использованием ипсилатеральной внутренней грудной артерии)	IIa	C
• следует рассмотреть в случае подключичного стеноза и наличия у пациента ипсилатеральной артериовенозной фистулы для диализа	IIa	C
• может быть рассмотрено в случае билатерального стеноза с целью более точного мониторинга артериального давления	IIb	C

рии, при наличии у них двусторонней фистулы для гемодиализа, а также пациентам с выраженным двусторонним подпочечным стенозом/окклюзией для поддержания адекватного артериального давления.

- Для проведения реваскуляризации возможны как эндоваскулярные, так и хирургические методы [45].

Заболевание почечных артерий

- Атеросклеротическое заболевание почечной артерии (ЗПочА) является наиболее распространенной причиной «реноваскулярной гипертензии».
- Больным с подозрением на ЗПочА для установления данного диагноза рекомендуется в первую очередь проведение УЗДС, а затем МРА и/или КТА.

Тактика ведения и терапевтические подходы

- иАПФ/БРА рекомендуются для лечения гипертензии, связанной с односторонним стенозом почечной артерии (Ib) [49].
- иАПФ/БРА могут применяться в случае двустороннего выраженного СПА или СПА в единственной функционирующей почке, при условии, если они хорошо переносятся, и пациент находится под пристальным наблюдением (IIb B) [50].
- Блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и диуретики рекомендуются для лечения гипертензии, связанной с ЗПочА (Ic).
- Рутинная реваскуляризация не рекомендуется в случае СПА вследствие атеросклероза (III A) [51].
- При наличии гипертензии и/или признаков почечной недостаточности, связанной с фиброзно-мышечной дисплазией почечной артерии, рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении баллонной ангиопластики с последующим стентированием (IIa B) [52].
- Баллонная ангиопластика со стентированием или без может рассматриваться у отдельных пациентов со СПА и рецидивирующей сердечной недостаточностью неясной этиологии или внезапным отеком легких (IIb C) [53].
- При наличии показаний для реваскуляризации, для пациентов со сложной анатомией почечных артерий, после неудачной эндоваскулярной процедуры или во время открытой операции на аорте, рекомендуется проведение хирургической реваскуляризации (IIa B) [54].

Примечание: а – класс рекомендаций, b – уровень доказательности. Сокращения: БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину, ЗПочА – заболевание почечной артерии, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, СПА – стеноз почечной артерии.

Таблица 5. Рекомендации по диагностической стратегии ведения пациентов с подозрением на заболевания почечных артерий

Рекомендации	Класс а	Уровень
УЗДС (в первую очередь), КТАс и МРАd рекомендуются в качестве методов диагностической визуализации для установления диагноза ЗПочА [46]	I	B
ЦСА может использоваться для подтверждения диагноза ЗПочА при высоком клиническом подозрении и неубедительных результатах неинвазивных методов исследования [47]	IIb	C
Сцинтиграфия почек, измерение ренина плазмы до и после использования иАПФ и измерение венозного ренина не рекомендуются в качестве скрининговых методов диагностики атеросклеротического ЗПочА [48]	III	C

Примечание: а – класс рекомендаций, b – уровень доказательности, c – если СКФ ≥ 60 мл/мин, d – если СКФ ≥ 30 мл/мин. Сокращения: иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЗПочА – заболевание почечной артерии, КТА – компьютерная томографическая ангиография, МРА – магнитно-резонансная ангиография, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование, ЦСА – цифровая субтракционная ангиография.

Заболевания артерий нижних конечностей

- У большинства пациентов ЗАНК является бессимптомным. Дистанция ходьбы (ДХ) должна оцениваться с целью выявления скрытого ЗАНК.
- Клинические признаки варьируются в широких пределах. Довольно часто проявляются атипичные симптомы.
- Даже пациенты с бессимптомным течением ЗАНК подвергаются высокому риску ССО, поэтому большинство превентивных стратегий, в том числе строгий контроль факторов риска является для них важной частью профилактики ССО.
- ЛПИ является главным скрининг-тестом для диагностики ЗАНК. УЗДС – первый метод визуализации ЗАНК.
- Результаты анатомической визуализации должны тщательно анализироваться вместе с результатами симптомного тестирования и гемодинамических исследований до принятия клинического решения о лечении заболевания.
- ХИНК определяет клинические закономерности прогрессирования заболевания и чувствительность к определенным факторам, влияющим на жизнеспособность конечностей. Риск-стратификация зависит от тяжести ишемии, раневых повреждений и наличия инфекции.

Диагностика

- Определение ЛПИ является первым диагностическим шагом после клинического обследования.
- Измерение ЛПИ рекомендуется в качестве первоочередного неинвазивного скрининг-теста для диагностики ЗАНК (I C) [55].
- В случае несжимаемых артерий стопы или ЛПИ $>1,40$ назначаются альтернативные методы обследования, такие как определение плече-плечевого индекса, анализ формы доплеровской кривой или регистрация наполнения пульса (I C) [56].

Примечание: а – класс рекомендаций, b – уровень доказательности. Сокращения: ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ЗАНК – заболевание артерий нижних конечностей.

Рекомендации по диагностической визуализации ЗАНК

- УЗДС является методом визуализации первой линии для подтверждения диагноза ЗАНК (I C) [57].
- УЗДС и/или КТА и/или МРА показаны для визуализации анатомической характеристики поражения при ЗАНК, а также для выбора оптимальной стратегии проведения реваскуляризации (I C) [58].
- Данные анатомической визуализации всегда должны анализироваться в сочетании с клиническими симптомами и гемодинамическими показателями до принятия решения о лечении (I C) [59].
- Рекомендуется проведение УЗДС для исключения АБА (IIa C) [60].

Примечание: а – класс рекомендаций, b – уровень доказательности. Сокращения: АБА – аневризма брюшной аорты, ЗАНК – заболевание артерий нижних конечностей, КТА – компьютерная томографическая ангиография, МРА – магнитно-резонансная ангиография, УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование.

Тактика ведения и терапевтические подходы

- Общие принципы ведения пациентов с ЗАНК отражены в *табл. 1*.
- Антитромбоцитарные средства используются у пациентов с ЗАНК для предупреждения нежелательных явлений, связанных как с конкретным локализацией, так и всей сердечно-сосудистой системой в целом.
- АТТ показана пациентам с симптомным ЗАНК. Подтвержденных результатов эффективности ее у бессимптомных пациентов на сегодняшний день не существует.

- У пациентов с ПХ, профилактика ССО и регулярная тренировка являются основополагающими принципами ведения пациентов. Если повседневная двигательная активность затруднена, реваскуляризация проводится наряду с лечебной физкультурой.
- Проведение оперативного вмешательства по показаниям.
- Раннее распознавание ишемического некроза и/или инфекции и своевременное направление на консультацию к сосудистому хирургу является обязательным этапом многопрофильного подхода для сохранения конечностей. Реваскуляризация назначается при первой возможности.
- Острая ишемия конечностей с неврологическим дефицитом требует срочного проведения реваскуляризации.

Прогностическое значение сосудистой коморбидности

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что сосудистая коморбидность у пациентов с ИБС является маркером неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Так, наличие стенозов некоронарных артерий свыше 50% ассоциировалось с увеличением смертности в течение 2,5 лет [61]. Однако и менее значимые стенозы в некоронарных сосудах оказывали неблагоприятное влияние на отдаленный прогноз пациентов, перенесших ОКС (2,35). Негативное влияние МФА на прогноз частично обусловлено большей распространенностью и выраженностью в обсуждаемой клинической группе факторов ССР и уже состоявшихся ССО, однако этот феномен имеет и независимое прогностическое значение [62].

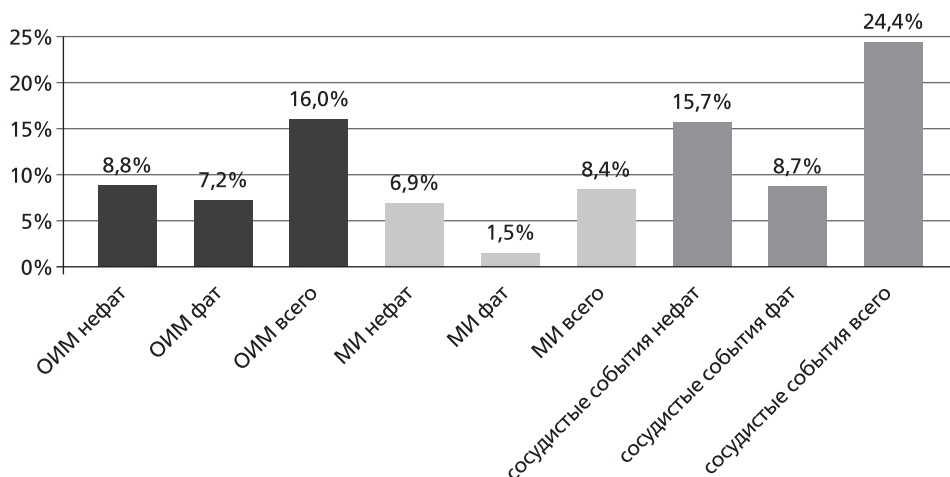
В реальной клинической практике врачи нередко просто фиксируют у своих пациентов наличие сосудистой коморбидности, в то время как ее можно успешно прогнозировать. Вместе с тем, такой прогноз чаще становится исключением, так как шкалы и индексы оценки тяжести и прогнозирования исхода патологического процесса в условиях коморбидности крайне редко используются практическими врачами.

При этом на сегодняшний день недостаточно данных в отношении отдаленного прогноза у пациентов с ЗПА, в частности с поражением почечных сосудов. Нами было проведено проспективное наблюдение за больными обсуждаемой группы. В ходе исследования была сформирована группа, включавшая в себя 146 пациентов с ОКС, у 62-х из которых было выявлено атеросклеротическое поражение ПА. В ходе наблюдения (сроки) за пациентами было установлено, что у 24,4% больных в последующем наблюдались ССС, из них ОИМ повторно перенесли 16,0% пациентов, МИ был диагностирован у 8,4% больных. У 8,7 % пациентов ССС носили фатальный характер (рис. 7).

В ходе выполнения двухфакторного логистического регрессионного анализа в качестве первого признака был взят двусторонний стеноз ПА, в качестве второго – те факторы, которые ранее в ходе однофакторного анализа оказали свое влияние на риск развития сосудистых событий. Было отмечено, что двусторонний атеросклеротический стеноз почечных сосудов оказывал свое влияние на риск развития фатальных и нефатальных сосудистых событий. В ходе двухфакторного логистического анализа, свое влияние подтвердили такие факторы, как наличие стадий хронической болезни почек (ХБП) ($p=0,034$, $\chi^2=6,78$), значение СКФ до коронароангиографии (КАГ) ($p=0,0001$, $\chi^2=18,3$), а также выраженность стеноза проксимального и дистального участков передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ($p=0,005$, $\chi^2=10,6$) ($p=0,027$, $\chi^2=7,2$). При помощи уравнений логистической регрессии были разработаны прогнозные таблицы, позволяющие оптимизировать оценку риска развития фатальных и нефатальных сосудистых событий (ФИНСС) в отдаленном периоде.

Следует подчеркнуть, что у лиц с двусторонним атеросклеротическим стенозом почечных сосудов и ХБП 3 стадии, соответствующей умеренному снижению СКФ, риск развития ФИНСС составил 45%, у пациентов без стеноза ПА он оказался значительно ниже и был равен 18%. При наличии ХБП

Рис. 7. Частота встречаемости сосудистых событий при проспективном наблюдении



5 стадии у пациентов со стенозом ПА обсуждаемый риск составил 67%, в то время как у больных без поражения ПА он был равен 32% (табл. 6).

При расчете СКФ по формуле СКD-EPI, установлено, что лица с поражением ПА при Δ СКФ – 20 имели риск развития ФиНСС – 8%, у больных без стеноза ПА обсуждаемый риск был несколько ниже и составил 5%, а при Δ СКФ 60 – значительно различался (75 и 28%, соответственно) (табл. 7).

При оценке риска развития ФиНСС с включением в качестве прогностического критерия атеросклеротического поражения коронарной артерии в проксимальной трети ПМЖВ отмечено, что у лиц с двусторонним стенозом почечных сосудов и при стенозе > 70% пораженного сосуда риск составил 63%, а при окклюзии пораженной ветви – 87%; у больных же без атеросклеротического поражения ПА риск был значительно ниже – 8 и 18% соответственно (табл. 8). У пациентов с коронарным стенозом средней трети ПМЖВ и двусторонним атеросклеротическим поражением почечных сосудов риск развития ФиНСС событий достигал 78%, в то время как у больных без стеноза ПА – 17% (табл. 9).

Эффективная стратификация риска развития неблагоприятных исходов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска на фоне сосудистой коморбидности остается первооче-

Таблица 6. Прогнозная таблица оценки риска развития фатальных и нефатальных сосудистых событий в зависимости от наличия двустороннего стеноза почечных артерий и стадий ХБП

Стадии ХБП и двусторонний стеноз ПА	1	2	3	4	5
Величина риска, %	24	32	45	56	67
Стадии ХБП и стеноза ПА нет	1	2	3	4	5
Величина риска, %	6	12	18	23	32

Таблица 7. Прогнозная таблица оценки риска развития фатальных и нефатальных сосудистых событий в зависимости от наличия двустороннего стеноза почечных артерий и Δ СКФ (СКD-EPI)

Δ СКФ (СКD-EPI) и двусторонний стеноз ПА	-40	-20	0	20	40	60	80
Величина риска, %	4	8	17	33	62	75	82
Δ СКФ (СКD-EPI) и стеноза ПА нет	-40	-20	0	20	40	60	80
Величина риска, %	3	5	9	15	22	28	41

Таблица 8. Прогнозная таблица оценки риска развития фатальных и нефатальных сосудистых событий в зависимости от наличия двустороннего стеноза почечных артерий и выраженности стеноза проксимальной ПМЖВ

Стеноз проксимальной ПМЖВ и двусторонний стеноз ПА	40	50	60	70	80	90	100
Величина риска, %	41	48	57	63	69	72	87
Стеноз проксимальной ПМЖВ и стеноза ПА нет	40	50	60	70	80	90	100
Величина риска, %	1	3	6	8	10	15	18

Таблица 9. Прогнозная таблица оценки риска развития фатальных и нефатальных сосудистых событий в зависимости от наличия двустороннего стеноза почечных артерий и выраженности стеноза среднего участка ПМЖВ

Стеноз проксимальной ПМЖВ и двусторонний стеноз ПА	40	50	60	70	80	90	100
Величина риска, %	34	38	44	49	55	63	78
Стеноз проксимальной ПМЖВ и стеноза ПА нет	40	50	60	70	80	90	100
Величина риска, %	1	3	5	7	9	12	17

редной задачей, позволяя своевременно оптимизировать тактику дальнейшего ведения больного.

В частности, наличие атеросклеротического поражения ПА может служить показателем риска возникновения кардиоваскулярных заболеваний, довольно часто превышающий в прогностическом плане прогрессирующее ухудшение почечной функции. Как правило, к моменту обнаружения ИБП пациент уже успевает перенести хотя бы одно сердечно-сосудистое осложнение, что диктует необходимость верификации ближайшего и отдаленного прогноза у данной категории больных.

Полученные нами в результате проведенного исследования надежные инструменты оценки прогноза позволили существенно оптимизировать возможности прогнозирования патологического процесса у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью. Применение оригинальных прогнозных таблиц в реальной клинической практике дает возможность практическому врачу надежно оценивать тяжесть и вероятные последствия коморбидности своих пациентов, используя такой анализ, прежде всего, для профилактики неблагоприятных сосудистых событий и повышения выживаемости больных на фоне осложненной коморбидности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Голухова Е.З., Драпкина О.М., Зайратьянц О.В., Самородская И. В., Семёнов В. Ю. Смертность населения от различных болезней системы кровообращения в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):40-48. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-40-48>.
2. Goloschchapov-Aksenov R.S. Informativity of risk factors in forecasting myocardial infarction. Health Care of the Russian Federation. 2019; 63(2): 60-65. Russian (Голошапов-Аксёнов Р.С. Информативность факторов риска в прогнозировании инфаркта миокарда//Здравоохранение Российской Федерации. 2019. Т. 63, № 2. С. 60-65).
3. Пузин С.Н., Шургая М.А., Дмитриева Н.В. и др. Эпидемиология инвалидности взрослого населения В в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(5):14-23. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-14-23>.
4. Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/2013/IV/Oganov.pdf>.
5. Курникова И.А., Уалиханова А.У., Мелешкевич Т.А., Кириянова Л.В. Качество гликемического контроля в оценке формирования инсулиновой потребности у больных с коморбидной патологией на фоне сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2018;21(2):118-127. <https://doi.org/10.14341/DM9601>.

6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск, М., 2017. 112 с.
7. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
8. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglul L., Wiklund O.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
9. Langsted A., Nordestgaard B.G. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology.* 2019;51(2):131-141. doi:10.1016/j.pathol.2018.09.062.
10. McDermott M.M., Kramer C.M., Tian L., Carr J., Guralnik J.M., Polonsky T., Carroll T., Kibbe M., Criqui M.H., Ferrucci L., Zhao L., Hippe D.S., Wilkins J., Xu D., Liao Y., McCarthy W., Yuan C. Plaque Composition in the Proximal Superficial Femoral Artery and Peripheral Artery Disease Events. *JACC Cardiovascular Imaging.* 2017;10(9):1003-1012. doi:10.1016/j.jcmg.2016.08.012.
11. Шумилина М.В., Керен М.А., Хадзегова О.А. Индекс лодыжечного давления – первоочередной неинвазивный скрининг-тест для диагностики заболеваний артерий нижних конечностей: возможности и ограничения метода. *Клиническая физиология кровообращения.* 2020;17(3):183-188. doi:10.24022/1814-6910-2020-17-3-183-188.
12. Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. *Клиническое руководство / М., СПб: Международная издательская группа «Медицинская книга», 2013; 360 с.*
13. Odutayo A., Wong C.X., Hsiao A.J., Hopewell S., Altman D.G., Emdin C.A. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016 Sep 6;354:i4482. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4482>. PMID:27599725.
14. Papa E. Ankle brachial index in coronary artery disease - author's reply // *Clinics (Sao Paulo).* - 2014. - No. 69(9). - P. 654.
15. Карпов Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов, В.А. Дудко. - Томск : СТТ, 2014. - 672 с.
16. Aboyans V., Ricco J-B., Bartelink M-LE L., Bjo rck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J-P., Czerny M. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal,* 2018,39:763-821. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
17. Грачев В.Г., Веденская С.С., Смоленская О.Г. Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением. Часть I: стратификация риска и диагностика. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):83-91. doi:10.20996/1819-6446-2021-02-10.
18. Барбараш Л.С., Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., Головин А.А., Бурков Н.Н. и др. Факторы неблагоприятного прогноза различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий в отдаленном послеоперационном периоде. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2017;10(2):22-39.
19. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Осокина А.В., Груздева О.В., Белик Е.В., Барбараш О.Л. Роль впервые выявленного сахарного диабета 2 типа в формировании неблагоприятного госпитального прогноза коронарного шунтирования. *Сахарный диабет.* 2018;21(5):344-355. <https://doi.org/10.14341/DM9585>.
20. Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2012;15(1):4955. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5979>.
21. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The N Engl J Med.* 2015;373(3):232-42. doi:10.1056/NEJMoal501352.
22. Явелов И.С. Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: реваскуляризация миокарда или медикаментозная терапия? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(3):2888. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2888>.
23. Manfrini O., Amaduzzi P.L., Cenko E., Bugiardini R. Prognostic implications of peripheral artery disease in coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;39:121-8. doi: 10.1016/j.coph.2018.04.005.

24. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L., et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1506930.
25. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D., Lochen M.L., Lollgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp HB, van Dis I, Verschuren W.M. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
26. Antoniou G.A., Fisher R.K., Georgiadis G.S., Antoniou S.A., Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol* 2014;63:79-87.
27. Murphy S.A., Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., White J.A., Lokhnygina Y., Reist C., Im K., Bohula E.A., Isaza D., Lopez-Sendon J., Dellborg M., Kher U., Tershakovec A.M., Braunwald E. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:353-361.
28. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
29. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
30. Ostergren J., Sleight P., Dagenais G., Danisa K., Bosch J., Qilong Y., Yusuf S. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;25:17-24.
31. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020; 17 (1): 7-45. doi:10.26442/2075082X.2020.1.200051.
32. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Демченкова Е.Ю. Ингибиторы PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: рекомендации и вопросы обеспечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):644-653. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-21.
33. Tavazzi L., Swedberg K., Komajda M., Böhm M., Borer J.S., Lainscak M. et al. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An efficacy and safety analysis of SHIFT study. *International Journal of Cardiology.* 2013;170(2):182-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.10.068.
34. Грачев В.Г., Веденская С.С., Смоленская О.Г. Особенности антитромботической терапии у пациентов с мультифокальным поражением артерий. *Кардиология.* 2021;61(3):87-95.
35. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. – М.: Реафарм, 2003. – 244 с.
36. Donnan G.A., Davis S.M., Chambers B.R., Gates P.C. Surgery for prevention of stroke. *Lancet* 1998;351:1372-1373.
37. Wardlaw J.M., Chappell F.M., Stevenson M., De Nigris E., Thomas S., Gillard J., Berry E., Young G., Rothwell P., Roditi G., Gough M., Brennan A., Bamford J., Best J. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
38. Borhani Haghighi A., Edgell R.C., Cruz-Flores S., Zaidat O.O. Vertebral artery origin stenosis and its treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:369-376.
39. Khan S., Cloud G.C., Kerry S., Markus H.S. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.
40. Kumar Dundamadappa S., Cauley K. Vertebral artery ostial stenosis: prevalence by digital subtraction angiography, MR angiography, and CT angiography. *J Neuroimaging* 2013;23:360-367.
41. Berguer R., Flynn L.M., Kline R.A., Caplan L. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg* 2000;31:9-18.
42. Kieffer E., Praquin B., Chiche L., Koskas F., Bahnini A. Distal vertebral artery reconstruction: long-term outcome. *J Vasc Surg* 2002;36:549-554.
43. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P., Bruno A., Connors J.J., Demaerschalk B.M. et al., Guidelines for the early management of patient with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44:870-947.
44. Aboyans V., Criqui M.H., McDermott M.M., Allison M.A., Denenberg J.O., Shadman R., Fronck A. The vital prognosis of subclavian stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1540-1545.

45. Duran M., Grottemeyer D., Danch M.A., Grabitz K., Schelzig H., Sagban T.A. Subclavian carotid transposition: immediate and long-term outcomes of 126 surgical reconstructions. *Ann Vasc Surg* 2015;29:397-403.
46. Safian R.D., Textor S.C. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431-442.
47. AbuRahma A.F., Yacoub M. Renal imaging: duplex ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, and angiography. *Semin Vasc Surg* 2013;26:134-143.
48. Drieghe B., Madaric J., Sarno G., Manoharan G., Bartunek J., Heyndrickx G.R., Pijls N.H., De Bruyne B. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J* 2008;29:517-524.
49. Evans K.L., Tuttle K.R., Folt D.A., Dawson T., Haller S.T., Brewster P.S., He W., Jamerson K., Dworkin L.D., Cutlip D.E., Murphy T.P., D'Agostino RBSr, Henrich W., Cooper C.J. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1199-1206.
50. Chrysochou C., Foley R.N., Young J.F., Khavandi K., Cheung C.M., Kalra P.A. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1403-1409.
51. Cooper C.J., Murphy T.P., Cutlip D.E., Jamerson K., Henrich W., Reid D.M., Cohen D.J., Matsumoto A.H., Steffes M., Jaff M.R., Prince M.R., Lewis E.F., Tuttle K.R., Shapiro J.I., Rundback J.H., Massaro J.M., D'Agostino RBSr, Dworkin L.D. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370:13-22.
52. Davies M.G., Saad W.E., Peden E.K., Mohiuddin I.T., Naoum J.J., Lumsden A.B. The long-term outcomes of percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2008;48:865-871.
53. Kane G.C., Xu N., Mistrik E., Roubicek T., Stanson A.W., Garovic V.D. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:813-820.
54. Abela R., Ivanova S., Lidder S., Morris R., Hamilton G. An analysis comparing open surgical and endovascular treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:666-675.
55. Aboyans V., Criqui M.H., Abraham P., Allison M.A., Creager M.A., Diehm C., Fowkes F.G., Hiatt W.R., Jonsson B., Lacroix P., Marin B., McDermott M.M., Norgren L., Pande R.L., Preux P.M., Stoffers H.E., Treat-Jacobson D. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890-2909.
56. Tehan P.E., Santos D., Chuter V.H. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2016;21:382-389.
57. Collins R., Cranny G., Burch J., Aguiar-Ibanez R., Craig D., Wright K., Berry E., Gough M., Kleijnen J., Westwood M. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2007;11:1-184.
58. Met R., Bipat S., Legemate D.A., Reekers J.A., Koelemay M.J. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415-424.
59. Koelemay M.J., Lijmer J.G., Stoker J., Legemate D.A., Bossuyt P.M. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1338-1345.
60. Barba A., Estallo L., Rodriguez L., Baquer M., Vega de Ceniga M. Detection of abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:504-508.
61. *European Heart Journal*. 2020;41:407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
62. Giugliano G., Laurenzano E., Rengo C., De Rosa G., Brevetti L., Sannino A., Perrino C., Chiariotti L., Schiattarella G.G., Serino F., Ferrone M., Scudiero F., Carbone A., Sorropago A., Amato B., Trimarco B., Esposito G. Abdominal aortic aneurysm in patients affected by intermittent claudication: prevalence and clinical predictors. *BMC Surg* 2012;12(suppl 1):S17.



ДЛЯ ЗАМЕТОК:



ДЛЯ ЗАМЕТОК:



ДЛЯ ЗАМЕТОК:

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО ТЕРАПИИ

Под редакцией член-корр. РАН, проф. Г.П. Арутюнова

Сдано в набор 25.08.2021. Подписано в печать 30.10.2021.
Бум. офсет. Тираж 1000 экз.

Гарнитура Newton
Печать офсетная
Оформление, оригинал-макет,
ООО «КСТ Групп», 2021

