Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 41–81

Поступила 11/11–2013
Принята к публикации 03/12–2013

Рабочая группа по подготовке текста:
Председатель: Мычка В. Б., д.м.н. профессор (кардиолог, Москва) — председатель секции метаболического синдрома Российского кардиологического общества.
Члены рабочей группы: Верткин А. Л. д.м.н., профессор (терапевт, Москва), Вардаев Л. И. к.м.н. (хирург, Москва), Дружилов М. А. к.м.н. (кардиолог, Петрозаводск), Ипаткин Р. В. к.м.н. (хирург, Москва), Калинкин А. Л. д.м.н., профессор (кардиолог, Москва), Кузнецова И. В. д.м.н., профессор (гинеколог, Москва), Кузнецова Т. Ю. д.м.н., профессор (кардиолог, Петрозаводск), Мехтиев С. Н. д.м.н., профессор (гастроэнтеролог, Санкт-Петербург), Моргунов Ю. Л. д.м.н., профессор (эндокринолог, уролог, Москва), Миллер А. М. к.м.н. (уролог, Хабаровск), Мамедов М. Н. д.м.н., профессор (кардиолог, Москва), Осипова И. В. д.м.н. профессор (терапевт, Барнаул), Пушкарь Д. Ю. д.м.н., профессор (уролог, Москва), Тапильская Н. И. (гинеколог, Санкт-Петербург), Титаренко В. Л. (хирург, Москва), Чумакова Г. А. д.м.н., профессор (кардиолог, Барнаул), Щекотов В. В. д.м.н., профессор (кардиолог, Пермь).
Состав Комитета экспертов:
Аганезова Н. В. д.м.н., профессор (гинеколог, Санкт-Петербург), Аметов А. С. д.м.н., профессор (эндокринолог, Москва), Антропова О. Н. д.м.н. (кардиолог, Барнаул), Балан В. Е. д.м.н., профессор (гинеколог, Москва), Богачев Р. С. д.м.н., профессор (кардиолог, Калининград), Демидова Т. Ю. д.м.н., профессор (эндокринолог, Москва), Драпкина О. М. д.м.н., профессор (гастроэнтеролог, Москва), Луцевич О. Э. д.м.н., профессор (хирург, Москва), Наумов А. В. д.м.н., профессор (терапевт, Москва), Оганов Р. Г. д.м.н., профессор, академик РАМН (кардиолог, Москва), Паценко М. Б. к.м.н. (терапевт, Москва), Пырикова Н. В. к.м.н. (кардиолог, Барнаул), Сигал А. С. д.м.н., профессор (уролог, Москва), Салов И. А. д.м.н., профессор (гинеколог, Саратов), Сметник В. П. д.м.н., профессор (гинеколог, Москва), Теблоев К. И. д.м.н., профессор (терапевт, Москва), Толстов С. Н. к.м.н. (кардиолог, Саратов), Ульрих Е. А. д.м.н., профессор (гинеколог, Санкт-Петербург), Фисун А. Я. (терапевт, Москва), Юренева С. В. д.м.н., профессор (гинеколог, Москва), Яшков Ю. И. д.м.н., профессор (хирург, Москва).

Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (6): 41–81

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Мычка В. Б.
e-mail: victoria-mychka@yandex.ru

Оглавление

Введение ... 43
Факторы, влияющие на развитие метаболического синдрома ... 43
Определение метаболического синдрома ... 45
Критерии диагностики метаболического синдрома ... 45
Формулировка диагноза при метаболическом синдроме ... 45
Примеры диагностических заключений ... 45
Диагностика метаболического синдрома на уровне первичного звена здравоохранения ... 46
Диагностика метаболического синдрома в условиях стационаров и специализированных клиник ... 47
Методы диагностики метаболического синдрома ... 48
Основные принципы лечения метаболического синдрома ... 52
Немедикаментозное лечение ожирения ... 53
Медикаментозное лечение ожирения ... 55
Хирургическое лечение ожирения ... 55
Коррекция гипергликемии ... 59
Гиполипидемическая терапия метаболического синдрома ... 60
Корректоры метаболизма ... 62
Антигипертензивная терапия ... 62
Антиагрегантная терапия ... 64
Особенности коррекции дисгормональных факторов риска метаболического синдрома у женщин ... 64
Лечение андрогенного дефицита у мужчин с метаболическим синдромом ... 65
Нарушения дыхания во время сна обструктивного характера у больных с метаболическим синдромом ... 66
Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит ... 69
Метаболический синдром у детей и подростков ... 79
Алгоритм лечения больных с метаболическим синдромом ... 79
Литература ... 79

Список сокращений и условных обозначений

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансферафаза
АО — абдоминальное ожирение
АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина
АСГ — алкогольный стеатогепатит
АСТ — аспартатаминотрансфераза
БЖ — бондажирование желудка
БПШ — билиопанкреатическое шунтирование
БКК — блокаторы кальциевых каналов
ГБ — гипертоническая болезнь
ГГТ — гамма-глютамилтранспептидаза
ГИ — гиперинсулинемия
ГТГ — гипертриглицеридемия
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ГШ — гастрошунтирование
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДЛП — дислипопротеинемия
ЖГ — жировой гепатоз
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ИАГ — индекс апноэ-гипноэ
ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
КТ — компьютерная томография
ЛЖ — левый желудочек
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
МАУ — микроальбуминурия
МРТ — магнитно-резонансная томография
МС — метаболический синдром
НАЖБ — неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ — неалкогольный стеатогепатит
НТГ — нарушенние толерантности к глюкозе
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
ОТ — окружность талии
ОХС — общий холестерин
ПЖ — правый желудочек
ПКН — печеночно-клеточная недостаточность
ПЛВ — потеря лишнего веса
ПОМ — поражение органов-мишеней
ПСГ — полисомнография
ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе
ПЭ — побочные эффекты
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РГ — рукавная гастрэктомия
САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
СЖК — свободные жирные кислоты
СМАД — суточное мониторирование АД
СНС — симпатическая нервная система
СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
СРБ — С-реактивный белок
СС — сердечно-сосудистые
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССР — сердечно-сосудистый риск
ССС — сердечно-сосудистые события
ТГ — триглицериды
ТТГ — тест толерантности к глюкозе
ТЭЖ — толщина эпикардиального жира
УДХК — урсодезоксихолиевая кислота
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФР — факторы риска
ХС — холестерин
ЦП — цирроз печени
ЭАГ — эссенциальная АГ
NO — оксид азота

Введение

Ожирение в XXI веке является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2025г ~1,5 млрд. населения будут иметь избыточную массу тела, а ~500 млн. — ожирение. Известно, что ожирение является одним из основных ФР развития и прогрессирования ИБС, АГ, СД 2 типа, заболеваний печени, почек, репродуктивной системы, онкопатологии и др.

Связь между ожирением и СС патологией определяется не только общим количеством жировой ткани в организме, но и характером ее распределения. Так, лица с АО, характерным для МС, чаще имеют атерогенный липидный профиль крови и высокий ССР.

Эксперты ВОЗ охарактеризовали МС, как "пандемию XXI века". Распространенность МС составляет 20–40%. Чаще встречается у лиц среднего и старшего возрастов (30–40%). СС заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него. Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития, как СД типа 2, так и АГ. МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, увеличении размеров полости ЛЖ, утолщении стенки сонной артерии. Причем, многие из этих нарушений проявляются независимо от наличия АГ. Одним из серьезных проявлений МС является неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит. Изменения в эндокринной системе, вызванные увеличением объема висцерального жира, являются причиной нарушения функции репродуктивной системы как у мужчин, так и у женщин. Однако, практически все эти изменения являются обратимыми и при своевременном их выявлении и коррекции можно сохранить здоровье и качество жизни пациентам.

Рекомендации по МС ВНОК от 2009 года уже давно нуждаются в коррекции и не могут сегодня служить руководством для врачей в связи с появлением новых научных данных. Например, оригинальный препарат сибутрамина (меридиа) изъят из обращения во всех странах мира, включая Россию. Обращение FDA от 29 января 2010г сообщило о результатах завершившегося многоцентрового плацебо-контролируемого исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial). В нем участвовало 10 тыс. пациентов с избыточной массой тела или с ожирением с СД или коронарной болезнью сердца, периферическим атеросклерозом или инсультом в анамнезе, а также с другими СС ФР. Риск СС осложнений был достоверно выше у пациентов принимающих сибутрамин в сравнении с группой плацебо 11,4% против 10%, соответственно (p=0,0023). В 2010 году в British Medical Journal было опубликовано сообщение от имени Европейского Медицинского Агентства о запрете использования росиглитазона в Европе, в связи с повышением риска развития сердечной недостаточности. В США он применяется по сей день, но на крайне ограниченных условиях. Изменились подходы к началу антигипертензивной терапии у больных с МС и другие изменения.

Кроме того, МС относится к коморбидным состояниям и требует мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению. Эксперты по МС различных медицинских специальностей предложили внести существенные дополнения в Российские рекомендации 2009г, которые носили узконаправленный характер. Дополнения содержат сведения о дисгормональных причинах МС с учетом гендерных особенностей, роли стресса в развитии МС, поражении печени при ожирении, эпикардиальном ожирении, хирургическом лечении ожирения и других проблемах. Такой всесторонний подход к ведению, диагностике и лечению больных с МС позволит снизить вероятность жизнеугрожающих осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Факторы, влияющие на развитие метаболического синдрома

Генетическая предрасположенность. Формирование МС генетически детерминировано. Известен ген к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена.

Существует множество исследований семей, обширных родословных и близнецов, родственники которых страдали СД типа 2. Результаты этих исследований позволили прийти к твердому убеждению, что ИР может быть генетически обусловлена. ГИ и ИР выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД типа 2.

Избыточное питание. Наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС, являются избыточное употребление пищи, содержащей жиры и низкая физическая активность. В основе накопления жировых масс в организме лежит переедание животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы, 1 грамм жира содержит 9 ккал, тогда как

белки и углеводы — по 4 ккал. Поэтому при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов при одинаковом объеме пищи.

Гиподинамия. Снижение физической активности — второй по значимости после переедания фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации ТГ в мышечной и жировой ткани, и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР.

Артериальная гипертония. АГ является одним из основных симптомов, объединенных в понятие МС. В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. Длительная, нелеченная или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительной ГИ и ИР.

Стресс. Стресс является независимым ФР развития ССЗ и неблагоприятных исходов. Лица, испытывающие стресс, склонны к нерациональному питанию (переедание, не соблюдение режима питания, недостаточное употребление овощей и фруктов), курению, чрезмерному употреблению алкоголя, гиподинамии. Стресс приводит к АГ, ИР, повышению уровня гликемии и ДЛП (ТГ, ОХС и ХС ЛПНП).

В ряде исследований, проведенных у лиц, испытывающих стресс на работе, показана высокая частота нарушений липидного обмена, абдоминального ожирения, АГ и МС.

Гормональный дисбаланс как фактор риска метаболического синдрома у женщин. Высокий-нормальный уровень тестостерона или его умеренное повышение при функциональной яичниковой гиперандрогении (СПКЯ) у женщин репродуктивного возраста и при снижении эстрогенпродуцирующей функции яичников у женщин в пери– и постменопаузе ассоциирован с повышением риска МС.

Это обусловлено эффектами тестостерона в женском организме, приводящими к накоплению висцеральной жировой ткани, усугублению ИР, накоплению атерогенных липидов. В период между 50 и 59 годами у 60% женщин в популяции отмечается увеличение МТ на 2,5–5 кг и более. Одновременно осуществляется постепенный переход от гиноидного к андроидному типу распределения жира, зависимому от формирующегося на фоне снижения продукции эстрогенов относительного преобладания андрогенов, секреция которых в яичниках и надпочечниках в этот отрезок жизни практически не меняется. Увеличение МТ, обусловленное возрастными особенностями метаболизма, в совокупности со сдвигом баланса андрогены/эстрогены в сторону андрогенов приводит к развитию абдоминального ожирения. Смещение баланса половых стероидов влияет на метаболизм и путем непосредственного воздействия на жировой обмен, в результате формируются характерные изменения липидного спектра (повышение ЛПНП, снижение ЛПВП), увеличивающие риск ССЗ.

Вне зависимости от возраста выключение менструальной функции, связанное с прекращением овариальной продукции стероидных гормонов (менопауза), увеличивает риск МС. Это связано как с относительным избытком андрогенов, так и абсолютным дефицитом эстрогенов. Эстрогенный дефицит реализует свое негативное влияние на сердечно-сосудистую систему посредством нескольких механизмов, среди которых следует особо отметить эндотелиальную дисфункцию и формирование АГ. В условиях эстрогенного дефицита нарушаются функции эндотелия, что характеризуется повышением содержания ЭТ-1 и тромбоксана-А2, и снижением синтеза NO и уровня простациклина. Таким образом, эстрогенный дефицит становится одним из факторов повышения АД, и эта тенденция четко прослеживается в постменопаузе, когда у существенной части женщин регистрируется повышенный уровень АД, с трудом поддающийся контролю, а уровень АД начинает превышать показатели мужчин того же возраста.

Стойкое снижение секреции прогестерона, эндогенного ингибитора рецепторов минералокортикоидов, у молодых женщин с хронической ановуляторной дисфункцией яичников или пациенток, находящихся в возрасте менопаузального перехода и постменопаузы, связано с избыточной активацией РААС и вытекающими отсюда последствиями. При сохраненной овариальной секреции эстрогенов ситуация усугубляется стимулирующим действием эстрадиола на синтез ангиотензиногена. Именно поэтому первые подъемы АД у женщин фиксируются задолго до наступления менопаузы, еще при сохраненном ритме менструаций, но при постепенной утрате овуляторной функции яичников. Тот же механизм потери прогестерона вовлечен в формирование висцерального ожирения у женщин. Отсутствие антиминералокортикоидных влияний прогестерона позволяет альдостерону активизировать компоненты РААС, расположенные в жировой ткани. Вследствие действия альдостерона на адипоциты усиливаются процессы их дифференцировки, что приводит к увеличению массы висцерального жира.

Таким образом, гормональный дисбаланс в период пери– и постменопаузы ассоциирован с прибавкой массы тела из-за избытка андрогенных и недостатка прогестероновых влияний, а также с повышением АД из-за эндотелиальной дисфункции, обусловленной дефицитом эстрогенов. Дополнительный вклад недостаточности женских поло-

вых гормонов в патогенез МС настолько весом, что позволяет обосновать концепцию "менопаузального метаболического синдрома", акцентирующую необходимость рассматривать проявления МС у женщин в постменопаузе в контексте гормонального статуса.

Приобретенный андрогенный дефицит у мужчин, как причина развития метаболического синдрома. С возрастом у мужчин наблюдается постепенное снижение уровня тестостерона. Снижение тестостерона ассоциировано с ДЛП, ИР, ожирением и АГ, являющимися частью МС и ССЗ. Низкий уровень тестостерона не только ассоциирован с уже имеющимися вышеперечисленными состояниями, но также предрасполагает к их развитию.

Определение метаболического синдрома

МС характеризуется увеличением объема висцерального жира и снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов, АГ, атеросклероза, заболеваний печени, почек, репродуктивной системы, онкопатологии, что повышает риск сердечной-сосудистой и общей смертности.

Критерии диагностики метаболического синдрома

ОСНОВНОЙ ПРИЗНАК: центральный (абдоминальный) тип ожирения — ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ:

– АГ (АД ≥140/90 мм рт.ст.),

– повышение уровня ТГ (≥1,7 ммоль/л),

– снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин),

– повышение уровня ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л,

– гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак ≥6,1 ммоль/л),

– НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и 2-х из дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС.

Формулировка диагноза метаболического синдрома

Важным фактором, связывающим ИР с абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением углеводного, пуринового обменов и АГ, является ГИ. Определенное время ГИ компенсирует углеводный обмен и поддерживает нормогликемию, что также может "маскировать" признаки нарушения липидного обмена. Этим объясняется в ряде случаев присутствие не всех из перечисленных дополнительных симптомов у больных. Оценить чувствительность к инсулину и уровень инсулина возможно только в хорошо оснащенных клиниках. Результаты исследований установили, что эти показатели с высокой степенью достоверности взаимосвязаны с уровнем ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, мочевой кислоты и АД. ГИ можно рассматривать как предиктор АГ.

АГ может не выявляться на ранних стадиях МС. Таким образом, отсутствие АГ не исключает наличия у пациента с абдоминальным типом ожирения МС.

Отсутствие у больных с МС каких-либо из дополнительных симптомов не дает основания трактовать его как "неполный", или наоборот наличие всех из указанных симптомов нельзя расценивать как "полный" МС. Эти формулировки не имеют под собой никаких патогенетических и клинических оснований. Также неприемлемы определения "компенсированный" и "декомпенсированный" МС, так как они не несут никакой смысловой нагрузки.

Если у больного с типичной картиной МС выявляются признаки атеросклероза или развивается СД типа 2, в таких случаях логично расценивать ситуацию, как МС, осложненный развитием атеросклероза или СД.

Диагноз "метаболический синдром" в МКБ — 10 (ВОЗ, 1998) отсутствует. Рубрицированны лишь ЭАГ (ГБ) — код I 10 и ожирение — код E 66.9. В диагнозе может быть либо двойная кодировка (I 10 и E 66.9), в зависимости от превалирования тот или иной код ставится на первое место. В диагностических заключениях описываются все составляющие данного симптомокомплекса.

Так как повышение АД при МС является следствием абдоминального ожирения, ИР и ГИ. АГ при этом состоянии носит вторичный характер и является симптоматической, за исключением случаев, когда ГБ возникала до появления признаков МС.

Примеры диагностических заключений

Диагноз: Артериальная гипертония 2 степени, риск 2 (высокий).

Ожирение I ст. (абдоминальный тип). Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагноз: Артериальная гипертония 1 степени, риск 3 (высокий).

Ожирение III ст. (абдоминальный тип). Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе. Гиперурикемия.

Диагноз: Артериальная гипертония 3 степени, риск 4 (очень высокий).

Ожирение II ст. (абдоминальный тип). Гипертриглицеридемия. Гипергликемия натощак. Гиперурикемия.

Диагноз: Артериальная гипертония 3 степени, риск 4 (очень высокий).

Ожирение II ст. (абдоминальный тип). Дислипидемия.

Диагноз: Ожирение I ст. (абдоминальный тип). Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Ожирение II ст. (абдоминальный тип). Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Ожирение II ст. (абдоминальный тип). Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагностика метаболического синдрома на уровне первичного звена здравоохранения (в условиях городских, районных поликлиник)

Метаболический синдром развивается постепенно, и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Наличие МС можно предположить уже при внешнем осмотре пациента и сборе анамнеза. Абдоминальный тип ожирения можно распознать по характерному распределению жировой ткани. Это андроидный тип ожирения, с преимущественным отложением жира в области живота и верхнего плечевого пояса (тип “яблоко”), в отличие от гиноидного (тип “груша”) с отложением жира в области бедер и ягодиц.

При абдоминальном ожирении увеличение ОТ отражает суммарное увеличение объема подкожной и висцеральной жировой ткани, расположенной вокруг брыжеечных петель, в большом и малом сальниках, в ретроперитонеальном пространстве.

В отличие от жировой ткани подкожно-жировой клетчатки висцеральный жир представляет собой жировую ткань, являющуюся гормонально-активной и продуцирующей большое количество биологически активных веществ — адипокинов, хемокинов, цитокинов, гормонально-активных протеинов, активно участвующих в развитии метаболических нарушений, процессах воспаления, тромбообразования и атерогенеза. Нейрогуморальная активность висцерального жира ассоциирована с метаболическими нарушениями (дислипидемией, ИР и СД 2 типа), АГ, а адипокины висцеральной жировой ткани рассматриваются в качестве одного из основных факторов, приводящих к кардиоваскулярному ремоделированию. Именно висцеральное, а не подкожное ожирение ассоциировано с МС.

При прогрессировании ожирения отложение гормонально-активной жировой ткани происходит в таких эктопических локальных жировых депо, как эпикардиальное, периваскулярное, паранефральное.

Эпикардиальный жир является депозитом висцерального жира вокруг сердца, располагается между миокардом и висцеральным перикардом преимущественно в атриовентрикулярной и межжелудочковой бороздах, а также по ходу коронарных артерий, имеет мезодермальное происхождение и кровоснабжается ветвями коронарных артерий, при этом отсутствует фасция, разделяющая миокард и эпикардиальный жир, и эти ткани имеют общую микроциркуляцию.

Было показано, что ТЭЖ коррелирует в первую очередь с количеством абдоминального висцерального жира, а не с показателями, отражающими наличие избыточной массы тела. Результаты мета-анализа 9 исследований показали корреляцию ЭхоКГ определяемой ТЭЖ с наличием МС вне зависимости от используемых критериев диагностики данного состояния, причем различия показателя были обусловлены этнической принадлежностью.

В ряде многочисленных исследований было установлено, что ТЭЖ связана с выраженностью различных компонентов и маркеров МС (ДАД, СРБ, фибриногеном, индексом ИР HOMA-IR, липидами плазмы), коррелирует с маркерами нейрогуморальной активности висцерального жира (резистин, лептин, адипонектин), наличием субклинических органных поражений и факторов высокого кардиоваскулярного риска.

Таким образом, ТЭЖ, ассоциированная с различными факторами ССР, может играть роль в развитии ожирением-обусловленного атеросклероза, о чем свидетельствуют результаты исследований об атерогенном эффекте эпикардиального жира на развитие коронарной болезни сердца и ее субклинических маркеров, сочетании параметров эпикардиальной жировой ткани с морфологическими характеристиками атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, степенью тяжести стенозирующего коронарного атеросклероза, наличием субклинического каротидного атеросклероза.

Известно, что гормонально-метаболические сдвиги, характерные для ожирения, могут напрямую воздействовать на структуру миокарда. Повышенный уровень адипокинов и ангиотензина-II вызывает пролиферацию фибробластов и нарастание продукции коллагена, ведущих к выраженному фиброзу миокардиальной ткани, который при эпикардиальном ожирении развивается быстрее и может предшествовать развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, в результате чего увеличивается его жесткость и возникает картина диастолической дисфункции. В ряде исследований было показано, что ТЭЖ ассоциируется с нарушенной диастолической функцией левого желудочка, с ремоделированием левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. При этом висцеральное ожирение и, в частности, эпикардиальное, является фактором прогрессирования фиброза не только миокарда, но и артериальной сосудистой

стенки, что отражает наличие ассоциации ТЭЖ с параметрами артериальной жесткости (скоростью пульсовой волны).

Все это позволяет предложить использование ТЭЖ в качестве дополнительного и возможно даже альтернативного по отношению к ОТ критерия висцерального ожирения при диагностике МС. Кроме того, изучение ТЭЖ с помощью эхокардиографии может стать потенциально простым и воспроизводимым методом оценки вероятности наличия маркеров субклинической стадии ССЗ, в первую очередь субклинического атеросклероза, что будет полезным для прогнозирования величины ССР дополнительно к его оценке с помощью шкал-рискометров (SCORE, PROCAM).

При наличии у пациента абдоминального типа ожирения необходимо подробно выяснить анамнез заболевания, жизни, наследственности и провести дополнительные исследования. Это может иметь значение не только для диагностики МС, оценки прогноза, но и при определении тактики лечения.

Рекомендуемые исследования:

— Взвешивание пациента и измерение роста для вычисления ИМТ.

— Наиболее простой метод косвенного определения абдоминального типа ожирения состоит в антропометрическом измерении ОТ.

— Биоимпедансометрия — скрининговый метод оценки состава тела, включающий содержание общего и висцерального жира

— Прямая оценка висцерального жира, например, ТЭЖ с помощью ЭхоКГ.

— Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы — ПТТГ.

— Определение в крови показателей липидного обмена (ОХС и ТГ).

— Определение уровня мочевой кислоты.

— Измерение уровня АД методом Короткова.

— Определение уровня общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды и расчет свободного тестостерона.

Диагностика метаболического синдрома в условиях стационаров и специализированных клиник

Диагностические возможности специализированных стационаров и клиник позволяют расширить возможности выявления МС за счет определения более полного липидного спектра и мониторирования уровня АД. В таких лечебных учреждениях существует возможность определения уровня инсулина в крови по показателям имунореактивного инсулина и С-пептида, на основании изучения которых можно выявить ГИ и оценить чувствительность периферических тканей к инсулину. Эти показатели позволят наиболее точно и корректно судить о наличии у больного МС и определить тактику лечения.

Рекомендуемые исследования:

— Определение степени ожирения путем вычисления ИМТ.

— Измерение ОТ для установления типа ожирения.

— Определение ТЭЖ по ЭхоКГ

— Определение массы абдоминального жира методом КТ или МРТ — только для научных исследований.

— Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы — или ПТТГ.

• Выявление ИР:

— Непрямые методы с оценкой эффектов эндогенного инсулина:

— ПТТГ с определением инсулина

— Внутривенный ТТГ

— Прямые методы, оценивающие эффекты инсулина на метаболизм глюкозы (для научных исследований):

— Инсулиновый тест толерантности

— Эугликемический гиперинсулинемический клэмп

• Выявление АГ:

— Офисное измерение АД

— СМ АД

• Определение необходимых лабораторных показателей:

— ОХС в сыворотке крови

— ТГ в сыворотке крови

— ХС ЛПВП в сыворотке крови

— ХС ЛПНП в сыворотке крови

— Мочевой кислоты в сыворотке крови

— Наличие МАУ

— Определение показателей гемостаза (ингибитор активатора плазминогена-1, фибриноген, фактор VII, фактор Виллебранда и т.д.)

• При необходимости дифференциальной диагностики МС с болезнью Иценко-Кушинга, акромегалией, феохромоцитомой, гипотиреозом и другими эндокринными заболеваниями, сопровождающимися АГ, ожирением и ИР необходимо проведение дополнительных методов обследования:

— КТ или МРТ гипофиза и надпочечников

— УЗИ щитовидной железы

— Определение содержания в крови гормонов (кортизола, альдостерона, ренина, АКТГ, пролактина, гормона роста, тиротропного гормона, трийодтиронина, тироксина и т.д.)

— Определение уровня общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды и расчет свободного тестостерона.

Таблица 1

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Типы массы тела	ИМТ (кг/м^2)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40	Чрезвычайно высокий

Методы диагностики метаболического синдрома

Выявление ожирения. Взвешивание производится на стандартизованных весах. Во время взвешивания на пациенте не должно быть тяжелой одежды и обуви. Пациентов следует взвешивать каждый раз в сходной одежде и примерно в одно и то же время дня.

Расчет ИМТ

ИМТ (индекс Кетле) определяется по формуле:

ИМТ = ВЕС (кг) /рост (м)^2

По показателю ИМТ можно определить степень ожирения и степень риска сердечно — сосудистых осложнений (таблица 1).

Измерение окружности талии. Для выявления типа ожирения и его выраженности производится измерение ОТ.

ОТ измеряют в положении стоя, на пациентах должно быть только нижнее белье. Точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Она необязательно должна находится на уровне пупка. Мерную ленту следует держать горизонтально.

Показатель ОТ в некоторых исследованиях применяется как самостоятельный признак АО и косвенный признак ИР. Показатель ОТ отражает высокодостоверные взаимосвязи АО со снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, ГИ и АГ.

При ОТ >94см у мужчин и >80 см у женщин можно предположить наличие у пациента АО.

Более точное определение массы висцерального жира возможно при КТ или МРТ.

Неинвазивные методы оценки жировой ткани и висцерального жира. Биоимпедансометрия — точная и доступная оценка состава тела, результаты которой сопоставимы с данными эталонного метода МРТ.

Биоимпедансометрия является скрининговым методом, вошедшим в стандарты обследования в Центрах здоровья в рамках государственной программы по формированию здорового образа жизни “Здоровая Россия”. Метод биоэлектрического импеданса основан на измерении параметров электрического импеданса (активного сопротивления) с использованием слабых электрических импульсов (50 Кгц), которые свободно проходят через жидкие составляющие мышечных тканей и с трудом через жировую ткань.

Метод позволяет оценивать абсолютные и относительные значения компонентов состава тела (воды, мышечной и жировой ткани), измерять содержание висцерального жира (≥130см^2 сочетается с ИР и метаболическими нарушениями), определять основной обмен, риск развития МС.

Диапазон 1–12 указывает на нормальное содержание висцерального жира, диапазон 13–59 на повышенный уровень висцерального жира. Использование данного критерия позволяет уточнить ССР, как у лиц с нормальной, так и повышенной ОТ, составить эффективные индивидуальные диетологические рекомендации.

Измерение ТЭЖ. В 2003г Iacobellis, et al. впервые описали новый метод изучения висцерального жира, который заключался в определении ТЭЖ с помощью трансторакальной ЭхоКГ. Согласно ему, степень эпикардиального ожирения можно оценить с помощью определения линейной ТЭЖ ЭхоКГ в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции по длинной и короткой оси ЛЖ.

Измерение ТЭЖ в этой позиции является наиболее оптимальным, т.к. позволяет наиболее точно визуализировать и измерить ТЭЖ за ПЖ, местом его наибольшего скопления. ЭЖ определяется как ЭХО — негативное пространство между свободной стенкой миокарда ПЖ и висцеральным листком перикарда, его толщина измеряется перпендикулярно свободной стенки ПЖ в конце систолы в 3 последовательных сердечных сокращениях (фиксировать среднее значение). Измерение необходимо проводить по линии максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое должно использоваться как анатомический ориентир. В парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне папиллярных мыщц ТЭЖ измеряется также за свободной стенкой ПЖ по линии перпендикулярной межжелудочковой перегородки.

В настоящий момент не найдена та универсальная количественная единица ТЭЖ, при которой можно говорить о повышенном ССР у пациентов, не определена верхняя граница нормы для данного

параметра. Многочисленные исследования по оценке ТЭЖ проводились на группах лиц, различающихся по полу, возрасту, уровню АД, наличию кардиометаболических ФР и ССЗ, что не позволяет использовать единую величину ТЭЖ для оценки вероятности наличия субклинических или клинически значимых ПОМ и величины ССР для всех групп пациентов. Этот факт требует, вероятно, установления пороговых величин ТЭЖ в зависимости от пола, возраста, уровня АД и наличия других факторов ССР.

Для пациентов с АО в возрасте от 30 до 55 лет и асимптомных в отношении ССЗ целесообразно использовать величину ТЭЖ в 6 мм в качестве пороговой при оценке вероятности наличия субклинических органных поражений, в первую очередь, МАУ, субклинического каротидного атеросклероза и повышенной сосудистой жесткости.

Выявление артериальной гипертонии. АГ является одним из симптомов, составляющих МС. У больных с метаболическими нарушениями АГ имеет свои особенности: более выраженные нарушения суточного ритма АД, более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенную вариабельность по сравнению с больными ГБ без метаболичесих нарушений.

АГ можно выявить путем офисного измерения АД по методу Короткова либо методом СМ АД.

Правила измерения АД:

АД в положнии сидя измеряют утром в одно и то же время при каждом визите

АД нужно измерять на одной и той же руке, используя точно откалиброванный тонометр; необходимо применять манжетку соответствующего размера и отмечать использование манжетки иного размера и все другие изменения процедуры измерения АД

Пациент должен сидеть в кресле, его рука должна лежать на подлокотнике примерно на уровне сердца; перед измерением АД пациент должен отдыхать в кресле не менее 5 мин

Пациенты не должны курить или употреблять содержащие кофеин напитки по меньшей мере в течение 30 мин, предшествующих измерению АД

Повторное измерение АД производится через 3–5 мин. Если различие диастолического АД при этих двух измерениях будет менее 5 мм рт.ст.— производится третье измерение АД и средняя величина между тремя измерениями заносится в индивидуальную карту больного.

Если различие ДАД при первых двух измерениях составит >5 мм рт.ст., то измерения необходимо повторить после не менее чем 15-минутного отдыха пациента.

При первом посещении пациента АД измеряется на обеих руках как стоя, так и сидя.

Манжетку для измерения АД накладывают на руку с наибольшим значением АД при наличии значимых различий этого показателя на руках. Она подбирается соответственно размеру руки и должна охватывать не менее 80% окружности плеча. Стандартная манжетка должна быть шириной 13–15 см и длинной 30–35 см. Имеются также манжетки большего и меньшего, чем стандартный размеров. Нижний край манжетки должен находиться на 2 см выше локтевой ямки. При несоблюдении этих условий показатели измерений могут быть искажены — повышены, либо понижены.

Офисное измерение АД не позволяет оценить особенности суточного профиля АД. Кроме того, применение только этого метода в ряде случаев может приводить к гипердиагностике в связи с существованием феномена “белого халата”.

Методика СМАД позволяет тщательно изучить суточный профиль АД, вариабельность, степень ночного снижения и утренних подъемов АД. У пациентов с МС при нормальных дневных показателях АД возможно отсутствие его адекватного снижения в ночные часы, что является характерным для данной категории больных. Эти данные можно получить только с применением СМАД.

Интервалы измерений в дневные часы должны составлять 15 мин, а в ночные часы — 30 мин. Именно при соблюдении таких интервалов результаты будут статистически достоверны. Устанавливать монитор необходимо в утренние часы. Исследование должно продолжаться 26–28 ч. Его целесообразно проводить в течение обычного рабочего дня и для сравнения в течение выходного дня. Пациент должен вести дневник, в котором будут отражены его действия, периоды отдыха и сна, жалобы. Данные СМАД можно анализировать при наличии 85% успешных измерений. Нормальными значениями АД для периода бодрствования приняты 135/ 85 мм рт.ст., а для периода сна — 120/70 мм рт.ст. Допустимая степень снижения АД в ночные часы составляет 10–20%. Различные приборы для измерения СМАД имеют свою программу обработки результатов. Существуют стандартные и дополнительные показатели СМАД.

К стандартным показателям СМАД относятся:

– средние, максимальные и минимальные показатели САД, ДАД, пульсового АД, частоты сердечных сокращений за сутки, в дневные и ночные часы;

– показатели нагрузки давлением (индекс площади, индекс времени, индекс измерений) в разные периоды суток;

– вариабельность САД, ДАД, пульсового АД и частоты сердечных сокращений в разное время суток;

– суточный индекс, характеризующий степень ночного снижения АД.

Методы диагностики инсулинорезистентности. Существуют прямые и непрямые методы оценки действия инсулина.

Непрямые методы направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина. К ним относятся: пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), внутривенный глюкозотолерантный тест (ВВГТТ).

При проведении прямых методов осуществляется инфузия инсулина и оцениваются его эффекты на метаболизм глюкозы. К ним относятся: инсулиновый тест толерантности (ИТТ), эугликемический гиперинсулинемический клэмп тест (ЭГК), инсулиновый супрессивный тест (ИСТ)

ПГТТ — самый простой способ определения нарушения чувствительности тканей к инсулину. Методика проведения теста состоит в измерении уровней глюкозы и инсулина в крови натощак и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема внутрь пациентом 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Определение уровня плазменной концентрации инсулина широко используется как косвенный способ оценки чувствительности к инсулину. Оценивается уровень инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой. Значимая ИР приводит к возрастанию плазменных показателей инсулина. В ряде исследований для оценки действия инсулина используется гликемический индекс, рассчитываемый по соотношению содержания глюкозы натощак к инсулину натощак, а также инсулиноглюкозный индекс, представляющий собой отношение площади под кривой инсулина к площади под кривой глюкозы.

Инсулин-модифицированный ВВГТТ.

Основные преимущества ВВГТТ по сравнению с ПГТТ заключаются в том, что абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от функционирования кишечной стенки. Кроме того, ВВГТТ — динамический тест, позволяющий воспроизвести нормальную физиологическую модель действия инсулина. В отличие от ЭГК теста ВВГТТ позволяет оценить обе фазы секреции инсулина. К недостаткам метода ВВГТТ относится сложность его выполнения: требуется два внутривенных доступа, пробы крови забираются часто (15 раз) в течение длительного времени (3 ч.)

Методика проведения теста:

Проведение теста начинают в период с 8.30 до 9.00 часов утра после 30 мин отдыха в положении лежа. Во время проведения теста пациенты должны находиться в расслабленном состоянии, исключаются курение, прием пищи и воды, физические нагрузки. Тест проводится не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи.

В стерильных условиях устанавливают два кубитальных венозных катетера. В один из них с целью стимуляции эндогенной секреции инсулина болюсно вводят 40% раствор глюкозы в течение 2-х мин из расчета 0,3 гр/кг массы тела с последующим частым (15 раз за 3 ч) забором крови для определения уровней глюкозы, инсулина и С-пептида. На 20-й мин от введения глюкозы внутривенно болюсно вводят инсулин короткого действия из расчета 0,03 Ед/кг массы тела. Схема забора крови: –10,—5, 2, 4, 8, 19, 22, 25, 27, 30, 40, 50, 70, 90 и 180 мин (за 0 точку принимают время введения глюкозы). Образцы крови центрифугируют со скоростью 3000 оборотов в мин в течение 30 мин.

Для интерпретации полученных результатов используется модель, предложенная Bergman, et al. За нормальную чувствительность к инсулину принимались значения индекса $S_I = 4{,}0 \times 10^{-4}–8{,}0 \times 10^{-4}$ min^{-1} (мкЕдмл) $^{-1}$.

Общепризнано, что “золотым стандартом” для определения чувствительности тканей к инсулину является метод ЭГК. В его основе лежит прерывание физиологической взаимосвязи уровня глюкозы и инсулина в организме путем контролируемого поддержания концентрации глюкозы в крови на заданных нормо- или гипергликемическом уровнях. Методика проведения этого теста представляет собой постоянную внутривенную инфузию инсулина со скоростью 1 МЕ /мин на 1 кг массы тела и повторные инфузии глюкозы. При этом каждые 5 мин определяют уровень глюкозы крови для определения необходимой скорости ее инфузии, требуемой для поддержания эугликемии. Через определенный период времени, но не менее 120 мин, устанавливается равновесие, когда скорость инфузии глюкозы равна ее периферической утилизации. В настоящее время это делается с помощью компьютерной программы PACBERG, встроенной в специальную систему для инфузий (Биостатор).

Техника ЭГК по сравнению с другими описанными методиками имеет ряд преимуществ: возможна точная количественная оценка индекса чувствительности к инсулину Si в условиях стабильного уровня гликемии, корректное сравнение показателей у различных групп больных, что делает возможным дифференцированно изучать влияние различных концентраций инсулина и глюкозы на состояние чувствительности к инсулину. Недостатки метода определяются его сложностью, дороговизной, необходимостью наличия специальной технической поддержки и обученного персонала. Кроме того, создаваемые экспериментом условия не являются физиологичными. В связи с этим его широкое применение в современных клинических и эпидемиологических исследованиях оказывается невозможным и ограничивается рамками специальных научных исследований.

Выявление нарушений углеводного обмена. НТГ определяется концентрацией глюкозы в крови в диапазоне между нормальными и характерными для СД значениями, полученными в ходе проведения ТТГ. НТГ, вероятно, можно отнести к преддиабетическому состоянию, хотя не всегда при этом развивается СД.

Таблица 2

Критерии диагностики СД и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999)

КОНЦЕНТРАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ (ММОЛЬ/Л)			
	Цельная кровь		Плазма
	Венозная	Капиллярная	Венозная
НОРМА			
Натощак	3,3–5,5	3,3–5,5	4,0–6,1
через 2 ч после ГТТ	<6,7	<7,8	<7,8
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ			
Натощак	≥6,1	≥6,1	≥7,0
или			
через 2 ч после ГТТ или через 2 ч после приема пищи (постпрандиальная гликемия)	≥10,0	≥11,1	≥11,1
или			
случайное определение гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи	≥10,0	≥11,1	≥11,1
НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ			
Натощак (если определяется)	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 ч после ГТТ	6,7–10,0	7,8–11,1	7,8–11,1
НАРУШЕННАЯ ГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК			
Натощак	≥5,6	≥5,6	≥6,1
	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 ч (если определяется)	<6,7	<7,8	<7,8

Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы — или ПТТГ.

Для диагностики нарушений углеводного обмена необходимо учитывать одновременно оба показателя ТТГ — уровень глюкозы в крови натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой (таблица 2). Это позволит повысить выявляемость СД и НТГ.

Выявление нарушений липидного обмена. ДЛП является одним из основных и наиболее часто встречающихся у пациентов с МС диагностических критериев этого синдрома.

Всем пациентам необходимо проводить определение содержания в крови уровней ОХС, триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Это поможет не только выявить наличие ДЛП, но и оценить тип нарушений липидного обмена, что необходимо для уточнения прогноза заболевания и определения необходимости и тактики лечения. Для больных с МС, как уже было сказано, наиболее характерными нарушениями показателей липидтранспортной системы является ГТГ, повышение ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП (таблица 3). Гиперхолестеринемия может быть непостоянным признаком нарушения липидного обмена при МС.

У мужчин с предполагаемым андрогенным дефицитом.

А. Расстройства сексуальной функции:

– снижение либидо, или сексуального желания

– эректильная дисфункция (расстройство половой функции, в результате которого мужчина не может достигать увеличения объема полового члена, его отвердения и выпрямления, а также поддерживать эрекцию полового члена на время, достаточное для совершения достаточной продолжительности полового акта в полном объеме)

– расстройства оргазма, или снижение его яркости, недостаточное сексуальное возбуждение, связанное с сильным чувством наслаждения и удовлетворения

– расстройства эякуляции (постоянное или эпизодически повторяющееся наступление эякуляции до, во время или сразу после введения полового члена во влагалище).

– поллакиурия, или учащенное мочеиспускание (вне связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы)

Б. Вегетососудистые расстройства:

– внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища

– чувство жара (“приливы”)

– колебания уровня АД

– кардиалгии

– головокружение

– чувство нехватки воздуха

В. Психоэмоциональные расстройства:

– повышенная раздражительность

– быстрая утомляемость

– ослабления памяти и внимания

– бессонница

– депрессивные состояния

– снижение общего самочувствия и работоспособности.

Г. Соматические расстройства:

– уменьшение количества мышечной массы и силы

Таблица 3

Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска (Европейские рекомендации, 2011 г., Российские рекомендации, 2012)

Липидные параметры	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск*
ОХС, моль/л	≤5,5	≤5,0	≤4,5	≤4,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	≤3,5	≤3,0	≤2,5	≤1,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	муж. >1,0 жен. >1,2	муж. >1,0 жен. >1,2	муж. >1,0 жен. >1,2	муж. >1,0 жен. >1,2
ТГ, моль/л	≤1,7	≤1,7	≤1,7	≤1,7
ХС не-ЛВП	≤4,3	≤3,8	≤3,3	≤2,6

Примечание: * – оптимальные значения для больных ИБС, атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также СД типа 2, СД типа 1 с МАУ, хроническими заболеваниями почек и СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2.

– увеличение количества жировой ткани

– снижение плотности костной ткани

– гинекомастия, или доброкачественное увеличение молочной железы у мужчин с гипертрофией желез и жировой ткани

– появление или нарастание выраженности висцерального ожирения

– уменьшение количества волос на лице и теле

– истончение и атрофия кожи.

Дифференциальная диагностика метаболического синдрома. Абдоминальный тип жирения, АГ и нарушения метаболизма углеводов и жиров, характерные для МС, наблюдаются также при болезни и синдроме Иценко-Кушинга. Даже внешний вид пациентов с МС и болезнью Иценко-Кушинга зачастую идентичен, что требует проведения дифференциальной диагностики именно с этим заболеванием.

Для дифференциальной диагностики с тем или иным эндокринным заболеванием, протекающим со сходной с МС симптоматикой необходимо использовать дополнительные методы исследования.

КТ надпочечников позволит установить или исключить первичную патологию надпочечников.

КТ или ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМР) гипофиза позволит судить о его функционально-структурном состоянии и установить наличие или отсутствие микро- или макроаденом гипофиза.

Для болезни Иценко-Кушинга характерно наличие опухоли гипофиза и двустороння гиперплазия надпочечников. Синдром Иценко-Кушинга может быть обусловлен односторонним поражением надпочечников (кортикостерома, аденокарцинома коры надпочечников).

Дополнительную помощь в дифференциальной диагностике могут оказать гормональные методы исследования. С этой целью определяют содержание в крови кортизола, альдостерона, АКТГ, пролактина, тиреотропного гормона и т.д.

У пациентов с МС также может наблюдаться небольшое повышение уровней кортизола, пролактина, тироотропного гормона, АКТГ, но при первичной эндокринной патологии превышение концентрации этих гормонов будет в десятки и сотни раз больше нормальных зачений.

При подозрении на наличие альдостеромы определение содержания альдостерона и ренина окажет помощь в дифференциальной диагностике.

Выявлению феохромоцитомы будет способствовать, наряду с КТ надпочечников и парааортальной области, исследование катехоламинов в крови и моче и ванилилминдальной кислоты (ВМК) в моче, особенно в период после гипертонического криза.

Не часто удается выявить органическую причину ожирения, лишь у 1 из 1 тыс. пациентов можно обнаружить заболевание, приводящее к повышению массы тела. Тем не менее, тщательное обследование пациентов для выявления возможной причины ожирения необходимо, т. к. это в значительной степени влияет на тактику лечения.

Основные принципы лечения метаболического синдрома

Главными целями лечения больных с МС следует считать:

– снижение массы тела,

– достижение хорошего метаболического контроля,

– достижение оптимального уровня АД,

– предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Основными звеньями патогенеза МС и его осложнений являются ожирение, ИР, нарушение углеводного обмена, ДЛП и АГ. При этом данный симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном итоге определяет приоритетные направления его терапии в том или ином случае.

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышения физической активности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лече-

ния не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, в то же время необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного, т. к. проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени. Эти мероприятия должны проводиться пожизненно потому, что ожирение относится к хроническим заболеваниям.

Немедикаментозное лечение МС включает диетические мероприятия и физические упражнения, результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. Снижение массы тела и, особенно, массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции веса тела, но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств. Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения необходимо помнить о высокой степени ССР у больных МС и учитывать влияние на него лекарственных средств.

В случае преобладания изменений углеводного обмена, заключающихся в нарушении толерантности к углеводам, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия.

Преобладание в клинической картине МС ДЛП может служить основанием для назначения гиполипидемической терапии. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью ССР и критическим уровнем основных показателей липидного обмена. Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обменов является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, что снижает степень риска развития СД, атеросклероза и ССЗ и повышает продолжительность жизни больных МС.

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку как уже говорилось ранее, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмены. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, по крайней мере, нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обменов. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Еще одним из важных условий антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД — <140/90 мм рт.ст., т. к. именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число СС осложнений.

Немедикаментозное лечение ожирения

Для улучшения клинического статуса пациентов с АГ и ожирением необязательно снижать вес до “идеальных” показателей. Достаточно уменьшить его на 5–10% от исходного. Быстрая же потеря веса, наоборот, может явиться определенным стрессом для организма и иметь печальные последствия.

Немедикаментозные мероприятия по снижению веса включают в себя:

– умеренно гипокалорийную диету,

– обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек,

– ведение дневника питания,

– физические упражнения.

Основным и наиболее физиологичным методом лечения является рациональное питание. Понятие “рациональное питание” включает в себя не только употребление “полезных” и исключение “вредных” продуктов, рациональный режим приемов пищи, правильное сочетание продуктов, способы приготовления пищи без жиров, но и определенное поведение в процессе каждого приема пищи.

Особое внимание рациональному питанию должны уделять не только лица уже страдающие ожирением, но и те, у кого имеется наследственная предрасположенность к ожирению, СД, АГ и атеросклерозу. В этом случае правильное питание будет служить средством профилактики развития этих заболеваний.

Ни в коем случае нельзя допускать голодания. Это неприемлемый способ лечения ожирения. При голодании клетки тканей человека не получают глюкозу — основной источник энергии и переходят на альтернативный источник питания — жиры. В результате распада собственных жировых депо происходит накопление СЖК, а их избыток распадается с образованием кетоновых тел.

Необходимо рекомендовать такое ограничение суточной калорийности, которое пациент сможет соблюдать пожизненно без постоянного чувства голода, снижения настроения и ухудшения самочувствия.

Краткосрочные медикаментозные и немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение веса не оправдали себя. Нельзя резко огра-

ничивать калорийность на короткий срок, т.к. это не помогает изменить стереотип питания, а способствует компенсаторному снижению скорости основного обмена и, следовательно, быстрой прибавке веса после прекращения данного диетического режима, что ведет к низкой комплаентности больных. Чтобы повысить приверженность пациентов лечению, нужно ставить реально достижимые цели.

Для составления сбалансированной диеты нужно рассчитать количество калорий, которое допустимо употребить за сутки с учетом индивидуальных энергозатрат. И из расчета суточной нормы калорий можно составить меню на весь день. При этом можно употреблять продукты с учетом привычных пристрастий, но менять соотношение "вредных" и "полезных" продуктов согласно имеющимся рекомендациям.

Для вычисления суточной потребности в калориях сначала нужно расчитать скорость основного обмена, в зависимости от пола, возраста и массы тела:

1. Расчет скорости основного обмена:

Женщины

18–30 лет: 0,0621 • реальная масса тела в кг + 2,0357

31–60 лет: 0,0342 • реальная масса тела в кг + 3,5377

>60 лет: 0,0377 • реальная масса тела в кг + 2,7545

Мужчины

18–30 лет: 0,0630 • реальная масса тела в кг + 2,8957

31–60 лет: 0,0484 • реальная масса тела в кг + 3,6534

>60 лет: 0,0491 • реальная масса тела в кг + 2,4587

Полученный результат умножают на 240.

2. Расчет суммарного расхода энергии с поправкой на физическую активность:

Скорость основного обмена, полученную в предыдущей формуле (№ 1), следует умножить на коэффициент, отражающий физическую активность:

1,1 (низкая активность)

1,3 (умеренная активность)

1,5 (высокая активность)

Полученный результат будет отражать суточную потребность килокалорий с учетом физической активности, рассчитанную индивидуально.

Для того, чтобы постепенно, без вреда для здоровья снизить вес нужно уменьшить калорийность пищи на 500–600 ккал в сутки, т.е., из числа полученного из формулы № 2, вычесть 500–600 ккал.

Пример:

Женщина, 35 лет, вес — 100 кг, работа связана с высокими физическими нагрузками.

0,0342 • 100 кг + 3,5377

6,9577 • 240 = 1669,8 – 1670

1670 • 1,5 = 2505 ккал

2505–500 = 2005 ккал.

Для того чтобы женщине, в приведенном примере постепенно снизить вес, суточная калорийность ее рациона не должна превышать 2005 ккал.

Основной источник калорий — жиры, причем, растительные жиры не менее калорийны, чем животные, хотя и менее "вредные". На долю жиров должно приходится не более 30% от общего числа калорий в суточном рационе, животных жиров — до 10% и растительных — до 20%.

Углеводы — основной источник энергии для организма. Подсчитывать количество углеводов особенно тщательно нужно больным СД. Доля углеводов в суточном рационе должна составлять 50%.

Белки — это главный "строительный материал" для всех тканей и клеток организма. Суточная норма потребления белка составляет 15–20% суточного рациона.

Для тех пациентов, которые не хотят считать калории можно предложить более легкий способ снизить потребление жиров. Следует произвести замену продуктов с высоким содержанием жиров и калорий на обезжиренные и низкокалорийные.

Поскольку неправильное пищевое поведение и привычки у пациентов с ожирением формируются десятками лет, менять их нужно постепенно, в течение длительного времени. Безвредным для здоровья принято считать потерю веса на 2–4 кг в мес.

Самостоятельно больные с ожирением не в состоянии справиться с такими задачами. Большая роль в помощи пациенту отводится лечащему врачу. Однако и сам пациент должен занимать активную позицию, стремиться изменить образ жизни. Необходимо обучение больных, при этом очень важно установление партнерских отношений между врачом и пациентом. Для того, чтобы заинтересовать пациента, врач должен помочь понять ему природу его заболевания и объяснить какую опасность для здоровья и жизни оно представляет. Кроме того, пациент должен осознать, что качество и эффективность самоконтроля могут значительно снизить материальные затраты на лечение.

Для достижения успеха в работе с пациентами необходимо войти к ним в доверие отношения и ни в коем случае не осуждать, т.к. больные очень часто страдают от чувства стыда, связанного с перееданием. Пациенты должны быть уверены, что врач разделяет их веру в способность справиться с поставленной задачей.

Изменить пищевое поведение пациенту помогает ведение дневника питания. Это дисциплинирует пациента, способствует упорядочению рациона, формируя осознанное отношение к изменению режима и качества питания. Кроме того, ведение дневника помогает врачу оценить пищевые привычки и количество реально съедаемой пищи, что позволяет корректировать диету.

До начала работы над изменением своего питания и в процессе приобретения навыков рационального питания пациент должен по крайней мере 1 раз в неделю описать каждый свой прием пищи за весь

день — время приема, количество порций и наименование продуктов. Затем самому, а лучше с помощью врача проанализировать свои записи. Ведение дневника питания помогает понять больному ошибки в выборе продуктов и их количестве.

Очень важно повышение физической активности, которое следует расценивать как важную часть программы по снижению массы тела. Было показано, что повышение физической активности не только способствует большей потере веса, но и позволяет сохранить достигнутый результат.

Перед тем как начать занятия и выбрать вид физических упражнений, пациенту необходимо посоветоваться с врачом. Физические нагрузки и упражнения должны приносить удовольствие больному и хорошо переноситься. Если по состоянию здоровья врач запрещает пациенту заниматься аэробикой и шейпингом это не значит, что нельзя увеличить физическую активность. Самый простой, но достаточно эффективный способ повысить физическую активность — это ходьба. Причем важен не темп ходьбы, а пройденное расстояние. Например, один час ходьбы сжигает 400 ккал, а бег трусцой 20–30 минут лишь 250–375 ккал. Физическая активность может заключаться в играх, прогулках, работе в саду или занятиях спортом, например, плаванием. Врачу необходимо выяснить предпочтения пациента и исходя из этого рекомендовать ему тот или иной вид физической нагрузки.

Медикаментозное лечение ожирения

Гипокалорийная диета и повышение физической активности являются основой программы по снижению веса, однако, часто только при их применении трудно достичь желаемого результата. Еще труднее, снизив вес поддержать его на достигнутом уровне. Поэтому в ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес.

Показанием к их применению является наличие:

ИМТ ≥30 кг/м ^{2} или ИМТ ≥27 кг/м ^{2}, в сочетании с АО, наследственной предрасположенностью к СД 2 типа и наличием ФР СС осложнений (ДЛП, АГ и СД 2 типа).

В настоящее время безопасным для лечения ожирения у пациентов с высоким ССР является препарат периферического действия — орлистат.

Орлистат тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз — ключевых ферментов, участвующих в гидролизе ТГ пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Это приводит к тому, что ~30% ТГ пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты.

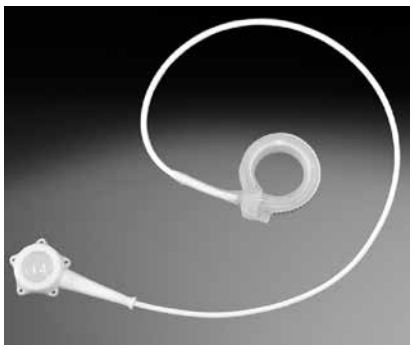
Хирургическое лечение ожирения

Избыточный вес в настоящее время является бичом жителей развитых стран. С середины 20-го столетия врачи стали разрабатывать методы коррекции избыточного веса, в т. ч. хирургические. В отдельную отрасль медицины вылилось особое направление хирургии — бариатрическая хирургия (т.е. хирургия ожирения или хирургия избыточного веса). Стали выполняться высокотехнологичные хирургические вмешательства, целью которых было не только стойкое снижение веса пациента, но и избавление его от болезней, вызванных ожирением: АГ, ИБС, болезни позвоночника и суставов, СД и т.п. В 1991г Национальный Институт Здоровья США (National Institute of Health) опубликовал специальные показания для бариатрической хирургии:

“Хирургическая интервенция является опцией выбора для тщательно отобранных больных с клинически тяжелой степенью ожирения (ИМТ ≥40 или ≥35) с коморбидными состояниями и приемлемыми операционными факторами риска”.

Бандажирование желудка. В настоящее время наибольшей популярностью пользуется регулируемое БЖ. Суть его заключается в наложении специального бандажа на желудок, разделяющего его на верхний и нижний отделы. Вся пища попадает в верхнюю часть желудка, которая значительно меньше нижней. В результате человек насыщается от употребления малого количества пищи (меньшими порциями на более длительное время) и начинает быстро терять вес.

В данной методике используются специальный бандаж, позволяющий регулировать диаметр переходного отверстия,— сложное устройство, имеющее гидравлическую систему.

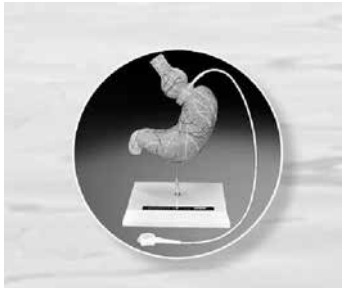


Устройство желудочного бандажа: кольцо — порт — соединительная трубка.

Гидравлическая система бандажа представляет собой манжету, которая закреплена на внутренней поверхности кольца, и может раздуваться. Через соединительную трубочку манжета соединена с устройством, которое называется “порт”. Порт располагается под кожей живота и предназначен для того, чтобы через него заполнять всю систему жидкостью. При заполнении системы внутренний просвет кольца

уменьшается. Удаление же части жидкости из системы приводит к увеличению просвета. Таким образом, можно точно регулировать просвет сужения в зависимости от потребностей пациента.

Показания к бандажированию желудка. Основным критерием, который позволяет оценить степень избыточного веса, и, соответственно определить показания к БЖ является ИМТ. Идеальным показанием к бандажированию желудка является II степень ожирения (т.е. ИМТ от 35 кг/м^2 до 39,9 кг/м^2), однако, это условие весьма относительно, поскольку эффективность БЖ доказана как при больших, так и при меньших значениях ИМТ. Окончательное решение о возможности выполнения БЖ принимается во время консультации.



Как проводится лапароскопическое бандажирование желудка. Операция проводится под общей анестезией. Установка бандажа осуществляется лапароскопически, то есть через проколы. Длительность операции составляет в среднем 30–40 мин. Операцию условно можно разделить на 2 этапа: установка самого бандажа и установка порта бандажа. Вокруг верхней части желудка накладывается специальное силиконовое кольцо-бандаж. Оно разделяет желудок на 2 отдела, желудок приобретает форму песочных часов. При этом его верхний отдел ("малый желудочек") имеет емкость всего 15–20 мл. Пища, попадая в "малый желудочек", задерживается, сразу же посылается сигнал о переполнении желудка, и наступает рефлекторное насыщение. В итоге общее количество потребляемых калорий резко уменьшается, и начинается процесс снижения веса.

Порт бандажа устанавливается в подкожную клетчатку передней брюшной стенки и снаружи не заметен. Порт нужен для осуществления регулировки бандажа, т.е. изменения диаметра желудочного кольца, что позволяет регулировать внутренний просвет переходного отверстия.

Регулировка желудочного бандажа производится не сразу во время операции БЖ, а через 2 мес, только после того, как кольцо хорошо укрепится в тканях. В порт тонкой иглой вводится ~5 мл жидкости. Процедура практически безболезненна и занимает 3–5 мин. Иногда приходится выполнять несколько регулировок.

После наложения кольца на желудок требуется особый режим питания. Особенность его заключается в том, что нельзя одновременно принимать твердую пищу и жидкость. Дело в том, что жидкость может размывать съеденную пищу, и эффект операции БЖ может исчезать. Поэтому пить следует до еды, или через 1–1,5 ч после еды. Несоблюдение этого принципа приведет к снижению эффективности операции. Надо отметить, что данная методика требует от пациента высокой дисциплины, организованности и готовности существенно изменить свой образ жизни.

БЖ имеет ряд достоинств:

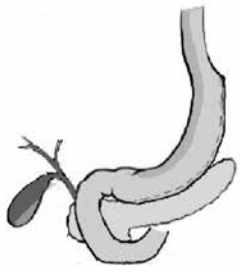
– безопасность (низкая частота развития послеоперационных осложнений), малая травматичность (технология адаптирована к использованию лапароскопической техники), эффективность (позволяет добиться снижения избытка массы тела на 50–65%),

– физиологичность (сохраняется пассаж пищи через все отделы желудочно-кишечного тракта), обратимость (система может быть удалена лапароскопически), регулируемость (предусматривает возможность регулировки диаметра межжелудочного соустья и управления темпами снижения массы тела).

По данным многочисленных иследований и мета-анализов после БЖ процент ПЛВ составляет 47–49% к второму году наблюдения. Ремиссия или улучшение клинического течения СД 2 типа наблюдается в 53–70% случаев за разные временные промежутки. У 70% пациентов улучшается липидный профиль крови, достоверно повышаются ЛПВП — 0,12 ммоль/л (4,64 мг/дл). АГ разрешается в 60% случаев; СОАС разрешается в 68% случаев.

Рукавная резекция желудка (Sleeve Gastrectomy).

РГ (синонимы: уменьшающая, продольная резекция желудка, рукавная резекция желудка, Sleeve Gastrectomy).



РГ — это совсем не та резекция, которая выполняется при онкологических заболеваниях или

язвенной болезни. Удаляется боковая часть желудка, при этом важные физиологические клапаны желудка (кардиальный сфинктер и привратник) сохраняются, и, таким образом, желудок после остается физиологически вполне функциональным. Из объемного мешка желудок превращается в узкую трубку, где пища, проходя по длинному и очень узкому "трубопроводу" вызывает стойкое чувство насыщения при очень малом количестве и довольно быстро уходит в кишечный тракт. Так как вместимость желудка уменьшается физически, а не искусственно, ощущение сытости приходит естественно. Это, в свою очередь, приводить к значительному понижению веса без необходимости в строгих диетах и долгосрочном медицинском наблюдении.

Секреторная активность желудка, при этом, конечно, уменьшается, но это тоже играет на руку задаче снижения веса.

Кроме того, доказано, что грелин (пептидный гормон, вызывающий чувство голода) производится дном желудка и воздействует на мозг, вызывая чувство голода. Понижение грелина — главная причина, по которой РГ описывается как самый естественный метод уменьшения желудка.

РГ вполне можно рассматривать как операцию выбора у пациентов с относительно умеренным избытком веса (при ИМТ от 35 до 45. РГ может быть предложена пациентам вне зависимости от возраста, в т. ч. подросткам и лицам пожилого возраста. РГ хорошо зарекомендовала себя и в тех случаях, когда БЖ не дало желаемых результатов. РГ можно рассматривать как альтернативу БЖ.

В отличие от БЖ, после РГ в организме не остается инородного материала (силикона). Снижение веса начинается сразу после операции, завершается раньше, чем после БЖ и не зависит от дополнительных манипуляций с регулируемой системой, а фактически определяется новой анатомией желудка. При БЖ результат лечения наступает не сразу, а лишь по мере наполнения системы, и в дальнейшем будет зависеть от того, как функционирует система бандажа. Со временем желудочный бандаж, как и любая техника, может выйти из строя, потребовать устранения неисправности, а то и вовсе замены. При РГ это невозможно, т.к. никаких имплантатов здесь не используется. Хотя, надо признаться, что операция РГ технически сложнее и несколько более рискованнее, чем БЖ. Операцию можно выполнять как открытым способом, так и лапароскопически. Сроки пребывания в стационаре на 1–2 дня больше, чем при бандажировании.

Ввиду того, что операция РГ сравнительно молода, пока никто не может сказать, насколько стабильны ее результаты через 5–10 и более лет. Поэтому всех пациентов, которые рассматривают для себя вариант РГ, предупреждаем, что если со временем результат окажется недостаточным, может потребоваться второй этап лечения — гастрошунтирование. При этом второй этап будет легче выполнить, поскольку "желудочный" этап уже фактически сделан.

Некоторые пациенты прямо спрашивают, не станут ли они инвалидами после РГ.

При неосложненном послеоперационном течении РГ не приводит к инвалидности. Наоборот, по мере потери массы тела пациенты получают возможность нормально жить и работать, избавляются от многих сопутствующих ожирению заболеваний, переходят в новое качество жизни. Это верно для любой бариатрической операции. Здесь уместно напомнить, что само ожирение при неэффективном лечении является инвалидизирующим заболеванием.

Помимо противоязвенных препаратов в первые 2–3 мес, может понадобиться назначение поливитаминов в период интенсивной потери массы тела. Необходимость назначения других препаратов будет определяться результатами анализов крови, которые необходимо будет периодически выполнять. Пациентки, которые планируют беременность (возможна только после завершения потери веса) нуждаются в приеме фолиевой кислоты в течение всего периода беременности.

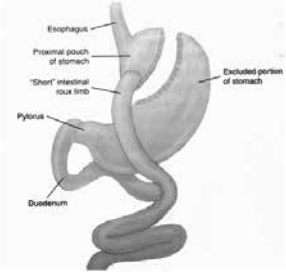
Около 65–75% излишнего веса сбрасывается уже в течение первого года. Средняя потеря веса — 45–60 кг, а это значит, что операции подходят людям с ИМТ 40–45. При РГ вероятность неуспешного результата меньше, чем при накладывании кольца на желудок. Около 88% пациентов довольно результатами процедур.

По данным исследований процент ПЛВ после РГ составляет 47,3% за 2 года наблюдения, 66% к 3 годам наблюдения. По данным доклада Американского Колледжа Хирургов по РГ, через год после операции ИМТ уменьшается в среднем на 11,87 кг/м². По данным того же доклада разрешение или клиническое улучшение СД 2 типа через год после РГ наблюдается у 55% пациентов, АГ– 68%, гиперлипидемия — 35%, ОАС-62%.

Гастрошунтирование — "золотой стандарт" хирургии ожирения. Операция ГШ или шунтирования желудка применяется для лечения тяжелых форм ожирения с 1966г и является операцией № 1 в мире. Ежегодно выполняется ~150 тысяч подобных операций. Операция выполняется как открытым способом, так и лапароскопическим путем, т.е. без протяженных кожных разрезов, через отдельные проколы в брюшной стенке. В этом случае она может быть технически сложнее, занимать больше времени, но лучше переносится пациентами, способствует более раннему восстановлению трудоспо-

собности, возвращению к нормальному образу жизни.

ГШ относится к сложным комбинированным операциям и сочетает в себе рестриктивный компонент, т.е. уменьшение объема желудка и реконструкцию тонкой кишки, направленную на ограничение всасывания компонентов пищи– это обеспечивает эффективное снижение массы тела. Уменьшение количества потребляемой пищи достигается путем создания в верхней части желудка “малого желудочка” объемом до 20–30 мл, который соединяется непосредственно с тонкой кишкой. Остальная, большая по объему, часть желудка при этом не удаляется, но полностью выключается из пассажа пищи. Таким образом, после этой операции пища из пищевода сразу попадает в малую часть желудка и оттуда непосредственно в тонкую кишку, минуя большую часть желудка и двенадцатиперстную кишку. Сок, вырабатываемый желудком, а также желчь и сок поджелудочной железы поступают по другой петле кишки и смешиваются с пищей уже в тонкой кишке. В результате операции количество потребляемой пищи уменьшается в несколько раз. При этом раннее попадание пищи в тонкую кишку вызывает выраженное и устойчивое чувство насыщения, отсутствие желания продолжать прием пищи, появление равнодушия к еде.



Удаление желчного пузыря при ГШ может потребоваться в связи с повышенной вероятностью образования в нем камней по мере снижения массы тела и является мерой профилактики обострения холецистита и панкреатита в отдаленные сроки после операции.

Период потери веса составляет от 16 до 24 мес, и снижение массы тела достигает 65–75% от исходного избытка массы тела. Другим достоинством операции является эффективное воздействие при СД 2 типа и положительное влияние на липидный состав крови, что снижает риск развития ССЗ.

Помимо снижения веса у 80% пациентов нормализуется сахар крови, и теряется необходимость в приеме сахароснижающих препаратов, пациенты забывают слово диета.

Степень похудения. После ГШ снижение веса идет постепенно в течение 1–2 лет, пациенты теряют от 50% до 100% избыточной массы тела, а многие добиваются идеального веса.

Производится по строгим показаниям.

1. Неэффективность лечения лекарствами.
2. Показатель ИМТ > 45–50 кг/м^2.
3. Масса тела быстро увеличивается.

Противопоказания.

1.Показатель ИМТ <45 кг/м^2.
2.Возраст пациента <20 лет или >70 лет.
3.Заболевания сердца.
4.Заболевания желудочно-кишечного тракта.
5.Хронические заболевания в фазе обострения.
6.Психические заболевания.
7.Наркомания, алкоголизм.

Процент ПЛВ после ГШ составляет по данным исследований — 61,6–63,3. Ремиссия или улучшение клинического течения СД 2 типа наблюдается в 83,7–86,6% случаев. ЛПНП уменьшаются в среднем на 25,4 мг/дл (1,4 ммоль/л), а ЛПВП — повышаются на 4 мг/дл (0,22 ммоль/л).

Билиопанкреатическое шунтирование. БПШ — комбинированная операция, при которой производится уменьшение объема желудка и реконструкция тонкой кишки, направленная на уменьшение всасывания компонентов пищи. При резекции желудка создается небольшой желудочек объемом 60–120 мл, что приводит к быстрому насыщению от небольшого количества пищи. За счет реконструкции кишечника длина тонкой кишки, участвующей в пищеварении, уменьшается до 250 см. Желчь и сок поджелудочной железы при этом отводятся в конечную часть тонкой кишки, что способствует уменьшению количества расщепляемого и усваемого пищевого жира. Быстрое поступление пищи из уменьшенного желудка в подвздошную кишку также способствует возникновению раннего и устойчивого насыщения во время еды. Как правило, операция предусматривает также удаление желчного пузыря и червеобразного отростка. Выключенные из пассажа 12-перстная кишка, практически вся тощая и часть подвздошной кишки составляют билиопанкреатическую петлю, по которой отводятся желчь и сок поджелудочной железы в дистальный отдел подвздошной кишки. Участок терминального отдела подвздошной кишки протяженностью 50–100 см, где химус смешивается с пищеварительными соками, составляет общую петлю. После такой реконструкции расщепление и всасывание белков осуществляется в желудке и алиментарной петле тонкой кишки под действием протеолитических ферментов. Рестриктивный компонент операции обеспечивает первоначальное снижение массы тела на период в течение нескольких мес. Расщепление и всасывание жиров и сложных углеводов под воздействием желчи и панкреатической амилазы происходят лишь на уровне общей петли. Селективная мальабсорбция жиров и сложных углеводов обеспечивает стабильное и долговре-

Таблица 4

Целевые уровни глюкозы крови, определяемой в венозной плазме

Организация	HbA1%	Глюкоза натощак	Постпрандиальная глюкоза
IDF-Europe	≤6,5	≤6,0	≤7,5

Примечание: IDF – Interbational Diabetes Federation.

менное снижение избыточной массы тела до 70% от дооперационного уровня.

По данным мета-анализа, проведенного Buchwald, et al. процент ПЛВ составляет 70,1%, разрешение СД 2 типа составляет 98,9%, АГ-81,3%, ОАС — 95,2%.

Мини Гастрошунтирование. В 1997г Rutledge предложил операцию мини ГШ как простую и эффективную операцию для лечения морбидного ожирения, как альтернативу традиционному ГШ. Суть операции заключается в создании желудочной трубки длиной 1,5 см от антрума до угла Гиса по малой кривизне желудка и анастомозировании последней с петлей тонкого кишечника на расстоянии 200 см от связки Трейтца. Процент ПЛВ через год после операции составляет 88%, 72,5% через 18 мес, через 2 года 77%. У 87,1% наступает ремиссия или клиническое улучшение СД 2 типа. Операция мини ГШ является привлекательной для лечения пациентов с ожирением, но в настоящий момент требуется больше данных длительного наблюдения пациентов, перенесших мини ГШ.

Коррекция гипергликемии

Одним из проявлений МС является гипергликемия натощак и/или НТГ. Результаты крупных международных исследований DECODE и UKPDS убедительно доказали важную роль гипергликемии, особенно постпрандиальной, в развитии ССЗ и преждевременной смертности у больных с НТГ. С другой стороны, адекватный контроль гликемии существенно снижал у этих больных ССР (таблица 4).

В случае доминирования нарушений углеводного обмена в виде НТГ или гипергликемии натощак, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен: бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидаз.

Согласно целевой программе “Сахарный диабет” в капиллярной крови: целевой уровень глюкозы натощак <5,5 ммоль/л, постпрандиальный уровень <7,5 ммоль/л.

Гипергликемия натощак

Бигуаниды

Основными их свойствами являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса — метформин, т. к. было доказано, что он обладает минимальным риском развития лактатацидоза.

Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. Это относится не только к больным СД, но и к пациентам с нормогликемией. Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином, уменьшает ГИ, способствует снижению массы тела, уровня АД и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и АГ.

Наряду с действием метформина на углеводный обмен, он оказывает и благоприятное влияние на липидный обмен. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени ХС ЛПОНП, следствием чего является снижение уровня ТГ.

Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД типа 2 установили, что прием метформина снижал частоту развития СД типа 2 на 31% по сравнению с плацебо.

Среди ПЭ метформина, таких как диарея и другие диспепсические расстройства, самым опасным является развитие лактатацидоза, но при применении метформина риск развития лактатацидоза минимален — в 20 раз меньше по сравнению с другими бигуанидами, применяемыми ранее. Необходимо учитывать все противопоказания к назначению метформина. К ним относятся гипоксические состояния: сердечная, коронарная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем.

Метформин принимают по 500–850 мг 1–3 раза в день под контролем глюкозы крови.

Тиазолидиндионы

Действие тиазолидиндионов направлено на снижение ИР в тканях, главным образом мышечной и жировой. Тиазолидиндионы являются высокоафинными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPAR) типа гамма. Ядерные рецепторы семейства PPAR стимулируют транскрипцию значительного числа генов. PPARгамма играют важную роль в липидном метаболизме, процессах утилизации глюкозы, формировании ИР, образовании пенистых клеток и атерогенезе, а также в развитии СД и ожирения. Агонисты PPAR-гамма тиазолидиндионы повышают чув-

ствительность тканей к инсулину, что сопровождается снижением уровней глюкозы, липидов и инсулина в сыворотке крови. Клиническая эффективность препаратов этой группы в контроле гипергликемии как при монотерапии, так и в сочетании с инсулином и другими сахароснижающими препаратами подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. В отличие от других пероральных сахароснижающих препаратов, применение тиазолидиндионов не сопровождается повышением риска гипогликемии и ПЭ со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако для тиазолидиндионов характерны некоторые специфичные ПЭ: периферические отеки и повышение массы тела. Несмотря на положительные эффекты долгосрочное проспективное исследование ADOPT (the Adult Diabetes Outcome Progression Trial), в котором сравнивали три варианта терапии СД типа 2 (метформин, препараты сульфонилмочевины (СМ) и росиглитазон), показало, что, росиглитазон, действительно, способен дольше других препаратов удерживать гликемический контроль в пределах нормальных значений. Однако ухудшение компенсации происходит через 2,5–3 года лечения, и через некоторое время нарастают ПЭ терапии (увеличение массы периферического жира, задержка жидкости с появлением отеков, риск прогрессирования сердечной недостаточности).

Нарушение толерантности к глюкозе. Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и ИР, является акарбоза — представитель класса ингибиторов альфа-глюкозидаз. Исследование STOP-NIDDM, наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД типа 2 у больных с НТГ. Главным итогом исследования STOP — NIDDM явилось то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, относительный риск развития СД типа 2 был на 36% меньше, чем в группе плацебо Относительный риск развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, инфаркта миокарда на 91%, а любого зафиксированного ССС на 49%.

Механизм действаия акарбозы — обратимая блокада альфа-глюкозидаз (глюкомилазы, сахоразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Обычно первые 10–15 сут акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или во время еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в сут с учетом переносимости. Подобная тактика назначения акарбозы позволяет предотвратить или уменьшить желудочно-кишечные симптомы, такие как метеоризм и диарея. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить его дозу. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам <18 лет, при беременности и лактации.

Гиполипидемическая терапия метаболического синдрома

ДЛП является одним из основных признаков МС и ФР раннего развития атеросклероза. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития ИР вследствие снижения инсулинзависимого транспорта глюкозы. К назначению гиполипидемической терапии пациентам с МС необходимо подходить индивидуально, с учетом не только уровней ХС и ТГ, но и наличия или отсутствия ИБС или других основных ее ФР. У пациентов с ИР предпочтительнее использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, т. к., базируясь только на принципах вторичной профилактики, когда уже существует клинически значимое поражение мозговых и коронарных артерий, невозможно добиться значимого успеха в увеличении выживаемости таких больных. У больных с МС и гиперлипидемией необходимо проводить стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE. При риске >5% рекомендовано более интенсивное вмешательство с назначением статинов, фибратов для достижения строгих целевых уровней показателей липидного обмена. Больным с МС в связи с высоким риском возникновения ИБС необходимо такое же снижение уровня ХС ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС.

Статины. Широкое применение статинов при лечении ДЛП больных с МС оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеют наименьшее число ПЭ и хорошо переносятся. Статины уменьшают заболеваемость и смертность, связанную с ИБС и общую смертность у больных СД 2 типа существенно больше, чем у больных без СД, как продемонстрировано результатами крупного, многоцентрового исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Stady). Результаты крупного, международного, многоцентрового исследования Heart Protection Study (HPS) продемонстрировали эффективность гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики. Достоверно снизилось число ССС: ОИМ, инсуль-

тов, операций реваскуляризации сердца. Особенно выражено было это снижение в группе больных с наличием ИР.

Несмотря на то, что статины имеют высокий уровень безопасности, повышенный риск развития СД во время их длительного использования недавно привлек к себе внимание, особенно после исследовании JUPITER, в котором был доказан диабетогенный риск розувастатина

В мета-анализе 13 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиий Sattar, et al. показали 9% риск развития новых случаев СД (ОШ 1,09, 95% ДИ 1,02–1,17). В анализ было включено 91 140 участников, среди которых у 4278 развился СД, причем в группе статинов — 2226 случаев. Дополнительный анализ показал, что диабетогенный риск увеличивал пожилой возраст и высокие дозы статинов. В другом мета-анализе 5 исследований с участием 51 619 пациентов, Rajpathak, et al. были получены сходные результаты. Развилось 1943 новых случаев СД, диабетогенный риск статинов составил 13% (ОР 1,13, 95% ДИ 1,03–1,23).

Основные механизмы диабетогенного эффекта статинов окончательно не ясны. Экспериментальные данные показывают, что статины могут прямо влиять на секрецию инсулина, воздействуют на β–клетку поджелудочной железы, угнетая глюкозостимулируемое увеличение свободного цитоплазматического кальция и L–каналов для этого иона, от которых зависит секреция инсулина и β-клеточного апоптоза.

Статины, прежде всего липофильные, могут оказывать тормозящее влияние на процессы внутриклеточной передачи сигнала инсулина, приводя к снижению экспрессии GLUT–4 и дисрегулируя GLUT –1 в жировой ткани. Это способствует снижению инсулин-зависимого транспорта глюкозы в клетку и чувствительности к инсулину, что может привести к развитию НТГ.

Все это создает ситуацию парадокса, когда с одной стороны терапия статинами значимо снижает ССР у больных СД, а с другой стороны может увеличивать риск развития самого СД.

Данные Cholesterol Treatment Trialists показывают, что на 255 (95% ДИ 150–852) пациентов, леченных в течение 4 лет статинами, может возникнуть 1 случай СД 2 типа, при этом можно предупредить 9 сосудистых событий из суммарной конечной точки (смерть, ОМ, инсульт и коронарная реваскуляризация), а значит, соотношение пользы и риска составляет 9:1.

Таким образом, опасность диабетогенного эффекта статинов не идет ни в какое сравнение с благоприятным эффектом статинов как у больных СД, так и без СД у пациентов с высоким и очень высоким ССР. Возможно, пациенты >65 лет могут представлять собой группу, в которой преимущества терапии статинами не так явно превышают потенциальный риск развития СД, что требует дополнительного изучения. В группах больных с высоким риском развития СД при лечении статинами, особенно высокими дозами, мониторирование уровня глюкозы крови должно стать регулярным. У таких больных в ряде случаев высокие дозы статинов следует заменить комбинированной терапией с эзетимибом.

Лечение статинами назначают с небольших доз, постепенно титруя дозу до достижения целевых уровней показателей липидного обмена. Статины переносятся хорошо, однако могут вызывать диспепсические расстройства в виде запоров, метеоризма, болей в животе. В 0,5–1,5% случаев отмечается повышение печеночных ферментов в крови. Превышение уровня верхней границы нормы в 3 раза хотя бы одного из печеночных ферментов является основанием для прекращения лечения. Через некоторое время, когда ферменты снизятся до нормальных значений лечение можно возобновить, применяя меньшие дозы, либо назначить другой статин. В 0,1–0,5% случаев на фоне терапии статинами наблюдаются миопатии и миалгии. Самым опасным осложненеим при приеме статинов является рабдомиолиз или распад мышечной ткани, что сопровождается повышением КФК более, чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. При подозрении на развитие рабдомиолиза применение статинов следует немедленно прекратить.

Фибраты. Способность фибратов снижать уровень ТГ, повышать уровень ХС ЛПВП, повышать активность липопротеидлипазы и усиливать действие гипогликемических препаратов делает их ценными в лечении ДЛП при МС. Результаты многочисленных исследований показали, что применение фибратов снижает содержание ОХС на 20–25%, ТГ на 40–50% и повышает ХС ЛПВП на 10–15%, что значительно снижает риск ОМ, инсультов и смерти, связанной с ИБС. В самом крупном плацебо-контролируемом исследовании с фибратами FIELD (9795 больных с СД 2 типа) в течение 5 лет было продемонстрировано достоверное снижение не только макрососудистых (кардиоваскулярного риска на 27% у пациентов с ДЛП и на 19% в общей популяции; снижением количества нефатальных ИМ и операций ревакуляризации на 21%), а также и микрососудистых осложнений.

Фибраты хорошо переносятся, однако в 5–10% случаев могут возникать диспепсические расстройства в виде запоров, диареи, метеоризма. Эти нежелательные явления, как правило, протекают в легкой форме и не требуют отмены лечения. Не рекомендуется принимать фибраты при желчно-каменной болезни.

Никотиновая кислота. Никотиновая кислота оказывает сходное с фибратами действие на показа-

тели липидного обмена, но ее длительное применение не может быть рекомендовано больным с ИР в связи с возможностью этого препарата снижать толерантность к глюкозе, повышать уровень мочевой кислоты и усугублять ИР. Тем не менее, в некоторых случаях при неэффективности других комбинаций допускается использование никотиновой кислоты в дозе не более 2 г/сут при частом контроле глюкозы крови.

Секвестранты желчных кислот не применяются в качестве препаратов первого выбора при лечении ДЛП у больных с МС, т. к. могут вызывать нежелательное повышение ТГ у таких пациентов.

Корректоры метаболизма

По данным многочисленных исследований показано положительное влияние милдроната на кардиометаболические ФР.

Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина. При назначении милдроната увеличивается количество гамма-бутиробетаина и уменьшается количество карнитина.

На фоне приема милдроната отмечается уменьшение количества ХС ЛНП, снижение уровня ТГ и ХС ЛОНП, повышения связывания ЛНП с рецепторами апопротеина (апо) В100. Уменьшение количества ХС ЛПНП можно объяснить нормализацией функции мембраны кардиомиоцитов, что обусловливает лучшее связывание ЛПНП с рецепторами апоВ100.

Милдронат улучшает углеводный обмен, активизируя оба наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы: гексокиназу, вовлекающую в процесс окисления не только глюкозу, но и другие гексозы и пируватдегидрогеназу, которая вовлекает образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, тем самым предотвращая образование лактата (ацидоз).

Терапия милдронатом улучшает эндотелиальную функцию, поскольку препарат приводит к увеличению уровня гамма-бутиробетаина, что индуцирует синтез NO (мощного вазодилататора).

В ряде исследований показано, что женщинам, получающим ЗГТ, дополнительное включение в терапию метаболических препаратов (милдронат) способствует значительному уменьшению психовегетативных расстройств, компенсирует явление энергодефицита и повышает адаптационный потенциал.

Антигипертензивная терапия

Целевым уровнем АД для больных с МС является <140/90 мм.рт.ст. Нзначать медикаментозную антигипертензивную терапию следует при уровне ≥АД 140/90 мм.рт.ст. Назначая антигипертензивную терапию необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмены. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, не оказывающие влияния на обменные процессы. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы.

Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются ИАПФ и АРА, с доказанным метаболически нейтральным и органопротективным действием, а также способностью снижать риск развития СД 2 типа. Крупное многоцентровое исследование ONTARGET не выявило преимуществ ИАПФ над АРА, кроме того, что для АРА не присущи ПЭ ИАПФ.

Однако, некоторые АРА обладают дополнительными свойствами, что дает им преимущество для лечения АГ при МС. Телмисартан является частичным агонистом PPAR-гамма рецепторов, только лозартан снижает уровень мочевой кислоты, а валсартан достоверно улучшает эректильную функцию у мужчин.

Для достижения целевого уровня АД целесообразно к ИАПФ или АРА присоединять БКК, которые зарекомендовали себя, как препараты, не влияющие на метаболические процессы, что делает их безопасными для применения у больных с МС. Такая комбинация не только хорошо снижает АД и воздействует на органы-мишени, но также снижает риск развития СД.

Для лечения АГ у больных с МС предпочтением пользуются недигидропиридиновые БКК и дигидропиридиновые, не оказывающие влияние на активность СНС и автоматизм синусового узла. С антигипертензивной целью широко используются БКК с пролонгированным действием. В большом числе рандомизированных исследованиях подтверждена не только высокая антигипертензивная эффективность, но и безопасность БКК пролонгированного действия. В исследованиях INVEST, INSIGHT, NORDIL, HOT продемонстрировано положительное влияние БКК на смертность, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а в исследовании INVEST наблюдалось уменьшение числа новых случаев СД при терапии БКК. В результате исследования INSIGHT многолетняя терапия нифедипином пролонгированного действия снизила риск развития СД и подагры. БКК обладают способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка (TOHMS), а также оказывают антисклеротический эффект (VHAS).

Без необходимости не следует назначать больным с МС β-адреноблокаторы, поскольку многие из них могут негативно влиять на чувствительность к исулину, углеводный и липидный обмены. В меньшей степени это относится к вазодилятирующим β-блокаторам – небивололу и карведилолу. Важной особенностью небиволола является не только исключительно высокая β_1– селективность,

но и влияние на продукцию NO — одного из основных эндогенных вазодилататоров, выработка которого снижена у этой категории пациентов. Выраженный вазодилатирующий эффект небиволола вследствие повышения NO-зависимой вазодилатации приводит к снижению ОПСС и, таким образом, к улучшению чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину. Этим обусловлено улучшение показателей углеводного и липидного обменов в виде достоверного снижения глюкозы, ОХС и ТГ, что было продемонстрировано в многочисленных зарубежных и Российских исследованиях, с участием более, чем 9 тыс пациентов. В плацебо-контролируемом исследовании SENIORS число новых случаев СД 2 типа в группе пациентов, принимавших небиволол, было меньше по сравнению с группой плацебо. Кроме того, небиволол обладает пролонгированным 24-часовым действием, что подтверждается высоким значением показателя T/P — 90% при однократном приеме. Его назначение не требует титрации дозы, т. к. 5 мг небиволола в сут по данным ряда клинических исследований является наиболее оптимальным. Исключение составляют пациенты в возрасте >65 лет с поражением почек. У этой категории пациентов стартовая доза препарата — 2,5 мг. В серии контролируемых исследований было показано, что частота ПЭ при назначении небиволола сопоставима с таковой в группе плацебо.

Карведилол в отличие от β_1-селективных блокаторов, помимо β_1-адренорецепторов, блокирует также β_2– и α-адренорецепторы. Эффекты комбинированной β– и α-блокады проявляются в снижении ОПСС. Это приводит к усилению периферического кровотока, улучшению почечной перфузии и повышению скорости клубочковой фильтрации, повышению чувствительности периферических тканей к инсулину. Типичные для β-блокаторов неблагоприятные эффекты на обмен глюкозы и липидов уменьшаются с помощью α_1-блокады.

Одним из основных механизмов развития АГ при МС является гиперволемия, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне ГИ. Поэтому мочегонные препараты являются одним из классов антигипертензивных препаратов, применяющихся при данной патологии.

К сожалению, практически все классы мочегонных препаратов обладают такими нежелательными ПЭ, как гипокалиемия, нарушение углеводного, липидного и пуринового обменов, снижении потенции. Наиболее безопасным мочегонным препаратом является тиазидоподобный диуретик индапамид. В Российской многоцентровой программе МИНОТАВР с участием 619 больных с МС и АГ индапамид-ретард проявил себя как препарат способный не только

torrent®
ТОРРЕНТ. ФОРМУЛА ЗДОРОВЬЯ

НЕБИВАТОР
НЕБИВОЛОЛ

Формы выпуска:
Таблетки 5 мг №14
Таблетки 5 мг №28

β-блокатор первого ряда для длительного лечения больных с метаболическим синдромом[1]

ТАНТОРДИО
ВАЛСАРТАН

Формы выпуска:
Таблетки 80 мг №28
Таблетки 160 мг №28

ВАЛСАР Тан Тор РЕНТ КАР Дио ЛОГИЯ

Самый назначаемый сартан в мире[2]

ЛОРВАС® СР
ИНДАПАМИД

Форма выпуска:
Таблетки с контролируемым высвобождением, по 1,5 мг № 30

Наилучшее соотношение эффективность/безопасность в сравнении с другими диуретиками и индапамидом 2,5 мг[3]

Производитель
ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛТД., Индия
Представительство в России
Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61,
тел.: +7 (495) 258 59 90, факс: +7 (495) 258 59 89
www.torrentpharma.ru

Литература: 1. Д.В. Преображенский. Трудный пациент, №4–2008
2. А.Ф. Иванов, АПТЕКАРЬRx 2010/7
3. Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова. Consilium Medicum Том 07/N 5/2005

эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов.

Однако зачастую возникает необходимость больным с МС и СД типа 2 назначать тиазидные или петлевые диуретики. Для устранения негативных метаболических эффектов рекомендуется комбинировать их с ИАПФ и АРА.

Пациентам с АГ и наличием метаболических нарушений по возможности следует избегать комбинации β-блокатора и диуретика, т.к. оба препарата, входящие в нее неблагоприятно действуют на обмен глюкозы и липидов.

При необходимости многокомпонентной антигипертензивной терапии больным с МС можно назначать агонисты имидазолиновых рецепторов. Эта группа препаратов показана в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен (АЛМАЗ, CAMUS, MERSY).

Антиагрегантная терапия

У пациентов с МС снижается активность фибринолитической системы, что связано с повышением концентрации и активности ингибитора такневого активатора плазминогена 1 (ИАП-1). Как показали результаты ряда исследований, к повышению продукции ИАП-1 приводят ИР, ГИ, гипергликемия, ожирение, ГТГ, фактор некроза опухоли (ФНО-α) и трансформирующий фактор роста-β, вырабатываемые адипоцитами висцеральной жировой ткани. Эти изменения определяют необходимость назначения антиагрегантной терапии больным с МС. Ацетилсалициловая кислота применяется в дозе 100мг ежедневно при условии целевых показателей АД.

Больным с противопоказаниями к приему ацетилсалициловой кислоты следует назначать клопидогрел.

Особенности коррекции дисгормональных факторов риска метаболического синдрома у женщин

Значимость эстрогенного дефицита в формировании менопаузального МС и СС осложнений закономерно ставит вопрос о возможности их профилактики с помощью препаратов, содержащих аналоги эндогенного эстрадиола. Большое число наблюдательных исследований предполагают, что заместительная терапия эстрогенами и, с меньшим объемом доказательств, эстроген/прогестагенная заместительная терапия связаны с существенной редукцией СС заболеваемости и смертности.

ЗГТ в настоящее время назначается при наличии вазомоторной симптоматики климактерического синдрома, урогенитальных расстройствах и высоком риске остеопороза у женщин пери- и постменопаузального возрастов. Ранняя (до 45 лет) или преждевременная (до 40 лет) менопауза является независимым показанием для назначения ЗГТ.

Для получения благоприятного эффекта на метаболические процессы и сердечно-сосудистую систему время начала ЗГТ является критичным фактором, поскольку эстрогены обладают, в основном, профилактическим воздействием. Накопленные к настоящему времени данные рандомизированных клинических исследований, наблюдательных исследований, а также исследований на животных свидетельствуют в поддержку существования критического “окна терапевтических возможностей” для кардиопротективного эффекта ЗГТ, начатой в пери- и ранней постменопаузе. По данным мета-анализа 30 исследований смертность снижалась, если средний возраст женщин на момент начала ЗГТ был <60 лет.

Помимо эстрогенов другие стероидные гормоны также способны оказать влияние на метаболизм и сердечно-сосудистую систему, поэтому выбор прогестина с благоприятным метаболическим профилем является крайне важным.

Уникальным на сегодняшний день прогестином, обладающим выгодным для сердечно-сосудистой системы фармакологическим профилем, является дроспиренон, прогестин IV поколения, производное 17а-спиролактона. Дроспиренон, как и прогестерон, обладает высоким сродством к рецепторам минералокортикоидов и ингибирует избыточную активность РААС. Дроспиренон обладает существенным потенциалом для улучшения эндотелиальной дисфункции и уменьшения частоты внезапной смерти от сердечных причин. Эти свойства дроспиренона позволяют его комбинации с эстрадиолом оказывать кардиопротективное воздействие у женщин.

Оральные препараты, содержащие комбинацию дроспиренон/эстрадиол, уже продемонстрировали значимое снижение АД у женщин с гипертензией в постменопаузе. Это снижение АД было дополнительным по отношению к таковому, полученному при помощи ИАПФ или других антигипертензивных средств. В другом исследовании отмечено клинически значимое снижение АД у пациенток с АГ 1 и 2 степени на фоне использования комбинации эстрадиола с дроспиреноном, при отсутствии влияния на уровень АД у женщин с нормальными его показателями. Эта фиксированная комбинация гормонов успешно сочетается с антигипертензивными средствами различных классов, такими, как ИАПФ, АРА, диуретиками и позволяет получать дополнительный эффект.

Недавно проведенное исследование EURAS, оценивавшее риск ССС при использовании ЗГТ с дроспиреноном по сравнению с другими прогестагенами, установило, что риск венозной тромбо-

эмболии при использовании ЗГТ с дроспиреноном эквивалентен риску, возникающему при использовании других препаратов ЗГТ. В то же время частота негативных событий, связанных с артериальным тромбозом (инсульт, ОИМ), составила 5,5 событий на 10 тыс. женщино-лет при использовании ЗГТ с дроспиреноном по сравнению с 21,2 событиями на 10 тыс. женщино-лет при использовании других оральных низкодозированных препаратов для ЗГТ.

Совокупность антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффектов дроспиренона предотвращают накопление висцерального жира. Комбинация эстрадиол/дроспиренон способствует снижению веса до 1,5 кг и уменьшению ОТ уже в течение первого года терапии.

Комбинация 1мг 17b-эстрадиол/2мг дроспиренон (Анжелик) является оптимальным выбором ЗГТ для всех женщин в постменопаузе, но особенно — для группы кардиометаболического риска. Использование ЗГТ с дроспиреноном предоставляет дополнительные возможности для предупреждения АГ, ожирения и других компонентов МС, что позволяет рассматривать данную комбинацию в качестве средства первого выбора в лечении менопаузальных расстройств у женщин с МС и повышенным риском ССО. Для женщин >60 лет, не принимавших ранее ЗГТ и при наличии показаний, либо для продолжения лечения женщин, уже принимавших на протяжении 5–7 лет, создан низкодозовый комбинированный препарат ЗГТ 0,5 мг 17b-эстрадиола/1мг дроспиренона (Анжелик микро), с доказанной высокой терапевтической эффективностью.

Решение о начале или продолжении ЗГТ принимается врачом совместно с пациенткой. Помимо наличия показаний для ЗГТ необходимо оценить ФР ССЗ; каждая женщина в зависимости от полученных результатов должна быть отнесена к одной из следующих категорий: здорова; здорова, но имеет ФР; имеет латентно протекающее заболевание; имеет заболевание с клиническими проявлениями в настоящий момент. При наличии ФР у здоровой женщины ЗГТ может быть назначена гинекологом без предварительной консультации кардиолога, но с учетом фармакологического профиля препарата ЗГТ. В случае латентно протекающего, или клинически выраженного ССЗ, или при подозрении на него, решение о назначении ЗГТ должно приниматься совместно гинекологм и кардиологом при тщательном взвешивании потенциальной пользы и риска ЗГТ.

Лечение андрогенного дефицита у мужчин с метаболическим синдромом

Основной целью ЗГТ является снижение симптомов возрастного андрогенодефицита

Анжелик®

АНЖЕЛИК® – низкодозированная згт с дроспиреноном.
1 мг эстрадиола + 2 мг дроспиренона

Пусть легкими будут годы!

- КУПИРОВАНИЕ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ[1]
- СТАБИЛЬНЫЙ ВЕС[2]
- БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ[3]
- СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА МИМИЧЕСКИХ И СТАТИЧЕСКИХ МОРЩИН[4]

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг
Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе. Профилактика постменопаузального остеопороза.
Противопоказания: Беременность и лактация; кровотечение из влагалища неясного происхождения; подтверждённый или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтверждённый или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; тромбоэмболия легочной артерии; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
Применение с осторожностью: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием ЛС, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.
Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе, эмоциональная лабильность, мигрень, полипы шейки матки.
Схема приема: По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками.
Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.
Регистрационный номер: П N016029/01. Актуальная версия инструкции: от 01.11.2012
Производитель: Байер Фарма АГ, Германия
Отпускается по рецепту врача.
Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата

[1] Регистрационный номер: П N016029/01. Актуальная версия инструкции: от 01.11.2012
[2] Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β-Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17-oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. J Internal Med 2005;258:544-553.
[3] Archer D.J.Reprod. Med.2007;52(Suppl.2):159-64, Preston Ret al AmJ Hypertens. 2005; 18:797-804.
[4] Ю.В. Моргулис и соавт. Русский Медицинский журнал. 2008; 19: 1257–1261.

LRU.WH.12.2013.0316

ЗАО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва,
3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2

не только путем повышения либидо, общей сексуальной удовлетворенности но и уменьшения выраженности или исчезновения вегетососудистых и психических расстройств; при длительном лечении (>1 года) — повышения плотности костной массы, уменьшения выраженности висцерального ожирения, нарастания мышечной массы; стабилизация АД, а также нормализации лабораторных и инструментальных параметров: повышение уровня гемоглобина или количества эритроцитов, снижение уровня ЛПОНП и ЛПНП, нормализация костного обмена. Данный эффект может быть достигнут при восстановлении концентрации тестостерона в крови до нормальных значений.

Заместительная терапия тестостероном наиболее эффективно восстанавливает либидо и эректильную функцию у молодых и здоровых мужчин и оказывается менее эффективной у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, способными вызвать ЭД. Показана высокая эффективность комбинированной терапии ингибиторами ФДЭ5 и препаратами тестостерона при ЭД у больных СД 2 типа со сниженным уровнем тестостерона в крови.

В настоящее время разработана новая парентеральная форма тестостерона ундеканоата — Небидо, позволяющая получить длительное, устойчивое повышение уровня тестостерона в крови. После введения двух доз по 1000 мг препарата с интервалом в 6 нед последующие инъекции производят каждые 12 нед, что позволяет поддерживать нормальный уровень тестостерона в крови у подавляющего большинства больных гипогонадизмом.

Тестостерона ундеканоат — эфир природного тестостерона, который постепенно высвобождается из депо и гидролизуется сывороточными эстеразами с образованием тестостерона и ундекановой кислоты. Повышение сывороточного тестостерона выше исходного уровня может быть зафиксировано уже на следующий день после инъекции. Фармакодинамика тестостерона ундеканоата при этом идентична физиологическому действию тестостерона. Период полувыведения препарата — 34 дня.

При лечении препаратами тестостерона стабильность поддержания целевых концентраций тестостерона, отмечено улучшение настроения, сексуальной функции, отсутствие отрицательного влияния на простату и гематологические параметры. На фоне постоянного применения “Небидо” наблюдается постепенное, но стабильное снижение уровней как эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), так и гипофизарных гормонов: фолликулостимулирующего гармона, лютеинизирующего гормона (ФСГ, ЛГ) при умеренном повышении в физиологических рамках концентрации сывороточного гемоглобина. Отмечено снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов, снижение уровней ОХС и ЛПНП, увеличение минеральной плотности костной ткани, отсутствие отрицательных воздействий на предстательную железу.

Нарушения дыхания во время сна обструктивного характера у больных метаболическим синдромом

Определение. СОАС/гипопноэ во время сна — состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным закрытием верхних дыхательных путей, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью. Диагноз СОАС должен быть поставлен, если эпизоды апноэ длятся не менее 10 с и возникают не реже 5 раз в час.

Апноэ — полная остановка дыхания не менее чем на 10 с.

Гипопноэ — уменьшение дыхательного потока на ≥50% со снижением насыщения крови кислородом на ≥4%.

ИАГ — частота эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 час сна. Нарушения дыхания считают тяжелыми, если этот индекс ≥30

Десатурация — снижение насыщения гемоглобина крови кислородом. ЭЭГ-активация кратковременное пробуждение структур головного мозга.

Эпидемиология. Распространенность СОАС у мужчин в зависимости от возраста составляет от 0,4% в младших возрастных группах до 9,1% в старших; у женщин от 4% до 4,4%, соответственно. Если распространенность СОАС в общей популяции варьирует в пределах 0,3–1,1%, то среди мужчин >60 лет она достигает 15 и даже 73%; тогда как у женщин этот показатель значительно ниже. Распространенность СОАС у больных АГ она составляет 26–40% vs 1–12% в контрольной группе. Установлено, что так называемая естественная внезапная смерть пожилых людей, наступающая во время сна, нередко обусловлена проявлениями СОАС.

Этиология. К факторам риска СОАС, по данным большинства исследователей, относятся:

1. Пол (мужчины, по данным разных авторов, болеют в 2–6 раз чаще, чем женщины).
2. Возраст (с возрастом, по данным всех исследователей, частота выявления СОАС повышается).
3. Ожирение, в особенности увеличение толщины жирового слоя на шее; АО: отношение ОБ к ОТ >0,9 у мужчин и >0,85 у женщин. ИМТ — один из основных ФР, которые могут быть изме-

нены. Поскольку изменение ИМТ на единицу повышает риск СОАС в четыре раза, лечение СОАС направлено прежде всего на снижение веса.

4. Период постменопаузы.
5. Курение и употребление алкоголя.
6. Принадлежность к негроидной расе.
7. Аномалии челюстей, разрастание лимфоидной ткани в области шеи, включая аденотонзиллярную гипертрофию.
8. Наследственые дефекты хромосом 2p, 8p, 19p. Доказана прямая сильная корреляция между ИМТ и дефектом хромосомы 2p.
9. Прием бензодиазепиновых транквилизаторов и (или) барбитуратов.
10. Неврологические заболевания, ведущие к снижению мышечного тонуса (инсульты, миопатии, миодистрофии) и нарушения ответа хеморецепторов на гипоксию.
11. Акромегалия (вероятность увеличения верхней челюсти и языка); гипотиреоз (вероятность микседематозной инфильтрации стенок верхних дыхательных путей).
12. СД обоих типов (СОАС при 1 типе связывают с диабетической нейропатией, а при 2 — с ожирением).
13. Хронические обструктивные болезни легких.

В 67% случаев СОАС обусловлены в основном ожирением, а 25–30% — сопутствующей патологией верхних дыхательных путей. Установлено, что у мужчин с хронической сердечной недостаточностью основной ФР — ИМТ >35, а у женщин — возраст >60 лет.

Диагностика.

Опрос/ Анкетирование

Применение опросника, который состоит из 7 вопросов:

– указания на остановки дыхания во сне (например, со стороны родственников)
– громкий прерывистый храп
– учащенное ночное мочеиспускание
– длительное нарушение ночного сна (>6 мес)
– повышенная дневная сонливость
– избыточный вес или ожирение
– АГ (особенно ночная или утренняя).

Дополнительно учитываются антопометрические данные: возраст, рост, вес, ИМТ.

Несколько менее характерны жалобы на ночные приступы удушья, ночные поты, головную боль при утреннем пробуждении и снижение потенции. В число редких проявлений входят повторные пробуждения, бессонница, ночной кашель.

Исследование ЛОР-органов: оценка наличия искривления носовой перегородки, гипертрофии носовых раковин, хронического полипозного синусита, гипертрофии небных, трубных, глоточных миндалин и язычной миндалины, врожденной узости просвета глотки, кисты полости рта и носоглотки, гиперплазии тканей мягкого неба, пороков развития костей лицевого скелета, отечного ларингита, паралича голосовых связок, папилломатоза гортани, доброкачественных новообразований.

Исследование ЛОР-органов обычно дополняется эндоскопией полости носа, глотки и гортани с помощью гибкого фиброоптического эндоскопа.

Внимание врача должны привлекать миодистрофии, миастении, церебральный паралич, гипотиреоидизм, которые также могут быть этиологическими факторами СОАС.

Тенденцию к коллапсу дыхательных путей во сне выявляют с помощью пробы Мюллера. Для этого предлагают больному во время эндоскопического исследования сделать форсированный вдох, закрыв при этом нос и рот. Пробу проводят, придавая больному различные положения и вводя эндоскоп на разную глубину.

Пульсоксиметрия не рекомендована для диагностики СОАС.

Кардиореспираторное мониторирование. Кардиореспираторное мониторирование проводится в течение всего периода сна, включает регистрацию следующих параметров:

1. носо-ротовой поток воздуха; 2. насыщение гемоглобина крови кислородом; 3. дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки; 4. храп; 5. электрокардиограмма; 6. положение тела; 7. движения нижних конечностей; Исследование проводится без учета стадий и особенностей сна. Для уточнения времени сна и бодрствования может помочь видеонаблюдение.

Полисомнографическое исследование. ПСГ представляет собой продолжающуюся в течение всего периода ночного сна регистрацию вышеперечисленных параметров в кардиореспираторном мониторировании с добавлением: электроэнцефалограммы (ЭЭГ); электроокулограммы (ЭОГ), подбородочной электромиограммы (ЭМГ); их анализ позволяет изучить структуру сна. Обычно у больных с СОАС регистрируются значительное сокращение продолжительности стадий глубокого сна и частые неполные циклические пробуждения (реакция ЭЭГ-активации), обусловленные нарушениями дыхания. Мониторирование объемной скорости воздушного потока через нос и рот в сочетании с регистрацией движений грудной клетки и брюшной стенки дает возможность дифференцировать СОАС (отсутствие воздушного потока при сохранении усилий дыхательной мускулатуры) от других нарушений дыхания во время сна. ЭКГ позволяет выявить эпизоды ишемии миокарда, нарушения проводимости и ритма сердца, и их связь с апноэ.

Диагностические критерии СОАС, представленные Американской Академией медицины сна в Международной классификации нарушений сна[1], следующие:

A. По меньшей мере один из следующих критериев:

1. Пациент жалуется на непреднамеренные эпизоды сна в период бодрствования, дневную сонливость, неосвежающий сон, усталость или бессонницу

2. Пациент просыпается с ощущением остановки дыхания, нехватки воздуха или удушья.

3. Со слов очевидца во время сна пациента отмечаются громкий храп, паузы в дыхании, либо и то и другое.

B. При проведении полисомнографического исследования выявляются:

1. Пять или более эпизодов нарушений дыхания: апноэ, гипопноэ, ЭЭГ-активация в результате респираторного усилия (ЭРУ) за один час сна.

2. Признаки дыхательных усилий в течение всего или части эпизода нарушения дыхания (в случае ЭРУ это лучше всего заметно с использованием эзофагальной манометрии).

ИЛИ

C. При проведении полисомнографического исследования выявляются:

1. Пятнадцать или более эпизодов нарушений дыхания: апноэ, гипопноэ, ЭРУ за один час сна.

2. Признаки дыхательных усилий в течение всего или части эпизода нарушения дыхания (в случае ЭРУ это лучше всего заметно с использованием эзофагальной манометрии).

D. Нарушение сна не может быть лучше объяснено другими видами нарушений сна, медицинскими или неврологическими нарушениями, использованием лекарства или иной субстанции.

Для постановки диагноза СОАС необходимо наличие критерия A, B и D или C и D.

Тяжесть СОАС оценивается по индексу респираторных нарушений (ИРН) или по ИАГ. ИРН это общее количество эпизодов апноэ, гипоноэ и активаций (эроузов) мозга при полисомнографичеком исследовании. Принято считать, что эквивалентом ИРН является ИАГ при кардиопульмональном мониторировании, однако в этом случае тяжесть нарушений будет недооценена в сравнении с полисомнографичеким исследованием.

Классификация тяжести СОАС на основе индекса апноэ — гипопноэ

Тяжесть СОАС	Индекс апноэ-гипопноэ
	Апноэ
Норма	<5
Легкая форма	5–14
Умеренно тяжелая форма	15–30
Тяжелая форма	>30

Формулировка диагноза при СОАС. Нарушения дыхания во время сна, могут развиваться в рамках МС и быть его осложнением, с одной стороны, с другой стороны сам СОАС может приводить к метаболическим изменениям, таким как — ГИ, ИР, НТГ, ДЛП и способствовать развитию МС.

Диагноз: Абдоминальное ожирение II степени. Синдром обструктивного апноэ во время сна тяжелой степени тяжести. Нарушение толерантности к глюкозе. Артериальная гипертония 2 степени, II стадии, риск 3 (высокий).

Диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Абдоминальное ожирение II ст. Синдром обструктивного апноэ средней степени тяжести. Нарушение толерантности к глюкозе.

При формулировке развернутого клинического диагноза необходимо указать:

– общую оценку тяжести заболевания (легкая, средняя, тяжелая) на основании частоты нарушений дыхания (количества апноэ/гипопноэ в час); тяжести сопутствующей гипоксии; наличия патологических изменений на ЭКГ и их связи с нарушениями дыхания; нарушения макро- и микроструктуры сна, обусловленных нарушениями дыхания

– возможные причины (носовая обструкция, ретрогнатия, ожирение, гипотиреоз и т.д.)

– осложнения (преходящие блокады сердца, АГ и т.д.).

Лечение. Объем лечебных мероприятий определяется в зависимости от выраженности СОАС. Рекомендации общего характера

1. Обеспечение оптимального положения головы и тела во время сна. Нарушения дыхания резко усиливаются, если больной спит, лежа на спине, поскольку при этом мягкое небо, корень языка и язычок смещаются кзади, приближаясь или прилегая к задней стенке глотки. Усиление храпа и учащение приступов апноэ в положении на спине можно выявить в беседе с родственниками больного или по данным ПСГ.

Простой и эффективный способ отучить больного спать на спине — пришить к спинке ночного нательного белья специальный карман и вложить в него теннисный мяч. Правда, в первые недели больной, ложась на спину, просыпается, зато примерно через мес у него вырабатывается стойкая привычка спать, лежа на боку. Западению языка препятствует и приподнятое положение головы. Чтобы создать такое положение, если нет возможности использовать функциональную кровать, под ножки головного конца обычной кровати подкладывают деревянные бруски толщиной 10–15 мм.

2. Борьба с ожирением. Установлено, что у больных с ожирением и синдромом СОАС уменьшение массы тела на 10% ведет к снижению ИАГ

во время сна на 50% и улучшает количественные показатели качества сна в 2,5 раза.

3. Исключение лекарственных средств, способных вызывать миорелаксацию. К ним веществам относятся в первую очередь снотворные средства и транквилизаторы. Миорелаксацию вызывает и алкоголь. Если больной не может отказаться от его приема, он во всяком случае не должен употреблять алкоголь в течение нескольких часов до отхода к ночному сну.

4. Отказ от курения. Почти у всех курильщиков наблюдается развитие хронического фарингита и ларинготрахеита, для которых характерна отечность слизистых оболочек, способствующая сужению дыхательных путей. Положение осложняется наличием у многих курильщиков обструктивных заболеваний легких.

5. Обеспечение свободного носового дыхания. Постоянное закапывание в нос средств, содержащих сосудосуживающие компоненты, невозможно, прежде всего в связи с тем, что ко всем подобным средствам быстро развивается рефрактерность. Необходимо лечение основной ЛОР патологии оториноларингологом. Оксигенотерапия иногда дает хороший эффект, но у больных с гиперкапнией может привести к противоположному результату.

Хирургическое лечение показано больным, у которых "привычный" храп или СОАС обусловлены анатомическими дефектами полости носа и глотки, гиперплазией мягких тканей (заднего неба, язычка, миндалин), искривлением носовой перегородки и т.п. В случае сомнений в точности анатомического диагноза прибегают к дополнительным методам исследования (МРТ и КТ). Критерием непосредственной эффективности хирургического лечения считают снижение ИАГ по меньшей мере на 50%. Однако эффект операций далеко не всегда оказывается стойким. Наиболее частое раннее осложнение хирургического лечения — отек гортани, что связано с факторами, затрудняющими интубацию, в частности с характерной для больных с СОАС короткой и толстой шеей. При отеке гортани необходима экстренная трахеостомия. Наиболее грозное позднее осложнение — развитие спаечного стеноза носоглотки. Устранить стеноз крайне сложно и не всегда возможно. Поэтому все больные, перенесшие операции по поводу "привычного" храпа и СОАС, должны находиться под постоянным наблюдением специалиста-оториноларинголога.

Основной метод лечения больных с СОАС — создание постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях. Принцип метода — расширение воздухоносных путей под давлением нагнетаемого воздуха, препятствующим их спадению.

На английском языке метод обозначают сокращенным термином CPAP (Continuous Positive Airways Pressure, т.е. постоянное положительное давление в дыхательных путях).

Аппарат для CPAP-терапии состоит из бесшумного компрессора, подающего в маску, плотно надетую на лицо больного, через гибкую трубку поток воздуха под давлением 4,5–20 мм вод. столба. Аппараты последних моделей компактны, обеспечивают фильтрацию и увлажнение воздуха, и точную установку его давления. Адаптация больного к повышенному давлению воздуха в большинстве аппаратов достигается постепенным (в течение 10–45 мин) повышением давления, что позволяет больному заснуть с маской на лице. Созданы также аппараты, позволяющие устанавливать разные уровни давления на вдохе и выдохе (Bilevel), причем некоторые из них создают оптимальный уровень давления автоматически (AutoPAP). Однако существенных преимуществ этих модификаций перед стандартными аппаратами обнаружить не удалось.

CPAP-терапия высокоэффективна у больных с СОАС любой степени тяжести. Подбор режима работы аппарата должен проводить квалифицированный специалист (по возможности в области патологии сна). Эффективность лечения контролируют повторной регистрацией ПСГ. Частота развития осложнений и летальность больных с СОАС при проведении данного вида лечения значительно снижается. Уже в первую ночь устранения обструкции верхних дыхательных путей практически у всех больных нормализуется или приближается к нормальным значениям уровень АД.

Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит

В течение прошедших двух десятилетий становится все более ясным, что НАЖБП и НАСГ являются основной причиной заболеваний печени в России и западных странах.

Распространенность НАЖБП за последние 20 лет выросла в 2 раза, тогда как частота других хронических заболеваний печени осталась стабильной или даже уменьшилась. Современными данными подтверждается, что НАЖБП и НАСГ играют одинаково важную роль в странах Ближнего и Дальнего Востока, Африки, Карибского региона, США и Латинской Америки. Распространенность НАЖБП в России составляет 27% всего населения.

Общепризнано мнение, что НАЖБП является печеночным проявлением МС — состояния, связанного с СД 2 типа, ИР, АО, гиперлипидемией (низкий ХС ЛПВП, ГТГ) и АГ.

Поэтому регистрируемая в настоящее время всемирная эпидемия СД и ожирения напрямую связана с распространенностью НАЖБП. В 2008г избыточной массой тела или тучностью во всем мире страдало до 1,5 млрд взрослых и 170 млн детей. В некоторых частях Африки от ожирения страдает

Таблица 5

Смертность при НАЖБП/НАСГ

Смертность	ЦП, ПКН, ГЦК	Осложнения ССЗ
Общая популяция	0,2%	7,5 %
ЖГ	0%	8,6 %
НАСГ	1,6-6,8%	12,6-36,0 %

Таблица 6

Распространенность НАЖБП в мире

Регион	Исследуемая популяция	Распространенность НАЖБП популяциях (%)
США	Детская популяция	13-14
	Общая популяция	27-34
	Морбидное ожирение	75-92
	Евроамериканцы	33
	Латиноамериканцы	45
	Афроамериканцы	24
Европа	Детская популяция	2,6-10
	Общая популяция	20-30
Западные страны	Общая популяция	20-40
	Ожирение или диабет	75
Во всем мире	Морбидное ожирение	90-95
Ближний Восток	Популяция тучного населения	40-90
Дальний Восток	Общая популяция	20-30
Пакистан	Общая популяция	15
Россия	Общая популяция	27
Во всем мире	Общая популяция	18

больше детей, чем от недоедания. Показатели продолжают расти, указывая на то, что НАЖБП становится все более частой печеночной проблемой как в богатых, так и в бедных странах, повышая глобальное бремя заболеваний печени и воздействуя на состояние здравоохранения и затраты на него. По оценкам, НАЖБП/НАСГ приведут к повышению 5-летних прямых и косвенных медицинских затрат на 26%.

НАЖБП является состоянием, которое определяется чрезмерным накоплением в печени жиров в форме ТГ. Данное состояние рассматривается, как первый этап заболевания — ЖГ. У ряда пациентов с НАЖБП, помимо чрезмерного содержания жиров имеется повреждение и воспаление клеток печени, что рассматривают как следующий этап заболевания — НАСГ. По гистологическим признакам он фактически не отличается от АСГ. В то время как ЖГ, наблюдаемый при НАЖБП, не коррелирует с повышенной краткосрочной заболеваемостью или смертностью, прогрессирование данного состояния до НАСГ значительно усиливает риски ЦП, ПКН и ГЦК. ЦП вследствие НАСГ становится все более частой причиной трансплантации печени. Хотя случаи заболеваемости и смертности от поражения печени значительно повышаются у пациентов с НАСГ, они коррелируют еще более сильно со смертностью от ССЗ (таблица 5).

Следует обратить вниманием на проблемы у практикующих специалистов при лечении пациентов с НАЖБП:

– отсутствие диагноза в МКБ-10, что затрудняет учет и рубрификацию диагноза;

– отсутствие принятых клинических рекомендаций по диагностике заболевания;

– отсутствие общепринятой терапии в связи с тем, что адекватные, проспективные, двойные, слепые, контролируемые испытания не проводились.

Эпидемиология НАЖБП и НАСГ. НАЖБП становится все более распространенным хроническим заболеванием печени, которое встречается во всем мире и близко ассоциируется с СД и ожирением, каждое из которых достигло эпидемических уровней (таблица 6).

В США почти у 6 млн человек НАЖБП прогрессировала до НАСГ из них у 600 тыс был зафиксирован ЦП (таблица 7).

Следует отметить, что сообщения о распространенности НАЖБП и НАСГ существенно варьируют вследствие различий в исследуемых популяциях и применяемых диагностических методах.

Патогенез и факторы риска НАЖБП. ЖГ представляет первый этап развития НАЖБП, который определяется накоплением жиров в печени, превышающим 5% ее веса.

Таблица 7

Распространенность НАСГ в мире

Исследуемая популяция с НАЖБП	Распространенность НАСГ (%)
Отобранные доноры здоровой печени	3-16 %
Отсутствие воспаления или фиброза	5 %
Общая популяция	10-20 %
Высокий риск, тяжелое ожирение	37 %
Пациенты в центрах третичной медицинской помощи	40-55 %
Отобранные доноры здоровой печени	3-16 %

Таблица 8

Факторы риска и состояния, ассоциированные с НАЖБП

Факторы риска	Прогрессирование заболевания	Ассоциированные состояния
ИР/МС	Ожирение, повышенные ИМТ и ОТ	Гиперлипидемия
Операция еюноилеошунтирования	Неконтролируемый СД, гипергликемия, ГТГ	ИР/МС
Возраст. Самый высокий риск 40-65 лет и у детей в возрасте до 10 лет	Сидячий образ жизни, отсутствие физической нагрузки	СД 2 типа Гепатит С
Этническая принадлежность, более высокий риск у латиноамериканцев и азиатов, более низкий риск у афроамериканцев	ИР/МС	Быстрая потеря веса Полное парентеральное питание
Отягощенный семейный анамнез — генетическая предрасположенность	Возраст Генетические факторы	Болезнь Вильсона, болезнь Вебера-Кристиана, бета-липопротеинемия, дивертикулез, синдром поликистозных яичников, обструктивное апноэ сна
Препараты: амиодарон, тамоксифен, пергексилина малеат, кортикостероиды, синтетические эстрогены, метотрексат, антиретровирус-ные препараты		

Самым важным в патогенезе НАЖБП рассматривается ИР, которая ассоциирована с ожирением. Кроме того, значительными сопутствующими факторами являются окислительный стресс и цитокины, которые вместе приводят к стеатозу и прогрессирующему повреждению печени у генетически восприимчивых индивидов.

Ключевыми гистологическими признаками, составляющими НАСГ, является стеатоз, баллонирование гепатоцитов и лобулярное воспаление.

Фиброз не является частью гистологического определения НАСГ, однако, стадия фиброза при биопсии печени является прогностическим фактором заболевания в отличие от степени активности воспаления и некрозов в печени.

По своему клиническому течению заболевание может оставаться бессимптомным продолжительное время, либо может прогрессировать до ЦП и ГЦК.

Основной гипотезой патогенеза НАСГ является “гипотеза многократных ударов” (multi-hit hypothesis). В качестве провоцирующих факторов (ударов), обуславливающих прогрессирование НАЖБП, рассматривают:

— Цитокины (TNFα, TGFβ), окисленный ЛПНП
— Адипокины (адипонектин и грелин)
— Продукты окислительного стресса (малоновый диальдегид, синглетные формы кислорода и др.)
— Апоптоз.

	1-й удар		2-й удар		3-й удар	
Нормальная печень	→	ЖГ	→	НАСГ	→	Фиброз

Рис. 1. Гипотеза многократных ударов при НАЖБП

В ряде случаев провоцирующими факторами могут выступать алкоголь и лекарственные средства. Характер многократных “попаданий” у каждого пациента различается, но в целом остается в значительной степени неопределенным (рисунок 1).

Факторы риска и состояния, ассоциированные с НАЖБП/НАСГ. Оценка популяционных факторов низкого риска этого заболевания включает такие характеристики, как молодой возраст, отсутствие хронических заболеваний, низкое потребление алкоголя и отсутствие избыточной массы тела (таблица 8).

Фоновое наличие морбидного ожирения значительно повышает влияние других ФР на формирование НАСГ (таблица 9).

Как следует из таблицы 5, белая и желтая расы являются значимым фактором развития НАСГ. Кроме того, риск становится вероятным уже при наличии незначительного повышения трансаминаз, референтные значения которых для данной категории пациентов <20 МЕ/л, чем в популяции.

Таблица 9

Балльная оценка риска НАСГ при морбидном ожирении

Фактор	Баллы
АГ	1
СД 2 типа	1
АСТ ≥27 МЕ/л	1
АЛТ ≥27 МЕ/л	1
Апноэ сна	1
Белая и желтая расы	2

Примечание: риск НАСГ: 0-2 балла – низкий, 3-4 балла – промежуточный, 5 – высокий, 6-7 – очень высокий.

Прогноз и осложнения НАЖБП/НАСГ. В отношении прогноза течения НАЖБП установлены определенные позиции:

1. НАЖБП не усиливает гепатотоксичность и ПЭ фармакологических средств, включая ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы.

2. НАЖБП, сопутствующее ожирение и связанные метаболические факторы могут обострять течение других заболеваний печени — например, алкогольную болезнь печени.

3. При НАЖБП с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита С или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) прогнозы ухудшаются, и ответ заболеваний на терапию снижается.

4. Гепатит С, генотип 3, часто ассоциируется с печеночным стеатозом, что может мешать правильной диагностике гепатита С или НАСГ, или обоих заболеваний вместе.

5. Связанный с НАСГ (криптогенный) ЦП повышает риск ГЦК.

6. Основными причинами смерти у пациентов с ЦП в исходе НАСГ являются:
   — ПКН и ГЦК
   — Сепсис
   — Кровотечение из варикозно-расширенных вен
   — ССЗ/катастрофы.

Сам факт развития НАСГ у пациента с МС значительно снижает его выживаемость, прежде всего за счет прогрессирования рисков сердечно-сосудистых катастроф (таблица 10).

По биопсии печени можно установить тяжесть поражения печени, но, как было установлено, прогностическим фактором заболевания является фиброз, а не воспаление или некроз. На фоне неблагоприятного течения МС спонтанно может возникнуть гистологическое прогрессирование заболевания до НАСГ и связанного с ним ЦП.

Иными словами, НАСГ часто является недооцениваемой причиной криптогенного ЦП. При этом, прогрессирующий фиброз печени может скрываться за стабильным или улучшающимся стеатозом и нормальными биохимическими характеристиками, особенно у пациентов старшего возраста с НАСГ (таблица 11).

Таблица 10

Частота выживаемости при НАСГ в сравнении с ЖГ и АСГ

Выживаемость	ЖГ	НАСГ	АСГ
5-летняя	Нормальная	67%	59 %
10-летняя	Нормальная	38%	15 %

Таблица 11

Частота прогрессирования НАЖБП до НАСГ, ЦП, ПКН и ГЦК

Исследуемая популяция	Частота прогрессирования заболевания
НАЖБП → НАСГ	
Общая популяция	10-20 %
Отсутствие воспаления или фиброза	5 %
Высокий риск, тяжелое ожирение	37 %
НАЖБП → ЦП	
ЖГ	0-4 % в течение 10-20 лет
НАСГ → Фиброз	
Высокий риск, тяжелое ожирение	23 %
НАСГ → ЦП	
Высокий риск, тяжелое ожирение	5,8 %
Общая популяция	3-15 % в течение 10-20 лет
Общая популяция	5-8 % в течение 5 лет
НАСГ → Печеночная недостаточность	
ЦП	38-45 % после 7-10 лет
НАСГ → ГЦК	
ЦП	2-5 % в год

Независимые предикторы для прогрессирования фиброза при НАЖБП:

— Возраст >45–50 лет
— ИМТ >28–30 кг/м ^{2}
— Степень ИР (индекс HOMA)
— СД 2 типа
— АГ.

Наибольшее отрицательное воздействие на выживаемость при НАСГ оказывают:

— СД 2 типа и повышенные уровни АЛТ и АСТ в сыворотке крови.

— Пожилой возраст и наличие некроза при биопсии печени.

— Пожилой возраст, нарушенное содержание глюкозы натощак и наличие ЦП.

Диагностика. Анамнез и клиническая оценка пациента:

• Симптомы пациента:

— В большинстве случаев НАЖБП не имеет каких-либо специфических симптомов.

— Иногда имеются неопределенные симптомы усталости, недомогания и абдоминального дискомфорта.

• При наличии любого из следующих состояний, в особенности при наличии повышенных АСТ/АЛТ в анамнезе, необходимо провести исследование на НАЖБП/НАСГ:

1. Наличие ожирения, в особенности морбидного (ИМТ > 35 кг/м ^{2})

При этом, центральное ожирение коррелирует с тяжестью воспаления в ткани печени по биопсии, а дорсоцервикальная липогипертрофия (горб буйвола) коррелирует с поражением гепатоцитов.

2. Диагноз СД 2 типа
3. Диагнозы, связанные с МС
4. СОАС в анамнезе
5. Наличие ИР
6. Хронически повышенные уровни АСТ/АЛТ невыясненной этиологии

• Детальный анамнез потребления алкоголя пациентом определяется порогом <20 г/сут. у женщин, <30 г/сут. у мужчин.

Данный показатель является критичным, поскольку ни какие диагностические тесты не позволяют достоверно отличить АСГ от НАСГ.

— Для оценки потребления алкоголя должны применяться соответствующие специализированные опросники или оценочные системы. Например, опросник CAGE. CAGE является акронимом четырех вопросов. У Вас когда-либо возникало чувство, что нужно уменьшить потребление алкоголя (C = Cut down)? Раздражаетесь ли Вы в ответ на критику потребления Вами алкоголя (A = Annoyed)? Испытываете ли Вы чувство вины из-за чрезмерного потребления алкоголя (G = Guilty)? Имеется ли у Вас утренняя потребность в алкоголе, чтобы “продрать глаза” (E = Eye-opener)? CAGE является широко применяемым методом скрининга алкоголизма и подтверждает клинически значимое потребление алкоголя, если по крайней мере один ответ является положительным, и если результат теста на определение расстройств, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT), >8 баллов.

• Физикальные данные в случае наличия заболевания печени: телеангиоэктазии, асцит, гепатомегалия, спленомегалия, ладонная эритема, желтуха, печеночная энцефалопатия, следует рассматривать, как проявления прогрессирования НАЖБП.

Лабораторные тесты и методы визуализации при НАЖБП. Цитолитический синдром:

— У 10% пациентов НАЖБП уровни АЛТ и АСТ могут быть нормальными, в особенности при ЖГ. Отношение АСТ/АЛТ < 1 — это отношение характерно для НАСГ, если оно > 2, то необходимо исключать АСГ.

— Высокий уровень ферритина при наличии нормального насыщения трансферрина всегда свидетельствует о необходимости исключить НАСГ.

Методы визуализации накопления жиров в печени:

— МРТ дает количественную оценку, но не позволяет отличить НАСГ от АСГ.

— УЗИ является обычным скрининговым тестом на НАЖБП.

Ни одним из известных методов визуализации невозможно точно определить количество жира в печени, если его содержание < 33%, и отличить НАСГ от АСГ.

Основные заболевания для дифференциальной диагностики НАЖБП:

1. Вирусный гепатит. Следует иметь ввиду, что у пациента помимо НАЖБП/НАСГ, может быть сопутствующий вирусный гепатит.

2. Заболевание печени, связанное с потреблением алкоголя (опросник GAGE).

3. Аутоиммунные заболевания печени.

4. Болезни накопления и наследственные заболевания печени: наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит альфа-1-антитрипсина, синдром поликистозных яичников.

5. Лекарственное заболевание печени (лекарственный анамнез).

Алгоритм дифференциальной диагностики у пациента с НАЖБП, включает пошаговую оценку лабораторно-инструментальных тестов (рисунок 2).

В настоящее время ни один из методов диагностики НАЖБП не прошел достаточного изучения в проспективных, двойных слепых исследованиях, и не доказал своей способности определять прогноз или ответ на терапию.

Подозреваемая НАЖБП	• Центральное ожирение, СД 2 типа, ДЛП, МС • Признаки ЖГ при УЗИ
↓	
Минимальная оценка	• Билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, альбумин и липидограмма • Общий анализ крови • aHCV, aHBcorAg, антинуклеарные антитела • Глюкоза крови натощак, если ≥ 5,6 ммоль/л, проведение ПГТТ • Антропометрические данные: рост, вес, ИМТ, ОТ • Измерение АД • Визуализация: абдоминальное УЗИ
↓	
Опциональные тесты	• Если УЗИ не информативно - абдоминальная КТ/МРТ • Биопсия печени в случаях диагностической неопределенности и у пациентов с риском прогрессирующего печеночного фиброза
↓	
Дополнительные тесты	• Наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит альфа-1-антитрипсина, синдром поликистозных яичников • Аутоиммунные болезни печени (AHA, АГМ, AMA, anti-LKM Ab)

Рис. 2 Дифференциально-диагностический алгоритм при НАЖБП.
Примечание: AMA – антимитохондриальные антитела; AHA – антинуклеарные антитела; anti-LKM Ab – антитела к печеночно-почечным микросомам; АГМ – антитела к гладкой мускулатуре; ИМТ – индекс массы тела; ГГТ – гамма-глутамил трансфераза; aHBcorAg – антитела к сердцевидному антигену гепатита В; aHCV – антитела к вирусу гепатита С.

С учетом прогностической значимости фиброза печени большая роль уделяется возможности его неинвазивной оценки у пациентов с НАЖБП.

Специализированные методы визуализации, включая FibroScan, в которых применяется новый принцип “контролируемого параметра аттенуации” (controlled attenuation parameter – CAP), а также позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) имеют ограничения в виде невысокой доступности, стоимости и отсутствием адекватных контролируемых данных.

Биопсия печени. Хотя биопсия печени является инвазивной и имеет потенциал для ошибок при взятии образцов и для противоречивой интерпретации гистопатологических результатов, данная процедура требуется для диагностики и определения стадии НАСГ. В настоящее время наиболее часто применяют систему общей гистологической оценки (таблица 12).

В основном данную систему применяют в контролируемых испытаниях для оценки эффектов экспериментальных видов терапии, а не для установки диагноза НАСГ. Однако, она прошла независимую валидацию и ее можно применять для диагностики НАЖБП/НАСГ как у взрослых, так и у детей.

Биопсия и гистологическое исследование ткани печени показаны для подтверждения диагноза НАСГ, определения степени и стадии фиброзных изменений, а так же для исключения других заболеваний при наличии одного или нескольких следующих результатов:

- Повышенный уровень ферритина в сыворотке при отсутствии увеличения насыщенного трансферрина
- Цитопения
- Спленомегалия
- Клинические признаки хронического заболевания печени
- СД 2 типа и постоянно высокие уровни АСТ/АЛТ
- Ожирение и возраст > 45 лет, или повышенные уровни АСТ/АЛТ
- Гепатомегалия невыясненной этиологии.

Чувствительность диагностических тестов при НАЖБП так же колеблется в зависимости от используемого метода (таблица 13).

Диагностическая стратегия при НАСГ строится по каскадному принципу (рисунок 3).

Тесты на печеночные ферменты и УЗИ печени:

- У пациентов, обратившихся за медицинской помощью по причине ИР/МС/СД

Процедуры визуализации для оценки стеатоза:

- У пациентов с повышенными печеночными ферментами

Показания для биопсии печени у пациентов НАЖБП:

- Если имеется сильное подозрение на прогрессирующий фиброз, когда печеночные ферменты повышены, и по УЗИ подтверждается стеатоз.
- Для определения тяжести заболевания/фиброза, когда результаты неинвазивных тестов неопределенные.
- Пациентам с хроническим заболеванием печени (кроме НАЖБП) и положительными результатами тестов на метаболические ФР, ИР и стеатоз при УЗИ.
- При повышенном уровне ферритина с нормальным насыщением трансферрина, следует исключить НАСГ.

Таблица 12

Система гистологической оценки НАСГ

Степень активности НАСГ: степень = общий балл: S + L + B (диапазон 0-8)					
Стеатоз	S-балл	Лобулярное воспаление	L-балл	Баллонирование гепатоцитов	B-балл
< 5%	0	Нет	0	Нет	0
5-33%	1	< 2	1	Несколько баллонирующих клеток	1
34-66%	2	2-4	2	Много баллонирующих клеток	2
> 66%	3	> 4	3		
Стадия фиброза НАСГ					Стадия
Нет					0
Легкий перисинусоидальный фиброз в зоне 3					1a
Умеренный перисинусоидальный фиброз в зоне 3					1b
Только портальный/перипортальный фиброз					1c
Перисинусоидальный в зоне 3 и портальный/перипортальный фиброз					2
Мостовидный фиброз					3
Цирроз					4

• Во время хирургических операций в других группах высокого риска — например хирургическое лечение ожирения, холецистэктомия.

Ни один из неинвазивных тестов не исключает другие возможные фоновые заболевания печени и не определяет стадию заболевания в плане прогноза.

В конечном счете, НАЖБП/НАСГ является диагнозом исключения, и биопсия печени требуется для подтверждения диагноза, определения стадии заболевания, исключения других заболеваний печени и определения необходимости и безотлагательности терапии.

После исключения других заболеваний печени необходима последующая оценка прогрессирования заболевания (рисунок 4).

Лечение. На сегодняшний день ценность большинства видов лечения НАЖБП/НАСГ остается неопределенной, общепринятой лекарственной терапии, которая была утверждена на основании контролируемых исследований — нет.

Общепризнанным подходом в лечении НАЖБП/НАСГ, позволяющим изменить течения заболевания — является изменение образа жизни.

Терапевтические мишени при НАЖБП — ИР и окислительный стресс.

Целью лечения при НАСГ является снижение гистологических проявлений, улучшение ИР и нормализация уровней печеночных ферментов.

При отсутствии общепринятых стандартных методов лечения, контроль НАСГ фокусируется на ассоциированных состояниях.

Лечение НАСГ должно быть активным в отношении предотвращения прогрессирования фиброза

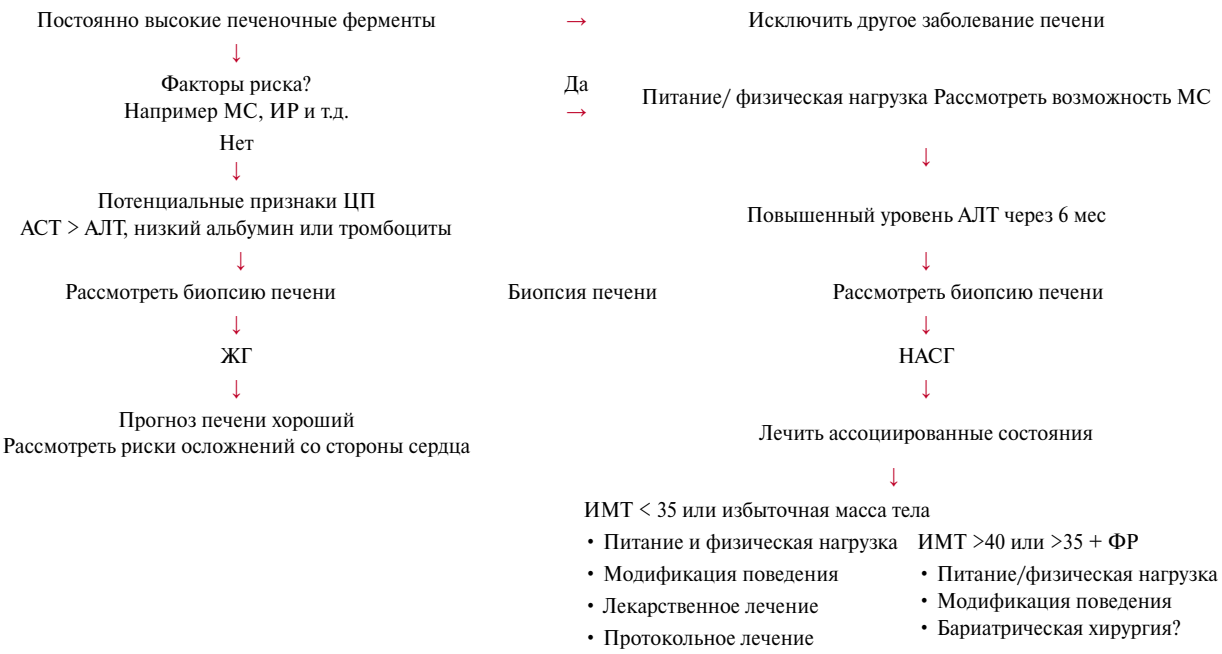


Рис. 3 Алгоритм контроля для НАЖБП

Таблица 13

Диагностические тесты при НАЖБП

Испытание	Чувствительность	Специфичность	Примечания
Гистология, биопсия печени	Золотой стандарт	Невозможно надежно отличить АСГ и НАСГ	Значительная вариабельность интерпретаций одного и того же образца у разных гепатологов; лучшим вариантом будет участие опытного квалифицированного гепатолога
Печеночные ферменты	Низкая	Низкая	АСТ/АЛТ обычно <1,0; значения могут быть нормальными
Методы визуализации			
УЗИ	Ограниченная	Ограниченная	Чувствительный метод в случае стеатоза >33 %; зависит от квалификации специалиста
МРТ, МРС, КТ ± контрастирование	Результаты вариабельные и не поддаются точной проверке		Процедура дорогостоящая, менее доступная, невозможно различить стеатоз и фиброз или НАСГ/АСГ или стадию заболевания, и не является сенситивной в случае стеатоза <33 %

Примечание: КТ – компьютерная томография, МРС – магнитно-резонансная спектроскопия.

до ЦП, поскольку данные пациенты часто не могут являться кандидатами на трансплантацию печени вследствие морбидного ожирения, ССЗ или других осложнений их фонового состояния.

Абсолютной целью изменения образа жизни является снижение избыточного веса, что способствует уменьшению ИР. Так было продемонстрировано, что даже постепенная потеря веса на 5–10% улучшает гистологическую картину и ферменты печени, но не уменьшает фиброз. Наиболее эффективный результат обычно получается в комбинации с программой активных физических нагрузок и исключением сидячего образа жизни. Также может потребоваться деликатный подход в объяснении проблем ожирения в некоторых культурах, где избыточный вес может рассматриваться как показатель красоты, желанности или благополучия.

Диета: необходимо стремиться к снижению веса на 5–10% и понизить калорийность на 25% от нормального питания (до 2500 калорий в день) в соответствии с возрастом и полом пациента. Умеренно ограниченная по калорийности диета с модифицированным составом макроэлементов дает лучшие результаты в сравнении с очень низкокалорийным питанием. Нужно уделять внимание роли умеренно гипокалорийной диеты и давать рекомендации в отношении типа продуктов питания, которые следует потреблять — избегая фруктозу и трансжиры в безалкогольных напитках и в фастфуде, с повышением содержания в диете омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот.

Выполнение физических упражнений: следует поощрять выполнение аэробной программы физических упражнений с умеренной нагрузкой три-четыре раза в неделю для достижения частоты сердечных сокращений, составляющей 60–75% возрастного максимума.

Эффективность мер по диете и физической нагрузке должна оцениваться после 3-6-месячного периода; если они окажутся неэффективными, следует рассмотреть возможность дополнительных терапевтических мер, таких как фармакологическая терапия.

Операция по снижению веса (бариатрическая) может быть полезна для пациентов с морбидным ожирением; опять же, ее нужно рассматривать заранее, поскольку в большинстве программ такая операция исключена для пациентов, которые уже имеют ЦП. В ограниченном числе исследований сообщалось о значительном улуч-

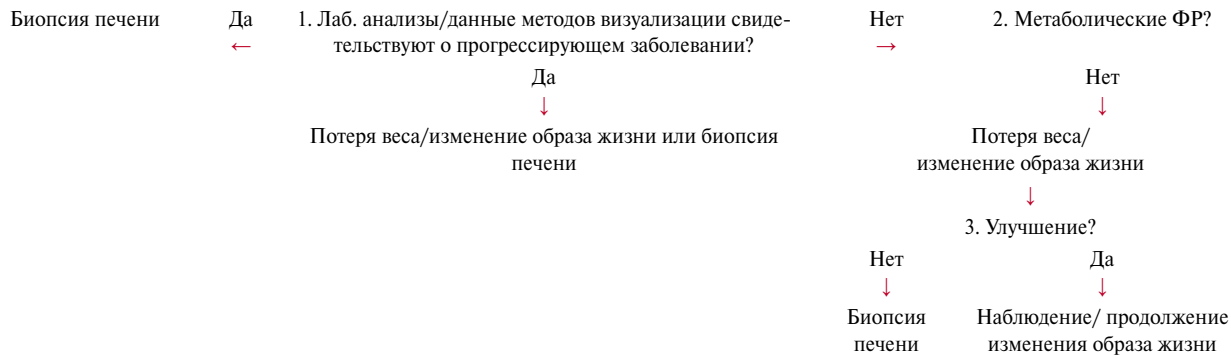


Рис. 4. Принципы наблюдения пациентов с подозрением на НАЖБП

Таблица 14

Тактика наблюдения пациентов НАЖБП

Наблюдение	Рекомендуемая частота
Оценка потери веса, физической нагрузки, изменения диеты и образа жизни	Через 3-6 мес
Анализ крови и число тромбоцитов	2 раза в год
Биохимические тесты печени	2-4 раза в год
Протромбиновое время	2-4 раза в год
Консультация с гепатологом	Через 2 мес, а затем 1 раз в 6 мес, в зависимости от ответа
Скрининг на риск СС осложнений	Каждые 1 год, в зависимости от ФР
Биопсия печени	Каждые 3-5 лет, в зависимости от ответа
Визуализационные тесты	По показаниям

шении симптомов заболевания печени, а также других осложнений МС/ИР после успешной бариатрической операции.

Лечение метаболических нарушений. У пациентов с НАЖБП рекомендуется надлежащий контроль СД, гиперлипидемии и рисков СС осложнений. В исследованиях с аторвастатином и правастатином отмечалось улучшение гистологической картины печени у больных с НАСГ, что, однако требует продолжения исследований на эту тему.

Пациентам НАЖБП без НАСГ с ДЛП возможно проведение терапии статинами под прикрытием препаратами УДХК, у которой так же описано самостоятельное умеренное гипохолестеринемическое действие. У пациентов с НАСГ дополнительный риск токсичности статинов не определен, однако лечение ими возможно после нормализации трансаминаз или снижения менее 2-х норм. Серьезная гепатотоксичность от статинов встречается редко, но риск прогрессирования НАЖБП на фоне их приема пока не определен.

Препараты, влияющие на ИР, такие как тиазолидиндионы и метформин, одобрены для лечения СД, но не для НАЖБП/НАСГ. Поэтому их применение при этом заболевании относят к экспериментальному.

Антиокислители и антифиброзные средства. Такие средства как витамин Е и пентоксифиллин, не были одобрены для лечения НАСГ/НАЖБП.

Активное применение в нашей стране УДХК основано на цитопротективном, мембраностабилизирующем, антихолестатическом, антиокислительном, антиапоптотическом действии данного лекарственного средства. Кроме этого, установлено, что УДХК способствует нормализации липидного обмена за счет активации фарнезоид Х-ассоциированного рецептора и рецептора TGR 5.

В мультицентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании была исследована эффективность УДХК у больных НАСГ в отношении снижения активности трансаминаз и улучшения гистологической картины (снижение степени стеатоза) печени. Однако статистически достоверных различий в группах УДХК и плацебо получено не было. При этом, у 30% пациентов не была проведена повторная биопсия печени.

Поэтому в настоящее время продолжаются исследования эффективности УДХК в терапии НАЖБП. Рекомендуемые схемы лечения УДХК составляют 10–15 мг/кг, продолжительностью 6–24 мес.

Глицирризиновая кислота на сегодняшний день рассматривается, как одно из наиболее перспективных лекарственных средств, обладающих антицитолитическим и антифибротическим действием при различных заболеваниях печени, в т.ч. НАЖБП. Отечественный препарат глицирризиновой кислоты — фосфоглив, включает в себя эссенциально-фосфолипидную составляющую, что позволяет обеспечить механизм эффективной клеточной доставки и мембранного внедрения в гепатоциты. Схемы применения этого лекарственного средства при НАЖБП зависят от стадии заболевания и включают комбинацию парентерального введения с пероральным курсом, продолжительностью 12–24 мес.

В общем, по каждому из указанных лекарственных средств имеются ограниченные данные и незначительное количество двойных слепых, контролируемых испытаний. Поэтому все указанные подходы следует считать на сегодняшний день экспериментальными.

Трансплантация печени является адекватной мерой при печеночной недостаточности. Данный вид лечения показан ~30–40% больных с ЦП, связанным с НАСГ. В большинстве программ пациенты с повышенным ИМТ отклоняются (предельные критерии варьируются от >35 до >45 в зависимости от локально принятой программы). НАСГ может рецидивировать в пересаженной печени и даже развиться в новом месте.

Оценку прогрессирования заболевания и предупреждение его осложнений целесообразно проводить в процессе регулярного наблюдения пациентов на фоне терапии (таблица 14).

Заключение. НАЖБП и НАСГ представляют крупную международную проблему здравоохранения, которая является пандемической и одинаково воздействует на богатые и бедные страны.

Таблица 15

Процентильное распределение ОТ (см) у мальчиков и девочек в возрасте от 2 до 18 лет

Возраст, Годы	Мальчики					Девочки				
	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й
2	42,9	46,9	47,1	48,6	50,6	43,1	45,1	47,4	49,6	52,5
3	44,7	48,8	49,2	51,2	54,0	44,7	46,8	49,3	51,9	55,4
4	46,5	50,6	51,3	53,8	57,4	46,3	48,5	51,2	54,2	58,2
5	48,3	52,5	53,3	56,5	60,8	47,9	50,2	53,1	56,5	61,1
6	50,1	54,3	55,4	59,1	64,2	49,5	51,8	55,0	58,8	64,0
7	51,9	56,2	57,5	61,7	67,6	51,1	53,5	56,9	61,1	66,8
8	53,7	58,1	59,6	64,3	71,0	52,7	55,2	58,8	63,4	69,7
9	55,5	59,9	61,7	67,0	74,3	54,3	56,9	60,7	65,7	72,6
10	57,3	61,8	63,7	69,6	77,7	55,9	58,6	62,5	68,0	75,5
11	59,1	63,6	65,8	72,2	81,1	57,5	60,2	64,4	70,3	78,3
12	60,9	65,5	67,9	74,9	84,5	59,1	61,9	66,3	72,6	81,2
13	62,7	67,4	70,0	77,5	87,9	60,7	63,6	68,2	74,9	84,1
14	64,5	69,2	72,1	80,1	91,3	62,3	65,3	70,1	77,2	86,9
15	66,3	71,1	74,1	82,8	94,7	63,9	67,0	72,0	79,5	89,8
16	68,1	72,9	76,2	85,4	98,1	65,5	68,6	73,9	81,8	92,7
17	69,9	74,8	78,3	88,0	101,5	67,1	70,3	75,8	84,1	95,5
18	71,7	76,7	80,4	90,6	104,9	68,7	72,0	77,7	86,4	98,4

Диагноз должен рассматриваться у всех пациентов, имеющих ФР НАСГ.

Для всех пациентов НАЖБП должны быть установлены диета и физическая нагрузка.

Биопсия должна рассматриваться, как вариант верифицирующей диагностики у пациентов, имеющих ФР НАСГ или других заболеваний печени.

Пациенты с НАСГ или ФР НАСГ сначала должны пройти лечение диетой и физическими упражнениями. Этим пациентам можно дополнительно назначить УДХК. Экспериментальная терапия, включающая метформин, должна рассматриваться только с соответствующим контролем у тех пациентов, у которых не будет отмечаться снижение веса на 5–10% через 6 мес — 1 год успешного изменения образа жизни. Пациентам с цитолизом и фиброзом возможно проведение курсового лечения препаратами глицирризина.

Бариатрическая операция должна рассматриваться у пациентов, у которых указанные выше методы неэффективны, и ее следует провести до того, как у пациента появится ЦП.

Трансплантация печени показана пациентам, отвечающим критериям печеночной недостаточности, но НАСГ может рецидивировать после трансплантации, и возможно она будет исключена у пациентов с морбидным ожирением.

НАЖБП и НАСГ становятся все более серьезной проблемой у пациентов педиатрического возраста, включая детей <10 лет.

НАЖБП и НАСГ являются диагнозами исключения, и требуется тщательное рассмотрение других диагнозов. Клиницист не может диагностировать НАСГ только на основе клинических данных, а морфолог может установить характерные для стеатогепатита гистологические поражения, но не может с надежностью отличить поражения неалкогольной и алкогольной этиологии.

Вариант рабочей схемы терапии НАЖБП. В качестве стандартной терапии рассматривают:

– гипокалорийную, гиполипидемическую диету;

– аэробные физические нагрузки — не менее 3 раз в неделю, через день, по 40–50 мин (осторожно при наличии НАСГ).

С учетом вышеизложенного может быть предложена патогенетически обоснованная схема терапии НАЖБП, которая, однако не является общепринятым стандартом лечения.

Терапия ЖГ:

– УДХК 10–15 мг/кг/сут, внутрь в течение 3–6 мес;

– Фосфоглив по 1 капс. 3 раза в сут во время еды, в течение 3–6 мес;

– назначение метформина производится при наличии нарушений углеводного обмена, а его доза определяется выраженностью данных нарушений.

На этапе НАСГ рекомендуется:

– УДХК 15 мг/кг/сут, внутрь в течение 6–12 мес;

– препарат глицирризиновой кислоты, включающий в себя эссенциально-фосфолипидную составляющую внутривенно по 2,5–5,0 3 раза в неделю, в остальные дни по 2 капс. 3 раза в сут во время еды, в течение 6–12 мес;

– назначение метформина производится в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена в дозе 20 мг/кг/сут (до 3,5 г/сут), внутрь в течение 6–12 мес.

При ИМТ >40 кг/м^2 в качестве дополнения могут рассматриваться:

– ингибиторы кишечной липазы;
– хирургическое лечение ожирения.

Метаболический синдром у детей и подростков

В настоящее время во многих исследованиях было продемонстрировано, что избыточная масса тела и ожирение у детей и подростков ассоциированы с повышенным риском развития МС, СД 2 типа и ССР в последующей жизни. В связи с этим раннее выявление и профилактика МС у детей и подростков является важной задачей здравоохранения.

В 2007г Международной диабетической федерацией (IDF) приняты новые критерии АО и МС у детей и подростков. Эти критерии различаются в зависимости от возраста.

АО диагностируется у детей и подростков в возрасте 6–15 лет в том случае, если ОТ ≥90 процентиля значений процентильного распределения ОТ (таблица 15). У подростков ≥16 лет АО устанавливается согласно критериям для взрослых.

В возрастной группе 6–9 лет диагноз МС не устанавливается, но если у пациента имеется АО в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по МС, СД 2 типа, ССЗ, включая АГ и/или ожирение, то необходимо проводить и другие исследования для последующего наблюдения за пациентами.

В возрасте 10–15 лет диагноз МС устанавливается, если помимо АО у пациента имеется 2 из следующих критериев: ТГ ≥1,7 ммоль/л, ЛПВП <1,03 ммоль/л, АД ≥130/85 мм рт.ст., глюкоза натощак ≥5,6 ммоль/л (или наличие СД 2 типа).

В возрасте ≥16 лет диагноз МС устанавливается с использованием критериев для взрослых.

Профилактика и лечение МС у детей и подростков проводится в основном с использованием немедикаментозных мероприятий. Фармакотерапия применяется только теми препаратами, безопасность использования которых установлена у детей и подростков.

Алгоритм лечения больных с метаболическим синдромом

Учитывая все вышеописанное можно предложить следующую схему лечения больных с МС. Выбор тактики ведения больных с МС должен быть индивидуальным в зависимости от степени и типа ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений МС. Антигипертензивную терапию следует начинать при АД ≥140/90 мм.рт.ст. (Рекомендации по АГ Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов 2013г).

У больных с МС и нормальным уровнем АД лечение должно включать немедикаментозные меропрятия, а при наличии показаний (ИМТ = 30) медикаментозное или хирургическое (ИМТ≥35 и выше) лечение ожирения и коррекцию метаболических нарушений. Кроме того, необходимо регулярно контролировать уровень АД.

Пациентам с АГ и МС необходимо на старте назначать комбинированную антигипертензивную терапию и параллельно рекомендовать лечение ожирение в зависимости от степени его выраженности (при ИМТ≥27кг/м^2 — немедикаментозное + медикаментозное лечение, при ИМТ≥35кг/м^2 хирургическое лечение ожирения), а также коррекцию метаболических нарушений. После достижения целевых показателей АД рекомендовано назначение ацетилсалициловой кислоты (100 мг — 1 раз в сутки). При наличии гендерных дисгармональных проявлений необходимо направление к соответствующим специалистам (гинекологу или урологу) для коррекции, что может существенно повлиять на клиническую картину и течение МС. Признаки поражения печени служат основанием для консультации гастроэнтеролога с целью оптимизации лечения. Пациентам, страдающим СОАС также необходимо специальное обследование и, возможно, лечение у специалистов.

Литература

1. Аринина Е.Н., Верткин А.Л., Калинченко С.Ю. и др. Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике. Методические рекомендации. 2012. Департамета здравоохранения правительства Москвы. 38с.
2. Верткин А.Л., Бурмистров В.А., Бадалян Р.Р. Эректильная дисфункция у больных артериальной гипертензией. Медицинская наука Армении1.XLV № 12005.
3. Вёрткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Галкин И.В. Андрогенная недостаточность: нужна ли мужчинам заместительная гормональная терапия? Фарматека, 2008; 16 (170): 11–6.
4. Вёрткин А.Л., Наумов А.В., Моргунов Л.Ю. и др. Влияние тестостерона ундеканоата на факторы кардиоваскулярного риска у мужчин с метаболически синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008; 5: 68–75.
5. Вёрткин А.Л., Водолазкая А.Н., Галкин И.В. и др. Эректильная дисфункция: лечение и профилактика. Медицинский совет, 2010; 3–4: 38–41.
6. Вёрткин А.Л., Антощенко Т.Г., Ховасова Н.О. и др. Корректоры метаболизма и их роль у больных с коморбидной патологией. Доктор.ру 2010; 3 (54): 34–9.
7. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Будылев С.А. и др. Эректильная дисфункция: повторение и заметки… Медицинский совет 2011; 1–2: 30–40.
8. Гуревич М.В., Гуревич К.Г. Применение метаболических препаратов триметазидина и милдроната при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и их сочетании. Фарматека 2002; (4): 24–7.
9. Дружилов М.А., Отмахов В.В., Бетелева Ю.Е. и др. Эпикардиальный жир и показатели кардиоваскулярного ремоделирования у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением. Сердечная недостаточность, 2013; 14 (1): 22–8.
10. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.). Российский кардиологический журнал 2012; 4 (96), приложение 2: 84 с.

11. Калинина И.В., Осипова И.В., Антропова О.Н. и др. Факторы риска в зависимости от уровня тревоги и депрессии у работников железнодорожного транспорта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 4: 55.
12. Калинина И.В., Осипова И.В., Антропова О.Н. и др. Особенности распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников железнодорожного транспорта в зависимости от уровня тревоги и депрессии. Сибирский медицинский журнал 2009; 4 (2): 103–4.
13. Калинина, И.В. Сравнительный анализ распространенности компонентов метаболического синдрома у работников Западно-Сибирской железной дороги в зависимости от уровня профессионального стресса. Сибирский медицинский журнал 2010; 2 (1):157–8.
14. Калинина И.В., Осипова И.В., Антропова О.Н. и др. Влияние висцерального ожирения на кардиометаболические факторы риска у лиц с профессиональным стрессом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11: 37.
15. Калинина И.В., Осипова И.В., Антропова О.Н. и др. Особенности состава тела у мужчин в зависимости от наличия метаболического синдрома. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием “Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению”. Томск: Печатная мануфактура 2012: 84–5.
16. Калинина И.В. Особенности метаболического синдрома и его компонентов у работников железнодорожного транспорта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул 2013: 24 с.
17. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. Consilium medicum, 2010; 1 (12): 28–33.
18. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал 2010; 4: 83–92.
19. Мычка В.Б., Кузнецова И.В., Кириллова М.Ю. и др. Женский вопрос в кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; 9 (4): 71–80.
20. Мычка В.Б., Кузнецова И.В., Войченко Н.А. и др. Менопаузальный метаболический синдром. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии, 2010; 2 (июнь): 14–9.
21. Мычка В.Б., Кузнецова И.В., Войченко Н.А. и др. Основные принципы ведения женщин в перименопаузе. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии, 2010; 2 (июнь): 20–5.
22. Мычка В.Б., Блинова Н.В., Горностаев В.В. и др. Медикаментозное лечение ожирения у больных метаболическим синдромом. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии, 2010; 2: 38–43.
23. Мычка В.Б. Женское сердце. 2011. 180с.
24. Мычка В.Б., Толстов С.Н. Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10 (3): 72–5.
25. Мычка В.Б., Кириллова М.Ю., Кузнецова И.В. и др. Применение гормональной терапии, содержащей низкодозированный эстроген и дроспиренон, у женщин в пременопаузе и ранней постменопаузе. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология, 2011; 4: 30–9.
26. Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6), Приложение 2, 64 с.
27. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г. и др. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М: Наука 2009: 392 с.
28. Осипова И.В., Калинина И.В., Симонова Г.И. и др. Влияние профессионального стресса на развитие кардиометаболических факторов риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (4): 60.
29. Осипова И.В., Симонова Г.И., Калинина И.В. и др. Сравнительная оценка значимости кардиометаболических факторов риска у работников стрессовых профессий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (3): 53–7.
30. Осипова И., Антропова О. Особенности диагностики и течения “Гипертонии на рабочем месте” у лиц с профессиональным стрессом. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. Germany 2012; 204 с.
31. Осипова И.В., Калинина И.В., Антропова О.Н. и др. Особенности метаболического синдрома у лиц стрессовой профессии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием “Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению”. Томск: Печатная мануфактура 2012: 135–6.
32. Пушкарь Д.Ю., Верткин А.Л., Гамидов С.И. и др. Эректильная дисфункция. 2010 г. Москва, 180с.
33. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8 (6), Приложение 2.
34. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007; 3: 10–4.
35. Соколов А.И., Сото С.Х., Тарасова И.Б. и др. Состав тела и энергообмен в покое. Вопросы питания 2012; 2: 12–7.
36. Толстов С.Н., Мычка В.Б. Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10 (3) 72–5.
37. Толстов С.Н., Мычка В.Б., Салов И.А. и др. Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия. Акушерство и гинекология, 2011; 2: 24–31.
38. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г, Гриценко О.В. и др. Эпикардиальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома. Кадиосоматика. 2012; 4: 51–4.
39. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. Эпикардиальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение. Сердце, 2011, 10 (59):143–7.
40. Чумакова Г.А., Веселовская Н., Гриценко О.В. и др. Эпикардиальное ожирение как фактор риска коронарного атеросклероза. Кардиология. 2013; 1: 51–5.
41. Яшков Ю.И. Гастрошунтирование в хирургии морбидного ожирения. Анналы хирургии, 2006; 2: 12–7.
42. Яшков Ю.И. Гастрошунтирование и билиопанкреатическое шунтирование — первые наблюдения и результаты. Материалы III российского симпозиума “Хирургическое лечение ожирения и сопутствующих метаболических нарушений”. Ст-Петербург 2004; 53.
43. Яшков Ю.И.. Первый российский опыт применения билиопанкреатического шунтирования в модификации Hess-Marceau для лечения морбидного ожирения. Анналы хирургии 2006; 2: 42–7.
44. Abderrahmani A, Niederhauser G, Favre D, et al. Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells. Diabetologia. 2007;50:1304–14.
45. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999; 22: 667–89.
46. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267–78.
47. Barnett AH. Insulin-sensitizing agents — thiazolidinediones (glitazones). Curr Med Res Opin 2002; 18 (Suppl. 1): S31–9
48. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004 Oct 13;292 (14):1724–37.
49. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. Диагностирование и контроль неалкогольной жировой болезни печени: Практические рекомендации Американской ассоциации исследования заболеваний печени,

Американского гастроэнтерологического колледжа и Американской гастроэнтерологической ассоциации. Hepatology 2012; 55:2005–23.

50. Chevallier JM. From bariatric to metabolic surgery: 15 years experience in a French university hospital. Bull Acad Natl Med. 2010 Jan;194 (1):25–36; discussion 36–8.
51. Cheung O, Sanyal AJ. Последние достижения в лечении неалкогольной жировой болезни печени. Curr Opin Gastroenterol 2010; 26:202–8.
52. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. JAMA 2003;290:486–94.
53. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B et al. Clinucal guidlines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med 2007;3:737–47.
54. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. J Hypertens 2005; 23: 875–82. OS.
55. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. J Hypertens 2005; 23: 1589–95. OS.
56. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet. 1999;354:617–21.
57. Despres J.P. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. J Endocrinol Invest 2006; 29, 3: 77–82.
58. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; a randomized study. Lancet 2001;357:905–10.
59. Ding D, Chen DL, Hu XG, et al.Outcomes after laparoscopic surgery for 219 patients with obesity. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2011 Feb;14 (2):128–31.
60. Dinger J, Assmann A. The safety of continuous combined HRT under real life conditions: results from the EURAS HRT study. 8th Congress Eur Soc Gynecol, 2009.
61. Dixon JB, Murphy DK, Segel JE, et al. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on type 2 diabetes. Obes Rev. 2012 Jan;13 (1):57–67.
62. Douketis J.D., Sharma A.M. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction. Semin Vasc Med. 2005; 5, 1: 25–33.
63. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: биохимические, метаболические и клинические последствия. Hepatology 2010; 51:679–89.
64. FIELD Study Investigators. Lancet 2005; 366 (9500): 1849–61.
65. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26 (3):215–25.
66. Garb J, Welch G, Zagarins S, et al. Bariatric surgery for the treatment of morbid obesity: a meta-analysis of weight loss outcomes for laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic gastric bypass. Obes Surg. 2009 Oct;19 (10):1447–55. Epub 2009 Aug 5.
67. Grodstein F, Manson JE, Stampfer M. Hormone Therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. J Womens Health 2006; 15: 35–44
68. Hamoui N, Anthone GJ, Kaufman HS, et al. Sleeve gastrec- tomy in the high-risk patient. Obes Surg 2006; 16 (11): 1445–9.
69. Hao M, Head WS, Gunawardana SC, et al. Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction. Diabetes. 2007;56:2328–38.
70. Buchwald H., Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008.Obesity Surgery 2009;19 (12):1605–11.
71. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Assael F. et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88, 11: 5163–8.
72. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. JASE. 2009; 22 (12): 1311–9.
73. I. Osipova, I. Kalinina, G. Simonova, et al. Pisk of the development of diabetes mellitus in men with stress professions with arterial hypertension. Journal of Hypertension 2011; 29, e-Supplement A: 399.
74. Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, et al. Long-Term Effects of Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Type 2 Diabetes Mellitus in Morbidly Obese Subjects. Ann Surg. 2012 Sep 10.
75. Kavamoto R, Tomita H, Oka Y, et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. Intern med 2005; 44: 1232–8. OS.
76. Kehagias I, Karamanakos SN, Argentou M, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the management of patients with BMI<50 kg/m^2. Obes Surg. 2011 Nov;21 (11):1650–6.
77. Kim Z, Hur KY. Laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes: the preliminary report. World J Surg. 2011 Mar;35 (3):631–6.
78. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393–403.
79. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709–16. OS.
80. M. Carpio, M.— C. Zennaro, B. F ve, C. Mammi, A. Fabbri и G. Rosano. Potential role of progestogens in the control of adipose tissue and salt sensitivity via interaction with mineralocorticoid receptor Climacteric 2008; 11: 258–64.
81. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arterioze Monitorane E Loro Associazioni (PAMELA) studi: daily life bloodpressure, cardiac damage, and prognosis. Hypertension 2007; 49: 40–7.OS.
82. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349: 523–34.
83. Montani J.P., Carroll J.F., Dwyer T.M. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004; 28 (Suppl 4):58–65.
84. Mule G, Nardi E, Cottone S, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. J Intern Med 2005; 257: 503–13. OS.
85. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evi- dence report. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1998.
86. National Institutes of Health. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus development conference panel. Ann Intern Med 1991;115 (12):956–61.
87. Patel SM, Ratcliffe SJ, Reilly MP et al. Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (12): 4776–84.
88. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser M et al. More data on hormone therapy and coronary heart disease: Comments on recent publications from the WHI and Nurses' Health Study. Climacteric 2006; 9: 75–6
89. Rafiq N, Younossi ZM. Неалкогольная жировая болезнь печени: практический подход для оценки и контроля. ClinLiverDis 2009; 13:249–66.
90. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2009;32:1924–9.

91. Raskin P, Rendell M, Riddle MC et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 1226–32.
92. Resnick HE, Hones K, Ruotolo G, et al. Insulin resistans, the metabolic syndrome, and of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. Diabetes Care 2003; 26: 861–7. OS
93. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F, et al. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 2013 Jan 1;111 (1):73–8.
94. Salpeter SR, Walsh ME, Greyber E et al. Mortality associated with hormone therapy in younger and older women. Gen Intern Med 2004; 19: 791–804.
95. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375:735–42.
96. Schilacci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. Hypertension 2005; 45: 1978–82. OS.
97. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. Diabetes Care 2005; 28: 2013–8. OS.
98. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. Climacteric 2005; 8 (Suppl. 3): 4–12.
99. Steffen R. The history and role of gastric banding. Surg Obes Relat Dis. 2008 May-Jun;4 (3 Suppl): S7–13.
100. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. Thorax 1991; 46: 85–90.
101. Torres DM, Harrison SA. Диагностика и терапия неалкогольного стеатогепатита. Gastroenterology 2008; 134:1682–98.
102. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes. 1995;44:1249–58.
103. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study. JAMA 2002; 287: 1003–10. OS.
104. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Систематический обзор: эпидемиология и естественная динамика неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита у взрослых. Aliment Pharmacol Ther 2011; 24:274–85. Doi: 10.1111/j.1365–2036.2011.04724.x. Эл.публ. 30 мая 2011 г.
105. Vuppalachi R, Chalasani N. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит: избранные практические проблемы в их оценке и контроле. Hepatology 2009; 49:306–17.
106. Lee W-J, Yu P-J, Wang W, et al. Laparoscopic Roux-en-Y Versus Mini-Gastric Bypass for the Treatment of Morbid Obesity: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. Ann Surg. 2005; 242 (1): 20–8.
107. White WB, Pitt B, Preston RA, et al. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. Circulation 2005; 112: 1979–84.
108. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, T. et al.; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. Pediatr Diabetes. 2007; 8 (5): 299–306.